

LYON | MAI 2021

#Recherche #Arthrose #Digitale
#Stimulation #Nerf #Vague

RECHERCHE CLINIQUE : ÉTUDE ADEPT – 1^{ER} ESSAI DE TRAITEMENT DE L’ARTHROSE DIGITALE ÉROSIVE PAR NEUROSTIMULATION TRANSCUTANÉE AURICULAIRE DU NERF VAGUE (tVNS*)

La Fondation APICIL présente ADEPT, un essai clinique pilote ouvert, coordonné par le Pr Jérémie SELLAM (service de rhumatologie de l'Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris) et promu par l'AP-HP.

Cette recherche, basée sur un essai de traitement innovant, permet de répondre aux besoins des patients atteints d'arthrose aux mains (également appelée arthrose digitale) afin de traiter les conséquences douloureuses et handicapantes de cette pathologie.

Parmi les localisations d'arthrose, celle des mains touche les articulations des doigts et représente la 2ème localisation d'arthrose la plus fréquente, (après le genou) ; avec une incidence de 4 à 10% dans la population générale de plus de 50 ans. Dans l'arthrose digitale, on individualise l'arthrose dite érosive qui se caractérise par plus de douleur, plus de gêne fonctionnelle, plus d'inflammation et plus de destruction articulaire. C'est pour cette forme la plus sévère d'arthrose des mains que de nouveaux traitements sont attendus. Les essais cliniques médicamenteux réalisés ces dernières années se sont avérés négatifs (anti-TNF, hydroxychloroquine, tocilizumab, colchicine, anti-IL1, méthotrexate).

La stimulation du nerf vague par voie auriculaire transcutanée (tVNS) est une approche originale antalgique et anti-inflammatoire non médicamenteuse ayant donné des résultats encourageants dans plusieurs affections (migraine, épilepsie, dépression).

* tVNS auriculaire : Stimulation du nerf vague par voie auriculaire transcutanée. Le nerf vague, qui appartient au système nerveux autonome, régule certaines fonctions de l'organisme (pression artérielle et motricité digestive). De manière intéressante, le nerf vague, qui interagit aussi avec le système immunitaire et certaines zones du cerveau, a des effets anti inflammatoires et antalgiques.

« Depuis sa création, La Fondation APICIL encourage les meilleures initiatives, les travaux de recherche et les projets innovants qui impulsent de nouvelles pratiques durables dans la prise en charge de la douleur pour tout type de public. Tous les deux ans, la Fondation APICIL lance un appel à projets portant sur de grands sujets de santé publique. En 2019 il était consacré aux douleurs des personnes en situation de handicap. La recherche du Pr Jérémie Sellam, particulièrement innovante, a été lauréate de cet appel à projet et la Fondation APICIL a attribué un prix à hauteur de 12 000€ aux côtés de Schwa Medico, à hauteur de 4 000€. »

Nathalie Aulnette, Directrice de la Fondation APICIL.

État des lieux

L'arthrose est la maladie articulaire la plus fréquente touchant environ 10 % de la population française. Elle se manifeste par des douleurs articulaires aux genoux, mains, hanches et entraîne un handicap fonctionnel.

Parmi ses différentes localisations, l'arthrose digitale (AD) symptomatique, ou arthrose des mains, touche 8 à 16 % de la population générale âgée de plus de 50 ans avec des articulations interphalangiennes dont la douleur et la raideur des mains sont les principaux symptômes de l'AD en induisant un handicap important.

Au sein des arthroses des mains, on individualise l'arthrose digitale érosive (ADE). Cette forme sévère affecte environ 4 à 10 % des patients souffrant d'arthrose digitale. L'arthrose érosive des mains est une forme d'arthrose caractérisée par des douleurs particulièremment intenses, associées à de l'inflammation, des destructions articulaires, et des déformations des doigts. L'ADE s'accompagne d'un handicap comparable à celui de la polyarthrite rhumatoïde. Les radiographies des mains permettent de qualifier d'érosive l'AD avec des destructions caractéristiques.



Apparence clinique d'arthrose digitale érosive.

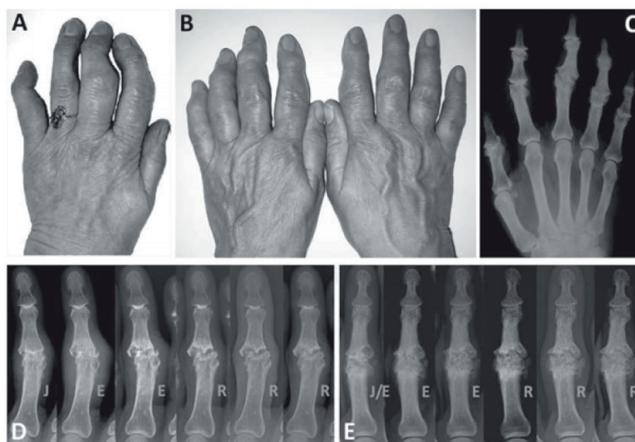


Figure 1 Clinical appearance of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints is illustrated in (A) where erosive progression and subsequent remodelling caused functional inability of the second, third and fifth digit, and in (B) where almost all interphalangeal joints of both hands were affected and disabled. Remodelling of the interphalangeal joints in (B) after the erosive process is shown on the corresponding radiograph (C). Typically, metacarpophalangeal joints are spared in this condition. (D and E) Erosive progression and subsequent remodelling in two different proximal interphalangeal (PIP) joints is shown in a series of radiographic images taken at 6-month intervals. PIP joints in which the synovial joint space has disappeared ('J' phase) pass through the erosive 'E' phase and eventually remodel ('R').

Contexte

En dépit de sa fréquence élevée, l'éventail des médicaments utilisés dans l'arthrose demeure restreint et pose problèmes :

- **Manque d'efficacité (exemple : paracétamol),**
- **Problèmes de tolérance (exemples : anti-inflammatoires non stéroïdiens ou opioïdes/morphiniques).**

Certaines modalités pharmacologiques (capsaïcine topique, chondroïtine sulfate) ne sont pas ou plus remboursées en France en raison de leur faible niveau de preuve d'efficacité. Il n'y a donc à ce jour aucune perspective de nouveaux traitements de l'arthrose digitale et particulièrement de l'arthrose digitale érosive. De nouvelles approches thérapeutiques innovantes sont donc nécessaires.

Le nerf vague, qui appartient au système nerveux autonome, régule certaines fonctions de l'organisme (pression artérielle et motricité digestive). De manière intéressante, le nerf vague, qui interagit aussi avec le système immunitaire et certaines zones du cerveau, a des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. De tels effets peuvent être obtenus en stimulant le nerf vague. Jusqu'à récemment, on stimulait le nerf vague au niveau de son passage dans le cou à l'aide d'un dispositif implantable nécessitant un geste neurochirurgical. Cependant, le caractère invasif de la stimulation a limité le développement d'une telle approche.

« À l'aide du dispositif de neurostimulation électrique transcutanée (TENS) utilisant une électrode auriculaire appliquée sur la cyma conchae de l'oreille gauche, la tVNS auriculaire pourrait être un nouveau traitement antalgique et anti-inflammatoire simple et bien toléré de l'arthrose digitale érosive (ADE) douloureuse. »

**Pr Jérémie Sellam,
Service de rhumatologie,
Professeur des
Universités – Praticien
Hospitalier. Hôpital
Saint-Antoine, AP-HP –
Paris**

Un moyen plus simple, facilement accessible et bien toléré est de stimuler le nerf vague à l'oreille gauche au niveau d'une zone appelée *cyma conchae* qui contient des fibres nerveuses du nerf vague. Il s'agit de la stimulation auriculaire de la voie transcutanée du nerf vague (tVNS).

Le dispositif de neurostimulation électrique comprenant un petit boîtier délivrant un signal électrique de faible intensité est relié à une électrode auriculaire (voir photo) qui peut stimuler efficacement le nerf vague de l'oreille. Cette technique a donné des résultats encourageants dans d'autres affections douloureuses (polyarthrite rhumatoïde ou migraine).



Appareil de neurostimulation TENS eco 2, description de la zone cyma conchae et photo de l'électrode auriculaire.

« La stimulation du nerf vague par voie auriculaire transcutanée (tVNS) est une approche originale antalgique et anti-inflammatoire ayant donné des résultats encourageants dans plusieurs affections telles que les migraines, les épilepsies ou encore les dépressions. De nombreux essais cliniques de tVNS auriculaire sont encore en cours. Notre étude ADEPT avait pour but d'évaluer dans le cadre d'un essai pilote l'intérêt de la VNS transcutanée auriculaire dans l'arthrose digitale érosive (ADE) symptomatique, dans la perspective d'un essai randomisé contrôlé. Il s'agissait donc d'un essai ouvert dans lequel ont été inclus des patients souffrant d'ADE symptomatique et réfractaire aux traitements usuels. »

Pr Jérémie SELLAM, Service de rhumatologie, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier. Hôpital Saint-Antoine, AP-HP – Paris.

Méthodologie

Essai clinique pilote ouvert non randomisé

Objectifs de l'étude

■ **Objectif principal** : Mesurer l'efficacité antalgique sur les douleurs digitales à 4 semaines (S4) d'une tVNS auriculaire (1 heure/jour) chez les patients présentant une arthrose digitale érosive, symptomatique (douloureuse) et inflammatoire (gonflement articulaire aux mains).

■ Objectifs secondaires :

1. Évaluation entre Semaine 0* et Semaine 4 de la fonction des mains
2. Tolérance au traitement
3. L'observance du traitement

*So : semaine 0 – Début de l'étude, mise en place de l'appareil de neurostimulation

Critères d'inclusion

- Patients présentant une ADE symptomatique (EVA douleur $\geq 40/100$) et inflammatoire,
- Age ≥ 18 ans,
- Consentement signé,
- Patient affilié à l'assurance maladie.

Critères de non-inclusion

- Trouble du rythme,
- Trouble de la conduction.

Communications scientifiques

- Congrès américain de rhumatologie (ACR convergence, novembre 2020, congrès digitale de l'American College of Rheumatology),
- Congrès de la Société française de Rhumatologie digital (décembre 2020),
- Article soumis pour publication scientifique à paraître.

Budget :

Coût global de la recherche : 16 000 euros
dont 12 000 euros par la Fondation APICIL et 4 000 euros par Schwa Medico qui a aussi fourni les dispositifs et kits de stimulation.

Déroulé de l'étude

L'étude s'est déroulée dans le service de rhumatologie de l'hôpital Saint-Antoine, AP-HP en 2019 - 2020.

Le kit de stimulation contenait :

- 1 dispositif TENSeco2 de Schwa-Medico,
- 1 électrode auriculaire,
- Gel de conduction.

Stimulation 1 heure par jour, à la fréquence de 25 Hz, largeur d'impulsion 50 microsecondes, intensité progressivement croissante jusqu'à 15 mA ou en dessous en cas d'inconfort auriculaire. TENSeco2 est déjà disponible dans d'autres indications et les électrodes auriculaires sont spécialement conçues pour la tVNS.

■ **La visite d'inclusion (VO)** permettait de vérifier les critères d'inclusion, de non-inclusion, les informations du patient et le recueil du consentement. Lors de cette visite, un kit de stimulation était fourni au patient, avec les réglages de l'appareil faits et non modifiables pour éviter les erreurs de manipulation. Une séance de formation était donnée au patient par le médecin investigator afin que celui-ci soit autonome pour l'utilisation de l'appareil de stimulation. La première stimulation d'une heure était effectuée durant cette visite. Ensuite, la stimulation a été effectuée 1 heure par jour par le patient à n'importe quel moment de la journée pendant 1 mois.

■ **La visite d'évaluation (V1)** était effectuée à S4, 1 mois après, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement.

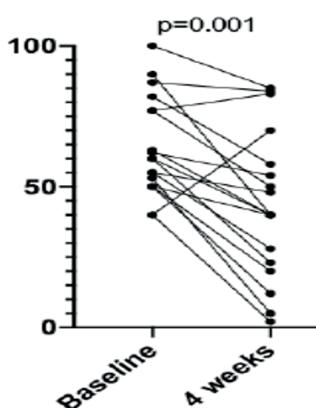
Lors de ces deux visites ont été recueillis :

- EVA douleur : échelle de douleur des mains au cours des 48 dernières heures (critère principal d'évaluation)
- D'autres évaluations : questionnaire FIHOA (auto-questionnaire évaluant la gêne fonctionnelle des mains), nombre d'articulations douloureuses ou gonflées.

Résultat de l'ADEPT

Sur les 20 patients inclus, 18 ont pu être analysés (âge médian 69 ans, 83% de femmes). Initialement, la médiane de l'EVA de la douleur à la main au cours des 48 dernières heures était de 60 [50 ; 78.2] mm.

Après 4 semaines de tVNS, la douleur médiane de la main sur l'EVA est passé à 40 [22.2 ; 61] mm, soit une diminution médiane de -23.5 [-37.2 ; -7.7] (p=0.001). Le nombre d'articulations douloureuse à la pression était passé de 9.5 [5.7 ; 13] au début du traitement à 8 [2.7; 11.5] après 4 semaines (p=0.004).



Diminution de l'intensité douloureuse des mains (évaluée par une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) entre l'inclusion (baseline) et 4 semaines (4 weeks).

Dans le même temps, une amélioration de la fonction des mains (FIHOA) a également été observée. Aucun effet indésirable sévère n'a été noté sur le mois de suivi. Un patient a arrêté précocement la stimulation à cause d'un inconfort auriculaire.

L'étude ADEPT est le 1er essai de neurostimulation auriculaire du nerf vague au cours de l'arthrose. Ces résultats positifs antalgiques avec un profil de tolérance satisfaisant ont incité à la mise en place d'un essai randomisé contrôlé (stimulation active versus stimulation factice) avec plus de patients : l'étude ESTIVAL.

Retombée de l'étude

Protocole ESTIVAL*

La suite du projet ADEPT, l'essai ESTIVAL, vient de débuter et constitue l'étape suivante pour déterminer si la tVNS peut être un nouveau traitement de l'arthrose.

Cette fois, il s'agit d'un essai randomisé contrôlé comparant la stimulation active versus la stimulation factice (équivalent d'un placebo de médicament). Il y a donc un tirage au sort entre appareil actif et factice, en aveugle des patients et des investigateurs.

En pratique, il s'agira de réaliser la tVNS 20 minutes par jour pendant 3 mois. L'efficacité sur la douleur des mains sera évaluée en comparant stimulation active et stimulation factice. Des analyses plus poussées sont prévues (marqueurs sanguins, échographie et IRM des mains).

156 patients souffrant d'arthrose des mains érosive et douloureuse auront la possibilité d'y participer.

Pour atteindre cet objectifs, 18 services hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire (Paris (AP-HP Saint-Antoine, Lariboisière, Cochin, Henri Mondor), Montpellier, Dijon, Caen, La Roche-sur-Yon, Orléans, Nice, Lyon, Besançon, Bordeaux, Brest, Marseille, Strasbourg, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand) participent à ESTIVAL.

Déroulé de l'étude

Une consultation initiale puis à 1, 2 et 3 mois sont prévues. La période d'inclusion s'étend jusu'en mars 2023 pour inclure le nombre de patients nécessaires. En cas d'arthrose touchant d'autres articulations telles que les hanches ou les genoux, des informations sur l'efficacité de la tVNS sur ces localisations seront recueillies.

Depuis mars 2021, 10 patients ont été inclus sur les 156 prévus. Les patients qui souhaitent participer peuvent directement contacter les investigateurs à l'adresse mail suivante :

estival.aphp@gmail.com

Investigateur coordonateur : Pr Jérémie Sellam - jeremie.sellam@aphp.fr

Directrice scientifique : Dr Alice Courties - alice.courties@aphp.fr

Médecin d'étude clinique : Dr Camille Deprouw - camille.deprouw@aphp.fr

Enregistrement de l'étude ESTIVAL :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

ESTIVAL est un essai clinique promu par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique national.

* Essai randomisé comparant STimulation auriculaire transcutanée du nerf Vague versus sham stimulation dans l'Arthrose digitale érosive symptomatique et inflammatoire



À PROPOS FONDATION APICIL CONTRE LA DOULEUR

La Fondation APICIL contre la douleur est Reconnue d'Utilité Publique depuis sa création en 2004. Cette reconnaissance par le Conseil d'État implique un fonctionnement non lucratif, une gestion financière désintéressée et une cause d'intérêt général.

La Fondation APICIL a un objectif unique : contribuer au soulagement de la douleur des patients, de leurs proches et également de celle des soignants sur l'ensemble du territoire français.

La Fondation APICIL agit à travers 3 axes prioritaires : financer la recherche, informer et sensibiliser, améliorer le soin et l'accompagnement des patients par les techniques complémentaires. À travers les projets accompagnés et les nombreux partenariats construits avec les acteurs de la société civile (associations, soignants, patients, sociétés savantes, institutions), la Fondation APICIL s'engage pour faire reconnaître la nécessaire prise en charge de la douleur comme une priorité de santé. **À ce jour, 10,9 millions d'euros ont été consacrés à 785 projets et actions innovantes.**

Plus d'informations : www.fondation-apicil.org



CONTACT

Nathalie Aulnette, Directrice
21 place Bellecour, Lyon 69002
nathalie.aulnette@fondation-apicil.org

- @FondationAPICIL
- @apicilfondation
- Fondation APICIL
- Fondation APICIL

CONTACTS PRESSE

Wilma Odin-Lumetta & Justine Peilley
contact@buro2presse.com
06 83 90 25 64 - 04 81 11 80 78