



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**La Neurostimulation non-invasive trans-auriculaire du Nerf Vague
dans l'Énurésie Primaire Monosymptomatique réfractaire :
Protocole pour Étude-Pilote, Questionnaire d'étude de la
connaissance de la NSV en France et analyse d'un SCED Cas
unique « pseudo-expérimental »**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2023 à 16h
au Pôle Recherche

par Pascaline DELEUME

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur TIFFREAU

Assesseurs :

Madame le Docteur Anne BLANCHARD

Madame le Docteur Anne SCHILL

Madame le Docteur Ania BENNOUR

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Pia WATTINNE

AVERTISSEMENT

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Définition
ADH	Anti-Diuretic Hormon (Hormone Anti-Diurétique)
AFU	Association Française d'Urologie
AJMER	Association des Jeunes Médecins en Rééducation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BUD	Bilan Uro-Dynamique
EBC	Expected Bladder Capacity (Capacité Vésicale Théorique)
EBM	Evidence Based Medicine (Médecine Basée sur les preuves)
EEG	Electro-Encéphalogramme
EMG	Electro-Myogramme
ERC	Essai Randomisé Contrôlé
FC	Fréquence Cardiaque
FMS	Functional Magnetic Stimulation (Stimulation Magnétique Fonctionnelle)
HAS	Haute Autorité de Santé
HRA	Hyperréactivité autonome
HRV	Heart Rate Variability (Variabilité de la Fréquence Cardiaque)
ICCS	International Children Continence Society
IEM	Institut d'Education Motrice
IME	Institut Médico-Educatif
MVV	Maximum Volume Voided (Volume mictionnel maximal)
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement
NSV	Neurostimulation Vagale
PA	Pression Artérielle
PMNE	Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis (Enurésie primaire monosymptomatique)
REM	Rapid-Eye Movement
RMSSD	Racine carrée de la moyenne des différences des RR successifs au carré
RPM	Résidu Post-Mictionnel
RoBiNT	Risk of Bias in N-of-1 Trial
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SCED	Single Case Experimental Design
SDNN	Standard Deviation of all NN Intervals
SII	Syndrome de l'Intestin Irritable
SMR	Soins Médicaux et de Réadaptation
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SRAA	Système Réticulaire Activateur Ascendant
TDAH	Trouble De l'Attention/Hyperactivité
TNF	Tumor Necrosis Factor

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	5
RESUME.....	11
INTRODUCTION.....	12
1. L'Énurésie Primaire Monosymptomatique : Cadre Nosologique	12
1.1 Définition	12
1.2 Épidémiologie	13
a) Prévalence de l'énurésie.....	13
b) Prévalence selon l'âge.....	13
c) Prévalence selon le sexe.....	13
d) Énurésie chez l'adolescent et l'adulte	13
2. Retentissement de l'énurésie	14
3. Enurésie, un handicap invisible.....	15
4. Contexte de l'étude.....	15
RAPPEL ANATOMIQUE.....	17
1. SNA	17
1.1 Anatomie du SNA.....	17
a) Système Sympathique	17
b) Système Parasymphatique.....	18
1.2 Anatomie fonctionnelle du SNA.....	20
1.3 Le Nerf Vague.....	21
2. Appareil vésico-sphinctérien.....	25
2.1 Anatomie de l'Appareil vésico-sphinctérien	25
a) Les reins	26
b) L'uretère.....	26
c) La vessie.....	26
d) L'urètre	27
e) Myo-architecture vésico-sphinctérienne	27
2.2 Innervation de l'appareil vésico-sphinctérien	28
a) Innervation Somatique	28
b) Innervation Végétative	29
c) Implication dans le cycle continence-miction.....	31
d) Les centres nerveux.....	31
e) Les voies motrices.....	32

f) Les voies sensibles	32
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	33
1. SNA et sa médiation neuro-pharmacologique	33
2. Trajectoire développementale	34
2.1 Physiologie de la continence et de la miction chez l'enfant	34
a) Maturation physiologique et régulation de la miction	34
b) Facteurs de la continence	36
2.2 L'acquisition de la propreté	37
a) Le contrôle volontaire	37
METHODES D'INVESTIGATION DU SNA	41
1. Méthodes directes.....	42
2. Méthodes indirectes.....	42
LIGNES THERAPEUTIQUES GOLD STANDARD ACTUELLES	49
1. Prévention.....	49
2. Traitements.....	50
2.1 Traitements non médicamenteux	50
a) Urothérapie ou mesures hygiéno-diététiques.....	50
b) Les systèmes d'alarme	51
2.2 Traitements médicamenteux spécifiques	52
a) La Desmopressine	52
b) Les Anticholinergiques : L'Oxybutinine	53
c) Les Antidépresseurs Tricycliques : l'Imipramine.....	53
d) Les Traitements Combinés.....	54
2.3 Autres traitements	54
a) PTENS	54
b) Stimulation du Nerf Tibial Postérieur.....	54
c) Stimulation magnétique	55
d) Rééducation par Biofeedback	55
e) Mirabegron.....	56
f) Fluoxétine	56
g) Indométacine.....	56
h) Thérapies complémentaires.....	57
2.4 Traitement de l'Enurésie de l'adulte.....	57
3. Limites des lignes thérapeutiques actuelles	58
3.1 Évaluation de la réponse au traitement	58

3.2	Taux de réponse aux différents traitements	58
3.3	Effets secondaires des traitements	59
3.4	Attente des parents	60
HISTORIQUE DES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET MANIFESTATIONS		
CLINIQUES DANS L'ENURESIE		
1.	Terrain génétique.....	61
2.	Comorbidités	61
2.1	TDAH et autres troubles neuropsychologiques	61
2.2	SAOS	62
2.3	Obésité	62
3.	Retard de maturation neurologique	62
4.	Le Rôle du Sommeil et de l'Eveil	63
4.1	Seuils d'éveil élevés.....	63
4.2	Horaire des accidents énurétiques.....	64
4.3	Mouvements anormaux.....	65
4.4	Fragmentation du sommeil	65
5.	Anomalies vésico-sphinctériennes	65
5.1	Défaut de sécrétion d'ADH.....	65
5.2	Stress Oxydatif urinaire	66
5.3	Anomalies Urodynamiques.....	66
RATIONNEL DE L'ETUDE : SNA ET ENURESIE		
1.	Retard de maturation	67
2.	SNA et anomalies nocturnes	67
3.	SNA et anomalies vésico-sphinctériennes	68
4.	Dyssynergie sympatho-vagale et Énurésie.....	69
PROTOCOLE POUR ETUDE-PILOTE EN SCED		
1.	Justification du choix de la méthode : Pourquoi le SCED ?	72
2.	Principes de la méthodologie SCED	75
2.1	Principes.....	75
2.2	Les Types de protocoles SCED	76
2.3	Avantages.....	78
2.4	Inconvénients	78
2.5	Contraintes	78
3.	MATÉRIEL ET MÉTHODE	79
3.1	Population étudiée.....	79

a)	Sélection et recrutement.....	79
b)	Critères d'inclusion.....	79
c)	Critères de non-inclusion.....	80
d)	Critères d'exclusion.....	80
3.2	Design de l'étude.....	81
a)	Objectif principal.....	81
b)	Objectifs secondaires.....	81
c)	Respect des critères RoBiNT.....	81
3.3	Matériel : Appareil de NSV.....	83
3.4	Déroulement de l'étude.....	86
a)	Visite V0 : Inclusion.....	88
b)	Visite V4 : Séance d'éducation thérapeutique.....	88
c)	Visites de suivi.....	89
d)	Visite de fin d'étude V19.....	89
e)	Carnet de suivi.....	90
f)	Critère de jugement principal.....	91
g)	Critères de jugement secondaires.....	91
h)	Accompagnement des parents.....	91
4.	STATISTIQUES.....	92
4.1	Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	92
4.2	Randomisation.....	93
4.3	Analyse statistique.....	95
4.4	Mesures prises pour diminuer les biais.....	97
5.	RÉSULTATS ATTENDUS.....	98
5.1	Critère de jugement principal.....	98
5.2	Critères de jugement secondaires.....	98
	QUESTIONNAIRE D'ETUDE SUR LA CONNAISSANCE DE LA NSV EN FRANCE....	99
	ÉTUDE CLINIQUE PAR SCED CAS UNIQUE « PSEUDO-EXPERIMENTAL ».....	101
	DISCUSSION.....	103
1.	Intérêt du travail.....	103
2.	Difficultés rencontrées.....	103
	PERSPECTIVES.....	104
1.	Réplication de l'étude.....	104
2.	Évaluation des programmes de rééducation au domicile.....	104
3.	Promotion de la méthodologie SCED.....	104

4. Promotion de la thérapie par NSV	105
5. Autres terrains d'application futurs de la rééducation du SNA	105
CONCLUSION	106
BIBLIOGRAPHIE	107
ANNEXES	121

RESUME

Contexte : L'énurésie dans l'enfance est extrêmement courante, passant de 20 % chez les enfants de 5 ans à 1- 2% chez les adultes (1,2). La majorité (80 à 90 %) des enfants atteints d'énurésie souffrent d'énurésie primaire monosymptomatique (1-6). Des études ont montré que l'énurésie peut avoir un fort impact psychologique sur l'enfant, son estime de soi et son développement psycho-social. Certaines énurésies primaires monosymptomatiques (PMNE) sont réfractaires à tout traitement et se poursuivent à l'adolescence voire à l'âge adulte. Des études ont rapporté qu'il existe un déséquilibre du SNA dans l'énurésie. La NSV (Neurostimulation Vagale) non-invasive par voie trans-auriculaire est un outil thérapeutique récent qui n'a encore jamais été testé dans l'énurésie mais dans d'autres pathologies où il existe un déséquilibre de la balance sympatho-vagale. Les objectifs de ce travail sont de synthétiser la littérature existante sur le rôle du déséquilibre sympatho-vagal dans l'énurésie, de proposer un protocole pour une Etude-Pilote testant la NSV dans l'énurésie réfractaire, d'évaluer la connaissance de la NSV en France et de réaliser un test de la NSV en méthode SCED « pseudo-expérimental » en cas unique sur une patiente présentant une énurésie réfractaire.

Méthodes : 1/ Proposition d'un protocole pour une Etude-Pilote expérimentale en cas unique SCED en lignes de base multiples à travers 4 sujets, randomisée. L'étude consiste en 3 phases : la première de durée variable d'environ 1 mois constituera la Baseline de l'évaluation de l'équilibre sympatho-vagal des patients. La deuxième phase sera la phase d'intervention qui consiste en la mise en place d'une séance de NSV quotidienne pendant 6 mois. Une dernière phase de 1 mois sera identique à la première phase.

2/ Case-report en méthode SCED « pseudo-expérimental » Cas Unique du suivi d'une patiente de 15 ans présentant une énurésie primaire monosymptomatique en échec des traitements Gold Standard

Résultats : 1/ Résultats attendus concernant l'Etude-Pilote : amélioration significative de la fréquence des épisodes énurétiques, de la qualité de vie des patients et restauration d'une synergie sympatho-vagale.

2/ Résultats attendus concernant le SCED « pseudo-expérimental » Cas Unique : amélioration significative de la fréquence des épisodes énurétiques et de la qualité de vie de la patiente

Conclusion : Les enfants, adolescents et adultes énurétiques en échec des lignes thérapeutiques Gold Standard se retrouvent dans une impasse. Le retentissement en termes de qualité de vie et d'estime de soi est sous-estimé en pratique courante. La littérature montre qu'il existe un déséquilibre sympatho-vagal chez ces patients. Un effet positif de la Neurostimulation Vagale non-invasive par voie trans-auriculaire pourrait être intéressant et optimiser leur prise en charge.

INTRODUCTION

1. L'Énurésie Primaire Monosymptomatique : Cadre Nosologique

1.1 Définition

Selon les critères de l'ICCS et de l'AFU, la définition de l'énurésie primaire monosymptomatique (PMNE) est très spécifique : incontinence intermittente et involontaire survenant pendant le sommeil uniquement, chez les enfants de plus de 5 ans, sans période continue de continence supérieure à 6 mois, en l'absence d'anomalie congénitale des voies urinaires ou de défauts congénitaux ou acquis du SNC, sans aucun symptôme des voies urinaires inférieures, en particulier diurne (3–5). L'énurésie primaire correspond à des enfants qui n'ont jamais eu de période de continence nocturne pendant au moins six mois consécutifs (sans traitement) ; elle s'oppose à l'énurésie secondaire, définie comme la réapparition d'une incontinence nocturne après six mois ou plus de contrôle mictionnel (3–5). L'énurésie est qualifiée d'isolée ou mono symptomatique seulement s'il n'existe aucun autre symptôme associé, en particulier diurne, relevant du bas appareil urinaire. Seule la nycturie (fait d'être réveillé la nuit par un besoin mictionnel) est un symptôme pouvant être associé à la PMNE (3–5). Sur le plan nosologique, l'ICCS a bien défini le cadre du terme « Énurésie » : « Énurésie nocturne » est donc considéré comme tautologique et le terme « énurésie diurne » est ambigu et doit être évité (3–5). Le diagnostic de PMNE ne peut être posé qu'après l'âge de 5 ans du fait du délai de maturation neurologique et du développement psychomoteur. L'énurésie est considérée comme étant physiologique avant cet âge (7). Longtemps considérée d'origine purement psychiatrique, l'énurésie figure également dans le DSM-5.

Les critères du DSM-5 définissant l'Énurésie sont (1) :

- Épisodes récurrents d'énurésie, involontaires ;
- Le comportement se produit au moins deux fois par semaine pendant au moins 3 mois consécutifs ;
- L'énurésie est associée à une détresse sociale importante et à un mauvais fonctionnement scolaire ;
- Le comportement survient chez un enfant qui a au moins 5 ans ;
- Le comportement n'est pas attribué à une condition médicale ou à des médicaments ;

1.2 Épidémiologie

a) Prévalence de l'énurésie

L'énurésie est le trouble du développement de l'enfant le plus fréquent après le trouble allergique/asthme (6). Dans le monde, la prévalence est globalement similaire d'une culture à l'autre et varie de 4 à 16% en fonction de l'âge (2). L'énurésie primaire monosymptomatique représente plus de 80% des enfants souffrant d'énurésie (1–6).

b) Prévalence selon l'âge

La prévalence varie en fonction de l'âge, avec 15-20 % des enfants de 7 ans, 10 % des enfants de 10 ans, 2 % des adolescents et 1 à 2 % des adultes affectés par ce trouble (1,2). L'incidence exacte dans l'enfance et à l'âge adulte reste inconnue car de nombreux parents minimisent la PMNE jusque tardivement ; et certains adultes et adolescents ne consultent pas par gêne ou sont perdus de vue sans suivi à l'âge adulte (1,2). Environ 15 % des enfants atteints de PMNE sont en rémission spontanée chaque année (4,6). Néanmoins, selon les études, 10 à 20% des enfants énurétiques initiaux continueront à souffrir d'énurésie à l'âge adulte (1,6). Une vaste étude épidémiologique de Yeung C. K et al. a révélé que les adolescents présentaient des symptômes d'énurésie plus graves que les enfants et que la résolution spontanée de la PMNE survient majoritairement chez les enfants présentant des symptômes légers (8). Il s'agit donc d'une pathologie très répandue, mais dont l'impact sur la santé et le développement de l'enfant est sous-estimé.

c) Prévalence selon le sexe

L'énurésie est plus fréquente chez les garçons que chez les filles, avec un rapport de 3 à 1, mais cette différence diminue après l'âge de 10 ans (1).

d) Énurésie chez l'adolescent et l'adulte

La prévalence chez l'adulte varie de 1 à 3% de la population selon les études (1–8) : le concept selon lequel tous les énurétiques seront guéris à la puberté est faux. L'énurésie primaire existe chez l'adulte : une prévalence de 2,23 % a été trouvée par Yeung CK et al. dans une population de jeunes adultes de 19 ans par ailleurs, en bonne santé (8). Estimant une prévalence de l'énurésie de 8 % chez les enfants de 7 ans, Hjalmas et al. ont estimé le risque pour un enfant souffrant de PMNE et non traité de rester énurétique à l'âge adulte de l'ordre de 3 % (4). Nappo et al ont rapporté en 2002 que l'énurésie qui persiste à l'adolescence constitue un problème

important : 80% a une énurésie sévère et 20% n'a jamais consulté de médecin pour cela, 40% n'a reçu aucun traitement antérieur. Le traitement de l'énurésie peut être particulièrement difficile à cet âge ; 22% des patients ne répondent pas à la Desmopressine et 23% a une faible observance du traitement administré. L'énurésie chez les adolescents nécessite une étude plus approfondie pour que davantage d'enfants énurétiques reçoivent un traitement adéquat avant d'atteindre l'adolescence (9). Hu et al, lors d'une étude épidémiologique en Chine en Mars 2021 sur 20 345 questionnaires anonymes envoyés à des étudiants universitaires, ont trouvé une prévalence d'énurésie de 1,17% chez ces étudiants avec une proportion de PMNE de 66,1% soit 0,77% des étudiants au total (10). Yeung C.K et al ont montré que les énurésies persistant à l'adolescence et à l'âge adulte sont celles présentant les symptômes les plus sévères dans l'enfance (8).

2. Retentissement de l'énurésie

La PMNE affecte négativement le statut psychosocial de l'enfant, générant manque d'estime de soi, peur des sorties de classe et des soirées pyjama, isolement, sentiment de culpabilité et de honte, et baisse des performances scolaires (1,2). Il ne s'agit pas d'un trouble totalement bénin, il peut avoir des répercussions sur l'enfant et sa famille (1,2). Parmi les enfants souffrant d'énurésie, les plus vulnérables en termes d'image de soi sont les garçons, ceux souffrant d'énurésie primaire et ceux ayant un plus grand nombre de nuits humides par semaine (11). Leur estime de soi peut être normalisée avec un traitement approprié. Il existe une corrélation avec le nombre d'échecs thérapeutiques : Plus il y a d'échecs thérapeutiques, plus l'estime de soi diminue (12). Concernant les parents : les parents s'adaptent généralement au problème avec un sentiment résigné d'impuissance. Ils sont généralement préoccupés par l'effet de l'énurésie sur leur enfant, c'est-à-dire l'effet sur les relations sociales et le développement émotionnel, et ont tendance à croire que l'énurésie est incontrôlable. Certains parents peuvent se montrer agacés et intolérants, en particulier avec un enfant plus âgé et lorsque la famille traverse des tensions. Jusqu'à un tiers des parents ont recours à des mesures punitives (13). Concernant l'attachement, les scores d'anxiété sont plus élevés chez les mères d'enfants souffrant d'énurésie, elles présentent un état anxieux allant de modéré à sévère (14). Plus les parents sont instruits et plus l'enfant atteint d'énurésie est jeune, plus les parents ont une approche positive, avec du soutien et de l'encouragement (15). La PMNE peut avoir un impact négatif sur la perception de l'enfant de la qualité de l'attachement à son *caregiver* (16). Les enfants atteints d'énurésie perçoivent le comportement de leur mère comme fortement hostile

et plus hostile envers eux qu'envers les autres enfants de la fratrie. L'énurésie peut affecter la relation mère-enfant (17). Pendant des siècles, l'énurésie était considérée comme un trouble d'origine purement psychogène ou un retard de développement. L'attitude dite « attentiste » était la règle. Mais des études ont montré qu'en-dehors de l'association avec le TDAH, il n'y a pas de terrain psychiatrique (1). Autrefois considérés comme une cause de l'énurésie, les facteurs psychologiques ou psychiatriques sont maintenant considérés comme une conséquence de l'énurésie (1).

3. Enurésie, un handicap invisible

En France, on compte 12 millions de personnes en situation de handicap. Parmi elles, plus de 9 millions ont un handicap invisible. Il peut s'agir d'atteintes liées à une maladie invalidante (sclérose en plaques, fibromyalgie...), d'un trouble sensoriel, psychique, cognitif, de crises d'épilepsie, du retentissement psychique d'une pathologie. Trop souvent, les handicaps invisibles sont incompris, minimisés ou niés : nombreuses sont les personnes concernées qui doivent faire face à des situations injustes ou des remarques déplacées. Parmi ces remarques, « *Tu pourrais faire un effort* », « *tu es paresseux(se)* » ou encore « *Tu te cherches des excuses* » reviennent de façon régulière (18). Dans le cas de l'énurésie, ce type de discours entraîne une invalidation de la plainte de l'enfant et/ou sa famille. Lottman et al souligne que 48% des mères d'enfants atteints d'énurésie rapportent un manque d'intérêt et de considération de la part de leur médecin (19). La PMNE a pourtant un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients concernés : il s'agit en réalité d'un handicap invisible. Elle correspond à la définition du handicap invisible, qui est un handicap non apparent, entraînant pour un individu une limitation durable de ses possibilités d'action, d'interaction, d'intégration ou de liberté (de parole, de mouvement) sans que l'entourage ou la société ne puissent aisément identifier ou comprendre au premier abord la présence du handicap (18). L'incontinence (diurne et/ou nocturne) est classée comme un trouble de l'excrétion, qui est lui-même l'une des quatre divisions du handicap viscéral (20).

4. Contexte de l'étude

La physiopathologie de l'énurésie primaire monosymptomatique reste à l'heure actuelle non encore totalement expliquée. Il existe 3 facteurs physiopathologiques majeurs mais non-exclusifs (21) :

- Une capacité vésicale nocturne réduite avec de petits volumes mictionnels maximaux nocturnes (MVV < 65% de la capacité vésicale attendue pour l'âge [EBC], calculée avec la formule de *Hjalmas* [(âge+1) x 30ml]) **et/ou**
- Un volume élevé d'urine produite la nuit (polyurie nocturne ; la quantité d'urine produite pendant la nuit dépasse 130% de l'EBC) **et**
- Le trouble de l'éveil : incapacité à se réveiller en réponse au stimulus de vessie pleine

Des études ont proposé comme mécanisme étiologique commun à ces 3 facteurs physiopathologiques un déséquilibre du SNA ou déséquilibre sympatho-vagal. Il semble donc plus qu'intéressant de tester une thérapeutique capable de restaurer une synergie sympatho-vagale, avec le postulat que cela résolve les symptômes de l'énurésie.

Après avoir rappelé brièvement l'anatomie et le contexte physiopathologique, nous nous intéresserons au traitement de l'énurésie primaire monosymptomatique par la Neurostimulation vagale trans-auriculaire. L'objectif de cette thérapeutique est de rétablir une synergie sympatho-vagale. Nous n'avons pas de conflit d'intérêt à déclarer pour ce travail.

RAPPEL ANATOMIQUE

1. SNA

1.1 Anatomie du SNA

Le SNA est anatomiquement constitué de chaînes ganglionnaires pluri-étagées latéro et paravertébrales. Le SNA est considéré comme un système autonome mais il n'est pas si autonome que son nom pourrait le laisser penser : il possède une portion liée ou appartenant au système nerveux périphérique et une au SNC, toutes 2 intimement imbriquées avec le système nerveux cérébro-spinal (22–26). Des stimulations du système nerveux central peuvent induire des schémas de co-activation où l'activité des deux systèmes est augmentée ou réduite (27)

Le SNA est formé d'une chaîne à 2 neurones :

- Un neurone pré-ganglionnaire dont le corps cellulaire est situé dans le névraxe et l'axone appartient au système nerveux périphérique. Il s'agit du neurone connecteur, constitué de fibres B, myélinisées, rapides, qui suivent en grande partie le nerf mixte crânien et spinal. Il fait synapse avec des ganglions ;
- Un neurone post-ganglionnaire totalement dans le système nerveux périphérique issu des ganglions « relais ». Il s'agit du neurone effecteur, constitué de fibres C, peu ou pas myélinisées, plus lentes. Il innerve les tissus ou organes cibles effecteurs (cœur, muscle lisse, glandes sécrétoires).

La terminaison du neurone effecteur post-ganglionnaire constitue la synapse effectrice de la transmission de l'information. Cette synapse effectrice est beaucoup moins élaborée que la jonction neuro-musculaire striée : le contact est effectué par des « varicosités » disposées le long des trajets axonaux ou par des renflements terminaux (ce sont des synapses dites « transitives » ou « en passant »). Il est à noter que les fibres post-ganglionnaires sont beaucoup plus nombreuses que les fibres pré-ganglionnaires, ce qui permet une large diffusion des effets végétatifs. Cela explique les « volées végétatives » constatées cliniquement, correspondant aux épisodes d'HRA chez les blessés médullaires par exemple (22–26).

a) Système Sympathique

Le système sympathique présente une organisation transversale ou métamérique.

A partir d'un segment spinal et de ses nerfs droit et gauche il existe :

- Un échange de fibres avec un ganglion latéro-vertébral par des rameaux communicants blancs ;
- La constitution d'un nerf splanchnique tendu entre ganglion latéro-vertébral et ganglion pré-viscéral, contenant essentiellement des fibres sympathiques ;
- Des nerfs viscéraux qui connectent avec l'organe cible.

Le système sympathique est dit thoraco-lombaire (T10-L2). Issu de la colonne intermédiaire-latérale de la corne latérale de la moelle spinale, il agit par l'intermédiaire de la chaîne ganglionnaire latéro-vertébrale et des ganglions collatéraux prévertébraux. Il intervient dans les réactions de fuite-combat et les situations d'urgence (22–26).

b) Système Parasymphatique

Le système parasymphatique a une disposition longitudinale (axiale) trans-métamérique. Il est dit crânio-sacral. Il naît des noyaux du Tronc Cérébral associés aux nerfs crâniens III, VII, IX et X ainsi que de la substance grise intermédiaire au niveau S2 à S4 de la moelle spinale. Les connexions issues des nerfs crâniens III, VII et IX se font par l'intermédiaire des ganglions des nerfs crâniens, celles du X et des segments sacraux par des ganglions intramuraux situés dans l'organe à innerver ou à proximité de celui-ci.

L'innervation parasymphatique des viscères est donc assurée par 2 contingents topographiquement opposés :

- 1 crânien et 1 sacré :
 - Contingent crânien pour les viscères thoraco-abdominaux :
 - Formé par le X (nerf vague ou pneumogastrique) ;
 - Les fibres parasymphatiques issues du noyau moteur dorsal du vague (cardio-pneumo-entérique) sortent du crâne par le foramen jugulaire ;
 - Elles traversent la région cervicale, le thorax et l'abdomen en fournissant de nombreux rameaux collatéraux ;
 - Les dernières fibres rejoignent le plexus hypogastrique supérieur (nerf pré-sacré) ;
 - Contingent sacré :
 - Naît du noyau autonome sacré S2-S4 (colonne intermédiaire-ventrale) ;

- Rejoint le plexus hypogastrique inférieur (lames droite et gauche) par les nerfs pelviens.

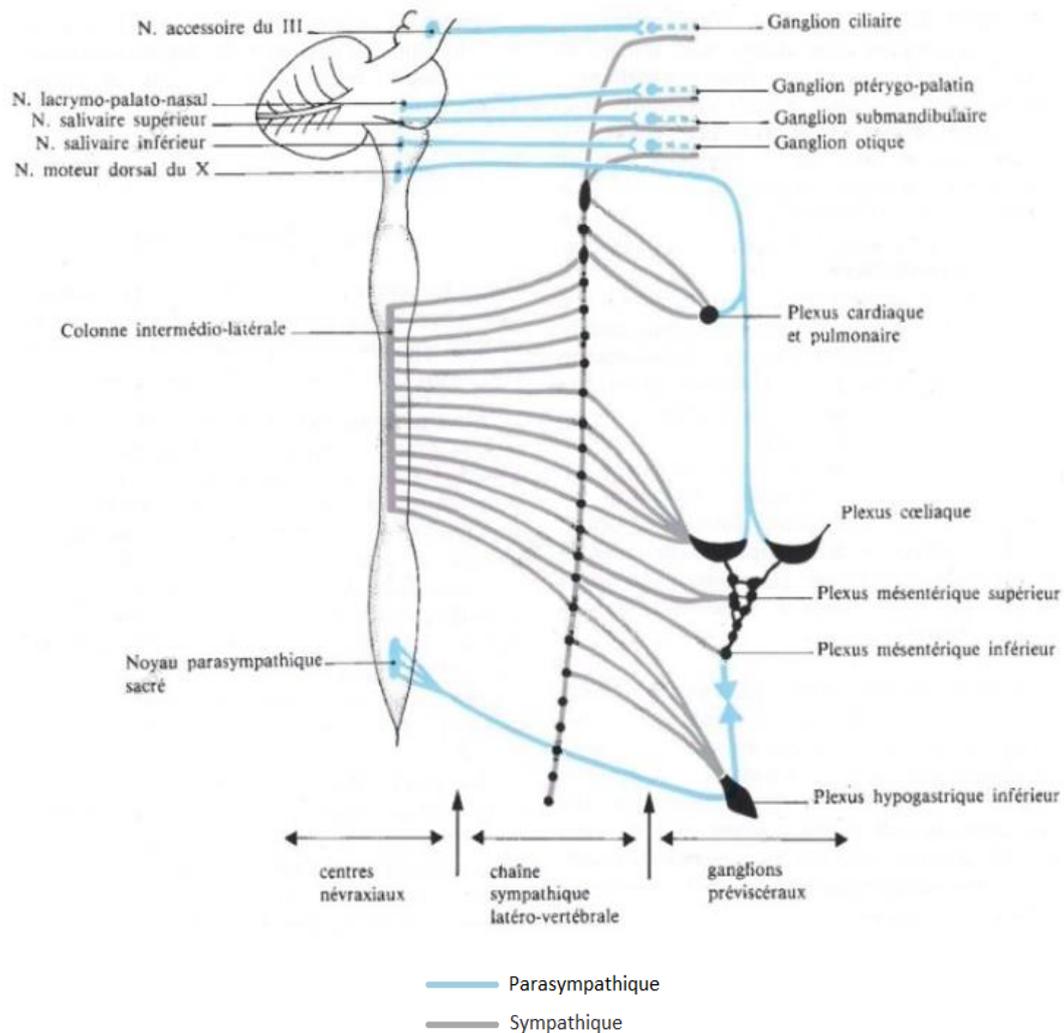


Illustration schématique de l'organisation anatomique du SNA, issue de *Autonomic Nerve Function in the Vertebrates*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K ; 1983. 270 p. (25)

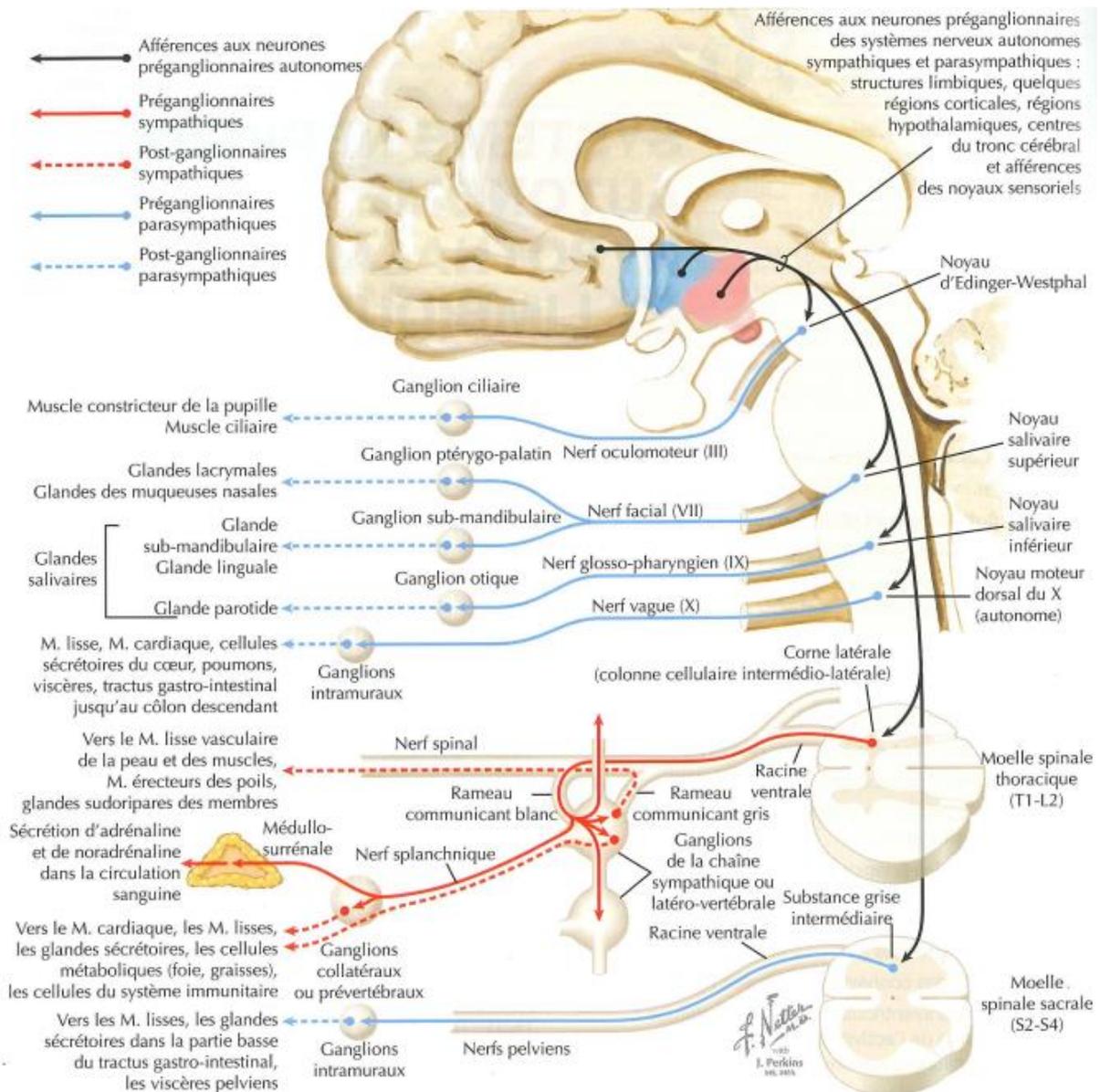


Illustration de l'organisation anatomique du SNA, issue de *Netter F. Atlas Netter d'anatomie humaine. 8e édition. Elsevier Masson ; 2023. (22)*

1.2 Anatomie fonctionnelle du SNA

Le SNA est classiquement décrit comme deux systèmes antagonistes et complémentaires (22–26) :

- Le système sympathique :
 - ✓ Ergotrope, c'est-à-dire assumant la « dépense d'énergie » ;
 - ✓ Qui agit en « sympathie » avec les émotions ;
 - ✓ Associé avec la fureur et la peur ;
 - ✓ Qui prépare le corps pour le combat ou la fuite ;

- ✓ Est le support physiologique activé pour la survie à une menace ;
- ✓ Tachycardisant : entraîne l'augmentation de la Fréquence cardiaque ;
- ✓ Qui génère la mydriase, la pilo-érection, la vasodilatation, la transpiration ;
- ✓ Détourne le sang de la peau et du tractus digestif vers les muscles squelettiques ;
- ✓ Réalise une contraction et une fermeture des sphincters alimentaires et pelviens ;
- Le système parasympathique :
 - ✓ Trophotrope : animateur des fonctions métaboliques, anabolisantes et restauratrices d'énergie ;
 - ✓ Contrebalance le système sympathique ;
 - ✓ Adapte les différentes fonctions aux « besoins nécessaires et/ou ressentis » ;
 - ✓ Bradycardisant via le frein vagal : entraîne une diminution de la Fréquence Cardiaque ;
 - ✓ Qui génère le myosis, la vasoconstriction, une meilleure accommodation visuelle, la sécrétion des sucs salivaires et intestinaux, la digestion, le fonctionnement régulier du péristaltisme intestinal, un relâchement des sphincters lisses.

1.3 Le Nerf Vague

Le Nerf Vague, ou nerf X, est le nerf majeur du système Parasympathique. Il s'agit du nerf le plus long de l'organisme, innervant les viscères. Il s'agit d'un nerf mixte (80% de fibres afférentes, 20% de fibres efférentes). Il émerge de la base du crâne par le foramen jugulaire ; au niveau cervical il chemine verticalement dans la gaine carotidienne où il est l'élément postérieur du paquet vasculo-nerveux jugulo-carotidien. Dans le thorax, les rapports et le trajet ne sont pas les mêmes à gauche et à droite du fait de l'asymétrie de conformation vasculaire du médiastin. Le Nerf Vague gauche chemine d'abord latéralement à l'artère carotide commune, puis il croise en arrière la partie horizontale de l'arc aortique et rejoint la face postérieure du pédicule pulmonaire. Il passe ensuite entre la bronche gauche en avant et l'aorte thoracique en arrière. Il rejoint ensuite la face latérale gauche de l'œsophage puis chemine sur sa face antérieure. Le Nerf Vague droit chemine d'abord latéralement à l'artère carotide commune puis passe entre l'artère subclavière droite en arrière et le confluent veineux jugulo-subclavier en avant. Il croise ensuite la face latérale du tronc artériel brachio-céphalique pour continuer le long de la face latérale droite de la trachée et croiser la face médiale de la veine Azygos. Il est considéré comme innervant d'avantage le cœur que le Nerf Vague gauche du fait de ses rapports

anatomiques vasculaires. Il passe sur la face postérieure de la bronche droite et du pédicule pulmonaire droit puis descend le long de la face latérale droite de l'œsophage, puis de sa face postérieure. Les deux Nerfs Vagues se terminent en participant à la constitution des plexus végétatifs pré-viscéraux abdominaux gastro-intestinaux dont le plexus cœliaque, les ganglions cœliaques aortico-rénaux et mésentériques supérieurs (22–26).

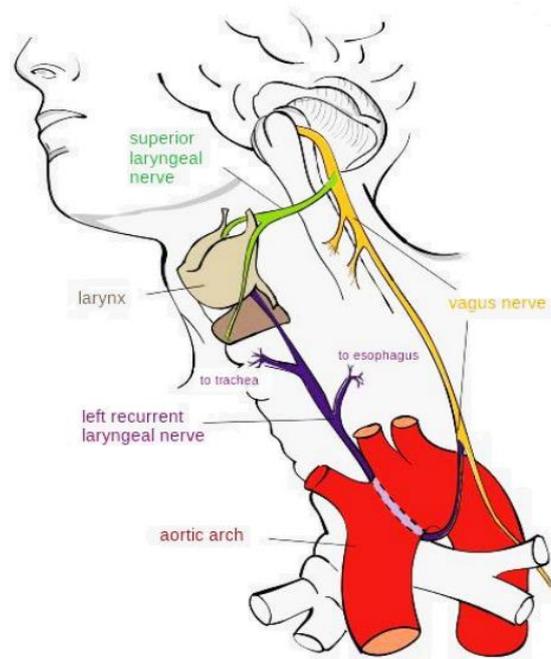


Illustration issue de *Kamina P Tête et cou nerfs crâniens et organes des sens Tome 2 éd.Maloine Paris 2002 (28)*

Le Nerf Vague assure la liaison entre le SNC et le tube digestif. Il a des propriétés anti-inflammatoires, antinociceptives, antidépressives, antiépileptiques. Il possède des propriétés anti-inflammatoires à la fois via ses fibres afférentes capables d'activer l'axe corticotrope en réponse à un stress immunitaire et, de découverte plus récente, via ses fibres efférentes. La libération d'acétylcholine à l'extrémité de ses fibres efférentes est capable d'inhiber la libération de TNF par les macrophages. Cette propriété anti-TNF du Nerf Vague peut être utilisée dans le traitement des MICI, dans la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres pathologies. Le Nerf Vague intervient dans l'équilibre de la balance sympatho-vagale (29,30).

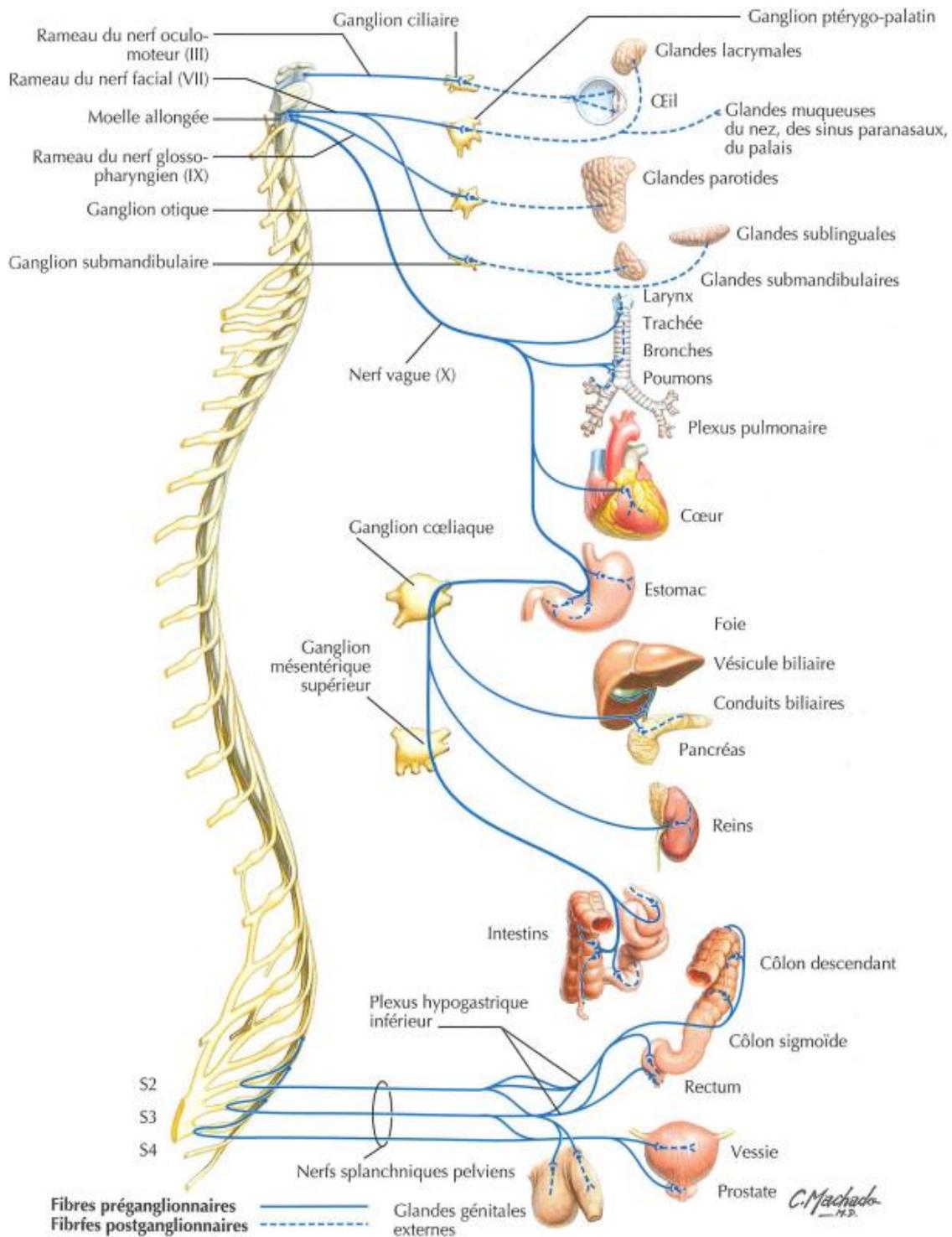


Illustration de l'innervation viscérale par le Parasympathique, issue de *Netter F. Atlas Netter d'anatomie humaine. 8e édition. Elsevier Masson ; 2023. (22)*

L'équilibre sympatho-vagal est objectivé en étudiant la HRV (ou Variabilité de la Fréquence Cardiaque) : il se trouve à la fréquence 0,1 Hz sur l'analyse spectrale, qui correspond à l'état de « vigilance calme » et d'absence de maladie. Pour un bon fonctionnement de l'organisme, il

ne doit pas y avoir de prédominance ou suractivité d'une des deux branches du SNA. Tout déséquilibre de la balance sympatho-vagale, notamment hypertonie sympathique et/ou hypotonie vagale, peut être à l'origine de pathologies diverses, notamment vasculaires et inflammatoires (29,30). Pour restaurer une balance sympatho-vagale, il peut être effectué une thérapie par Neurostimulation Vagale (NSV).

La NSV, qu'elle soit invasive (neurochirurgicale) ou non invasive (trans-auriculaire), a un intérêt dans une approche thérapeutique non médicamenteuse en alternative aux traitements conventionnels médicamenteux de nombreuses pathologies. La NSV peut moduler la production de certains neurotransmetteurs (Adrénaline, Noradrénaline, Acétylcholine). En favorisant la sécrétion d'Acétylcholine, elle va provoquer un ralentissement de la FC, un myosis, un renforcement de la contraction des muscles lisses du tube digestif et de la sphère pelvi-périnéale et une augmentation des sécrétions pancréatiques d'Insuline et d'enzymes favorisant la digestion (30,31).

Ces indications reconnues actuellement sont :

- Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) (32) ;
- Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) (30,31,33,34) ;
- Douleurs viscérales et pelviennes, Troubles digestifs, Constipation, Iléus post-opératoire (35–39) ;
- Fibromyalgie, Migraine (36,38,39) ;
- Polyarthrite rhumatoïde (40) ;
- Algie vasculaire de la face (41) ;
- Stress et Acouphènes (42) ;
- Obésité (43) ;
- HTA (44).

La NSV restaure une balance autonome, elle a cependant un certain délai d'action, c'est une *slow-acting-therapy* (45,46). Dans une étude-pilote de 2016 par Bonaz et al. dans la maladie de Crohn : dès 6 mois, la balance sympatho-vagale des patients stimulés avait atteint l'équilibre homéostatique et les patients étaient en rémission biologique et endoscopique (34). Silberstein et al en 2016 ont montré une efficacité dans la migraine après 2 mois de traitement (47).

La NSV est déjà pratiquée chez les enfants et adolescents : par exemple, la neurostimulation auriculaire réduit les scores de douleur abdominale et améliore le bien-être général chez les adolescents et enfants souffrant de SII (32).

La détermination de l'équilibre sympatho-vagal et du tonus vagal se fait par l'évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV en anglais). Elle a un intérêt en pratique clinique pour connaître l'état de fonctionnement du Nerf Vague et de la balance sympatho-vagale d'un individu et évaluer l'intérêt de traiter par NSV (29,30).

Une balance sympatho-vagale équilibrée permet une analyse correcte des situations et une réaction adaptée et proportionnée face à un stress. En effet, le SNA est le vecteur anatomique des réactions à une menace, comme théorisé par le Pr Henri Laborit en 1980. Ses 2 branches, antagonistes et complémentaires, doivent travailler en synergie pour un bon fonctionnement de l'organisme (29,30).



Illustrations issues de *Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: Électrophysiologie de la cognition (29)*

2. Appareil vésico-sphinctérien

2.1 Anatomie de l'Appareil vésico-sphinctérien

L'appareil urinaire, situé à l'extérieur de la cavité péritonéale, est constitué par différents organes :

- Les deux reins qui excrètent l'urine en continu ;
- Les uretères qui conduisent l'urine excrétée des reins vers la vessie ;

- La vessie qui sert de réservoir à l'urine entre deux mictions ;
- L'urètre qui permet l'évacuation de l'urine à l'extérieur (48,49).

a) Les reins

Les reins sont deux organes pairs situés de part et d'autre de la colonne vertébrale dans le tissu rétropéritonéal, depuis le niveau de la onzième vertèbre dorsale jusqu'à celui de la deuxième vertèbre lombaire ; le gauche étant situé un peu plus haut que le droit. Chaque rein pèse environ 140 grammes chez l'adulte, soit 1/500ème du poids corporel. Chez le jeune enfant, les reins sont proportionnellement plus volumineux et situés plus bas par rapport à la colonne vertébrale. La longueur est d'environ 10 centimètres par 6 centimètres de large et 4 centimètres d'épaisseur (48,49).

b) L'uretère

L'uretère est un conduit rétropéritonéal d'environ 25 centimètres de long qui amène l'urine du rein à la vessie. Il y a un uretère pour chaque rein. Ils prennent naissance au niveau des bassinets du rein pour se terminer dans la vessie après un trajet oblique. Ils jouent un rôle anti-reflux. Les deux orifices urétéraux sont séparés l'un de l'autre de deux centimètres seulement (48,49).

c) La vessie

La vessie est située dans la loge antérieure du pelvis, en arrière de la symphyse pubienne. Chez l'homme, la vessie repose sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien. Chez la femme, la vessie se situe sur la face antéropostérieure du vagin. Vide, la vessie mesure environ 6 cm de longueur et 5 cm de largeur. Pleine, elle double de dimensions. Il s'agit d'un réservoir dont la capacité anatomique maximale est de 2 à 3 litres. La capacité physiologique varie entre 150 et 160ml selon les individus, mais le plus souvent, dès que la vessie atteint un remplissage d'environ 350ml, le besoin d'uriner se fait sentir. La vessie est constituée de deux parties : le dôme vésical (ou détrusor), partie mobile, et la base (ou trigone), partie fixe. Le dôme vésical forme un réservoir musculaire mobile et contractile, se laissant distendre à basse pression pendant le remplissage et se contractant lors de la miction. Il est constitué de trois couches musculaires lisses : deux longitudinales (interne et externe) et une circulaire moyenne. La base vésicale est la partie inférieure, fixe, en forme d'assiette au repos, se transformant en entonnoir à la miction. Elle comprend l'orifice cervical et les deux orifices urétéro-cervicaux ; l'espace triangulaire s'inscrivant entre ces trois éléments forme le trigone (48–50).

d) L'urètre

L'urètre est un canal d'évacuation de la vessie, il fait suite au col vésical. Chez la fille, il est simple et court : il s'étend du col de la vessie à la vulve, traverse le plancher périnéal et s'ouvre en avant du vagin. Chez le garçon, il est complexe et long. Il commence au niveau du col de la vessie et se termine à l'extrémité de la verge, en ayant traversé la prostate. Il est ensuite entouré par le sphincter strié, puis traverse le plan musculo-aponévrotique du périnée. Il pénètre dans une gaine érectile, le corps spongieux, qui l'entoure jusqu'à son extrémité (48–50).

e) Myo-architecture vésico-sphinctérienne

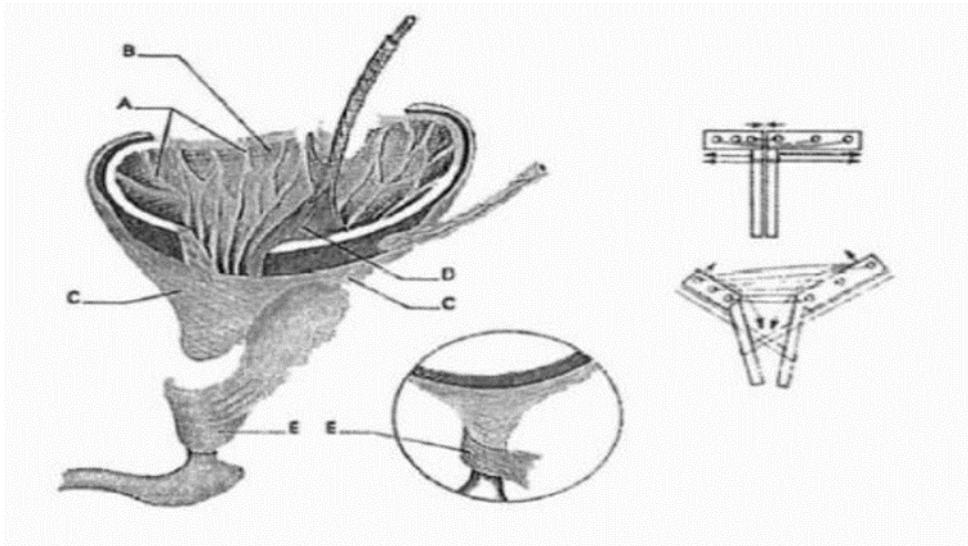
La vessie est constituée de fibres musculaires lisses circulaires entourées de fibres longitudinales. La couche circulaire au niveau du col vésical forme un épaissement annulaire : le sphincter lisse du col. Cette base joue un rôle important dans la continence. Pendant la miction, elle est transformée en entonnoir vers lequel convergent naturellement les forces émanées par la contraction détrusorienne.

L'urètre est constitué d'un tissu conjonctif assez dense et de fibres musculaires lisses et striées formant le dispositif sphinctérien de la vessie. Les fibres musculaires lisses du col de la vessie et de l'urètre sont disposées sur deux plans (48–50) :

- La couche interne forme un manchon de fibres longitudinales qui interviennent lors de la miction en ouvrant le col et en raccourcissant l'urètre ;
- La couche externe, ou sphincter lisse, est formée de fibres circulaires qui participent à la continence en assurant l'occlusion du col et de l'urètre. Le sphincter strié double extérieurement le sphincter lisse. Il assure deux fonctions : d'une part il permet le maintien d'une activité urétrale tonique permanente et d'autre part il assure la contraction volontaire.

La Figure 1 illustre la myo-architecture vésico-sphinctérienne.

Cet ensemble se situe dans l'enceinte abdominale. La vessie et l'urètre sont maintenus en place, d'une part par de nombreux ligaments dont les principaux sont les ligaments pubo-vésicaux, les ligaments pubo-urétraux, les ligaments sacro-urétraux et, d'autre part, par le plancher pelvien. Tout facteur modifiant cette anatomie peut entraîner des pathologies de type incontinence urinaire (48–51).



- A. couche longitudinale interne, prolongée longitudinalement dans l'urètre.
- B. couche circulaire moyenne formant la charpente de la base vésicale.
- C. couche longitudinale externe dispose en deux faisceaux (antérieur et postérieur), prolongés obliquement dans l'urètre.
- D. trigone superficiel, formé l'épanouissement des fibres musculaires de l'uretère
- E. sphincter strié chez l'homme et, en médaillon, chez la femme. En encadré, rôle des fibres musculaires lisses cervico-urétrales dans l'occlusion et l'ouverture du col, dans les théories mécanicistes.

Illustration : Description de la myo-architecture vésico-sphinctérienne, issue de *Urodynamique, bas appareil urinaire - Jean-Marie Buzelin - 1988 (48)*

2.2 Innervation de l'appareil vésico-sphinctérien

La vessie est un organe viscéral autonome inhabituel : il travaille en synergie avec un sphincter somatique contrôlé volontairement. L'appareil vésico-sphinctérien reçoit une double innervation : somatique et végétative (sympathique et parasympathique) (50).

a) Innervation Somatique

Elle concerne la musculature striée, c'est-à-dire le plancher périnéal et les sphincters striés. Le centre médullaire est localisé dans le noyau d'Onuf, à la base de la corne antérieure de S2 à S4.

Les neurones traversent le plexus pudendal et viennent former le contingent moteur du nerf pudendal. Quelques neurones peuvent emprunter le trajet des nerfs pelviens (50,52).

b) Innervation Végétative

Elle concerne la musculature lisse, c'est-à-dire le détroisor, le col vésical et le sphincter interne. Elle provient de deux centres médullaires :

- Le contingent orthosympathique est issu de la colonne intermédio-latérale de la moelle des segments T10 à L2. Les fibres transitent par la chaîne latéro-vertébrale puis font relais dans le plexus hypogastrique supérieur au niveau du carrefour aortique, d'où naissent les nerfs hypogastriques. Ceux-ci rejoignent le plexus hypogastrique inférieur, situé dans la partie postérieure des lames sacro-recto-génito-pubiennes. Certaines fibres parcourent la chaîne sympathique latéro-vertébrale et gagnent le plexus hypogastrique inférieur par le nerf splanchnique sacré ;
- Le contingent parasympathique est issu du centre parasympathique sacré situé dans la colonne intermédio-ventrale de la moelle de S2 à S4. Il donne les nerfs pelviens, branches du plexus pudendal, qui rejoignent le plexus hypogastrique inférieur où se fait le relais avec les fibres post-ganglionnaires.

Le plexus hypogastrique inférieur est donc le lieu de convergence des deux contingents ortho et parasympathique d'où partent les nerfs viscéraux destinés à la vessie et à l'urètre. Il existe par ailleurs, au contact ou dans la paroi de ces organes un système nerveux intrinsèque constitué de plexus et de ganglions. Schématiquement, on peut assimiler les nerfs hypogastriques au système sympathique, les nerfs pelviens au parasympathique, et considérer le plexus hypogastrique inférieur comme une structure commune au Sympathique et Parasympathique (23–25,50,52).

L'illustration suivante détaille l'innervation autonome régionale de l'appareil vésico-sphinctérien.

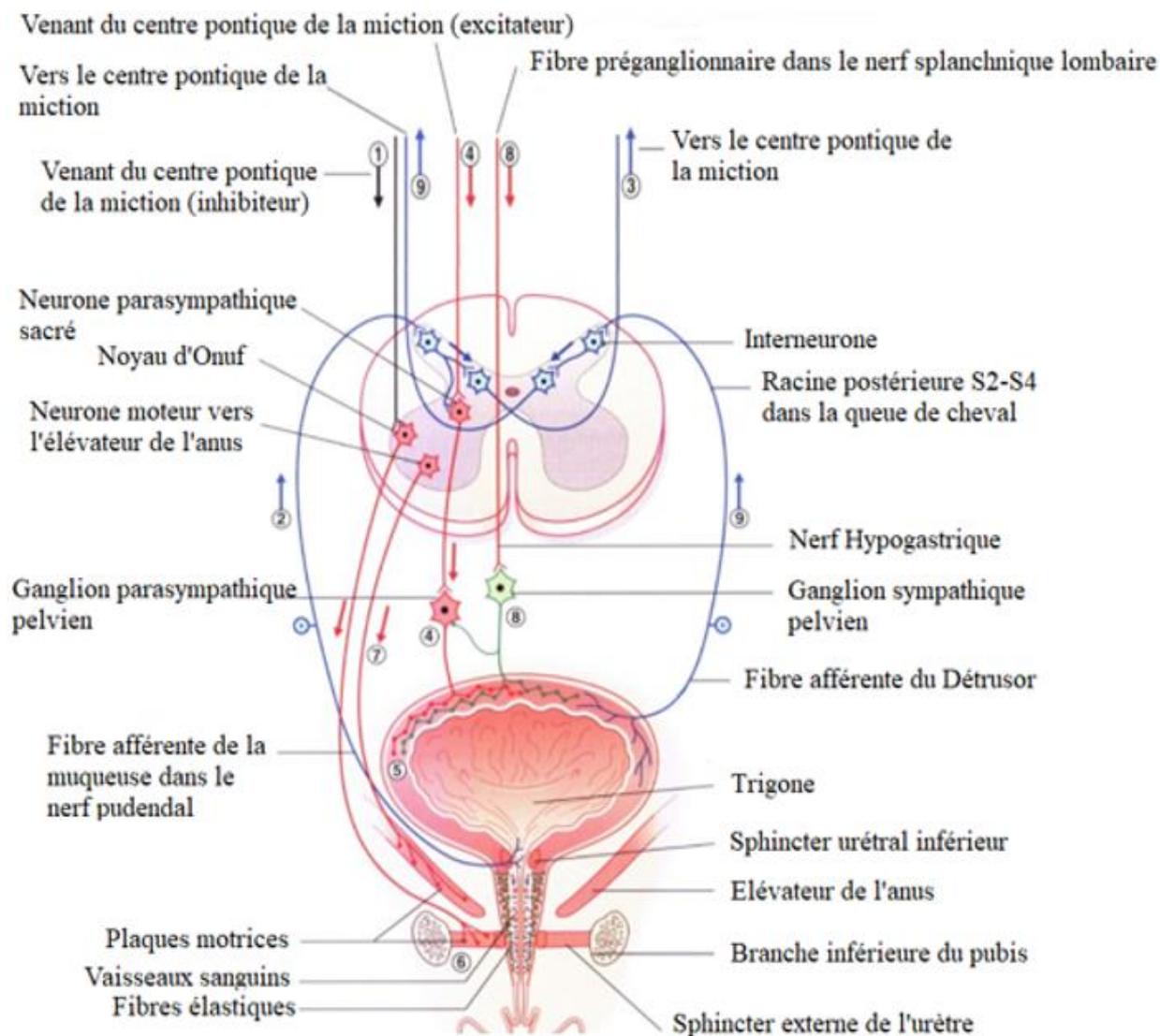


Illustration : Innervation autonome régionale : La double innervation vésico-sphinctérienne, issue de *Neuro-anatomie clinique et neurosciences connexes de FitzGerald, M. J. T, éd.Maloine Paris 2003 (24)*

Cycle mictionnel :

1. Immédiatement avant le début de l'acte de miction, les axones des voies descendantes du centre de la miction, situés dans la région du pont du cerveau, inhibent l'activité des motoneurons des cornes antérieures de la moelle épinière, qui sont responsables de l'innervation des muscles du plancher pelvien (dont le muscle qui soulève l'anus). Ceci est suivi d'une descente passive du col de la vessie et l'urine s'écoule dans l'urètre.
2. Les fibres du nerf pudendal, innervant la membrane muqueuse de l'épithélium du triangle de la vessie et de l'urètre, envoient des signaux aux neurones des cornes postérieures des segments S2-S4 de la moelle épinière.
3. À partir de la moelle épinière sacrée, les neurones sensibles de second ordre transmettent un signal au centre de la miction.
4. Il y a une activation des neurones parasympathiques sacrés innervant la vessie (simultanément à la fois par le centre urétral et par les neurones des cornes postérieures des segments S2-S4 de la moelle épinière).
5. En réponse à la stimulation postganglionnaire, une contraction uniforme du détrusor se produit, ce qui conduit à la séparation de l'urine.
6. Sous l'influence des impulsions du noyau d'Onuf, le rhabdosphincter se contracte, ce qui entraîne la libération d'urine de l'urètre.
7. Le muscle releveur de l'anus se contracte, reprenant ainsi son action de soutien.
8. La vessie se remplit à nouveau lorsque le tonus de ses parois change sous l'influence de l'action inhibitrice des récepteurs α_2 -adrénergiques du système sympathique sur le détrusor, ainsi que sous l'influence de l'activation des récepteurs β_2 -adrénergiques de terminaisons nerveuses parasympathiques.
9. Lorsque la vessie est à moitié pleine, les neurones afférents sensibles à l'étirement du détrusor envoient un signal aux neurones centraux situés dans le tronc cérébral.

Illustration suite : Légende, issue de *Neuro-anatomie clinique et neurosciences connexes de FitzGerald, M. J. T, éd.Maloine Paris 2003 (24)*

c) Implication dans le cycle continence-miction

Le cycle continence-miction dépend d'une série de réflexes. Le remplissage vésical est passif puis la distension vésicale va renforcer de manière réflexe la contraction des sphincters, lisse et strié, et le relâchement vésical. Ce sont des arcs réflexes locaux sacrés et thoraco-lombaires. La distension vésicale pour un certain seuil est à l'origine du déclenchement du besoin mictionnel et de la miction avec contraction vésicale et relâchement urétral. Le SNA est le principal chef d'orchestre du cycle continence-miction :

- La phase de stockage est orchestrée par la stimulation du plexus hypogastrique (T10-L2) entraînant une relaxation sympathique du muscle détroisor et permettant ainsi un remplissage à basse pression. Cela permet aussi une stimulation du sphincter urétral interne et du col, permettant leur contraction et assurant la continence ;
- La phase de vidange est orchestrée par la stimulation parasympathique du centre de miction sacré (S2-S4) via le nerf pelvien, générant la contraction du détroisor et la relaxation du sphincter interne ; au moment où l'innervation somatique via le nerf pudendal relaxe le sphincter urétral externe.

Les réflexes responsables de la vidange vésicale impliquent non seulement les centres spinaux mais également le centre pontique (50–52).

d) Les centres nerveux

Les centres médullaires (Orthosympathique T10-L2 et Parasympathique S2-S4) sont soumis à l'influence de centres supra-médullaires, facilitateurs ou inhibiteurs. Ils assurent le fonctionnement vésical et sont étagés. Il existe ainsi :

- Des centres vésicaux situés dans la paroi même de la vessie : ils sont sous le contrôle des centres sus-jacents (de la moelle et du cerveau), mais ils peuvent à eux seuls assurer le fonctionnement de la vessie, en particulier lorsque l'innervation a été détruite ; il s'agit alors de ce qu'on appelle la vessie automatique ou autonome
- Des centres cérébraux :
 - Dans le Tronc Cérébral, au niveau du Pont, se trouvent les noyaux du Locus Coeruleus, appartenant à la formation réticulaire ;
 - Les noyaux diencephaliques et le Cervelet ;
 - Les centres corticaux situés dans le lobe frontal, permettant un contrôle volontaire. Ils sont en relation avec les aires sensibles et sensorielles ainsi qu'avec des centres

de l'hypothalamus et le système limbique qui est impliqué dans le contrôle émotionnel.

Les centres cérébraux contrôlent tous les centres sous-jacents, expliquant l'influence de la volonté sur le déclenchement de la miction (50–52).

e) Les voies motrices

La musculature lisse de la vessie (détrusor et base) est dotée d'une très riche innervation presque exclusivement constituée de terminaisons parasymphatiques issues des centres médullaires sacrés (tractus intermedio-latéralis, surtout S3 et, accessoirement S2 et S4). L'influx nerveux sort de la moelle par les racines antérieures et chemine par l'intermédiaire des nerfs pelviens ou érecteurs après un relais ganglionnaire. La musculature lisse du col vésical, du trigone et de l'urètre proximal est assez pauvrement innervée. Il existe des terminaisons essentiellement sympathiques issues de centres situés dans la moelle thoraco-lombaire T10-L2. L'influx sort de la moelle par les racines antérieures, fait un relais dans les ganglions spinaux correspondants puis chemine dans les plexus sympathiques lombo-aortiques et enfin dans les nerfs hypogastriques (23–25,50,52).

f) Les voies sensibles

Elles sont moins bien connues que les voies motrices. Il existe au niveau de tout l'appareil vésico-sphinctérien, du détrusor et de l'urètre différents récepteurs de localisation variable, sensibles au toucher, à l'étirement, à la douleur et à la température. Les voies sensibles prennent naissance à leur niveau, empruntent les nerfs pelviens et/ou le nerf honteux interne (pudendal) jusqu'à la moelle sacrée où elles se distribuent dans les cordons postérieurs pour le tact épicrotique de l'urètre postérieur et les sensations intenses du besoin mictionnel, dans les faisceaux spino-thalamiques pour la sensibilité thermo-algique et une sensation plus discrète du besoin mictionnel. Selon la localisation des récepteurs stimulés, l'information véhiculée varie (sensibilité tactile, nociceptive, thermique, sensation de besoin au niveau de l'urètre postérieur). De plus, au niveau du péritoine qui recouvre la vessie, il existe des récepteurs sensibles à la distension qui, par l'intermédiaire des nerfs hypogastriques jusqu'à la moelle thoraco-lombaire, véhiculent une sensibilité intégrée comme équivalent du besoin (23–25,50,52).

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le bas appareil urinaire a une double fonction : d'une part de stocker les urines émises continuellement par les voies urinaires supérieures et, d'autre part de les évacuer de manière intermittente et volontaire.

L'équilibre vésico-sphinctérien nécessite trois conditions :

- La vessie doit contenir les urines fermement ;
- Les expulser facilement ;
- Protéger le haut Appareil Urinaire de tout reflux.

Les phases de remplissage et d'évacuation des urines dépendent de l'intégrité des propriétés visco-élastiques de la vessie et de son contrôle neurologique. La miction est la commande permettant l'évacuation complète et périodique des urines en dehors de la vessie. Cette action, intégrée au niveau de la moelle sacrée et dorso-lombaire, est soumise à un double contrôle neurologique permanent automatique, réflexe et volontaire (50).

1. SNA et sa médiation neuro-pharmacologique

Le SNA est une structure anatomiquement et fonctionnellement complexe par la densité des terminaisons nerveuses, la nature des neurotransmetteurs qu'elles libèrent et la spécificité des récepteurs pharmacologiques pré- et post-synaptiques. La Noradrénaline est le médiateur du système Orthosympathique. Les récepteurs adrénergiques sont classés en deux types, α et β , selon qu'ils provoquent respectivement une contraction ou une relaxation de la fibre musculaire lisse. L'Acétylcholine est le neuromédiateur du système Parasymphathique. Les récepteurs cholinergiques au niveau du bas appareil urinaire sont de type muscarinique. Leur distribution est très inégale au niveau des structures vésico-sphinctériennes, ce qui a pour conséquence une action très variable des influx stimulateurs. Au niveau du détrusor, les récepteurs parasymphathiques cholinergiques et sympathiques β -adrénergiques prédominent. La densité des terminaisons est pauvre dans l'urètre. La stimulation des récepteurs cholinergiques et α -adrénergiques entraîne une contraction de la région où ils se situent alors que la stimulation des récepteurs β -adrénergiques entraîne une relaxation.

Ainsi :

- La stimulation du système parasympathique provoque une contraction vésicale et son inhibition, un relâchement du détrusor ;
- La stimulation sympathique β provoque un relâchement vésical et à l'inverse son inhibition provoque une contraction vésicale ;
- La stimulation sympathique α provoque une fermeture du col vésical et une contraction de la musculature lisse de l'urètre postérieur. A l'inverse, l'inhibition de ce système provoque un relâchement de la musculature avec ouverture du col.

Il a également été montré qu'une stimulation α -adrénergique renforce l'activité sphinctérienne striée. Le Parasympathique est le « système moteur » de la vessie, assurant sa contraction par son action cholinergique. Le Sympathique β -adrénergique exerce un effet de moindre importance comparé à celui exercé par les autres systèmes (sympathique α et parasympathique). Cela est dû à une prédominance des récepteurs cholinergiques et α -adrénergiques au niveau des composants anatomiques lisses du dispositif sphinctérien de la vessie et du détrusor par rapport aux récepteurs β -adrénergiques. Dans l'innervation des structures vésico-sphinctériennes, des fibres non cholinergiques, non adrénérgiques et d'autres récepteurs ont été mis en évidence. La stimulation de ces récepteurs par d'autres neuromédiateurs (GABA, dopamine, histamine, substance P, bradykinine, prostaglandines et enképhalines) jouerait un rôle non négligeable dans le contrôle neuro-pharmacologique de la fonction vésico-sphinctérienne (23–25,50–52).

Au vu de l'anatomie et de la neurophysiologie vésico-sphinctérienne, nous comprenons qu'une perturbation de la synergie du SNA puisse entraîner des anomalies du cycle mictionnel et de l'équilibre vésico-sphinctérien.

2. Trajectoire développementale

2.1 Physiologie de la continence et de la miction chez l'enfant

a) Maturation physiologique et régulation de la miction

La vessie se vide déjà in utero par un réflexe mictionnel médullaire sacré : la vessie du fœtus présente une activité contractile de type rythmique comme celle que l'on enregistre dans les neuro-vessies congénitales, activité dépendant d'un fonctionnement sympathique pur (53,54).

i. L'automatisme vésico-sphinctérien

La vessie du nouveau-né est un organe purement réflexe, marqué par un phénomène appelé l'automatisme vésico-sphinctérien. La contraction du détrusor se déclenche suite à un volume très bas, entraînant par conséquent une miction réflexe. C'est l'automatisme vésico-sphinctérien. La vessie du nouveau-né présente des contractions phasiques : l'activité réflexe dépend de la moelle sacrée mais le système parasympathique prend en charge la contractilité vésicale. À quelques jours de vie, la miction survient 20 fois par jour, déclenchée par le stimulus proprioceptif de la distension vésicale, mais aussi par la stimulation cutanée périnéale. Les stimuli capables de déclencher la miction sont proprioceptifs mais également extéroceptifs (53,54).

ii. La vessie du petit enfant

La vessie du petit enfant est marquée par l'augmentation des influences inhibitrices sur l'ensemble vésico-sphinctérien d'origine supérieure (pontiques cérébelleuses, mésencephaliques et corticales) qui entraînent (53–55) :

- Un accroissement du volume vésical qui double entre l'âge de deux ans et quatre ans ;
- Une diminution de l'hyperactivité vésicale.

iii. La vessie de l'enfant

La vessie de l'enfant est caractérisée par l'entrée en fonction des centres supra-segmentaires du Tronc cérébral du fait de la myélinisation : Entre la naissance et l'âge de deux ans, la miction réflexe est progressivement inhibée par des influx provenant d'abord de centres médullo-sacrés, puis lombaires, dorsaux, bulbaires, tronculaires et enfin cérébraux, aboutissant à six à huit mictions par jour à l'âge de deux ans. Le réflexe mictionnel ne prend alors en compte que des stimuli proprioceptifs (la distension vésicale par ex). Le contrôle cortical se développe entre 18 mois et 5 ans, par prise de conscience du besoin mictionnel. C'est d'abord un contrôle du sphincter strié dont l'activité inhibe les contractions vésicales (stade de vessie immature) puis un contrôle du fonctionnement du détrusor, ce qui caractérise la vessie « adulte ». Vers 18 mois, l'enfant, contrôlant volontairement le sphincter strié, peut retenir une miction réflexe, induisant l'augmentation de sa capacité vésicale et peu à peu, obtient l'inhibition de la contraction réflexe du détrusor. La continence diurne puis nocturne résulte d'une maturation physiologique progressive entre 18 mois et 5 ans. Cette maturation synchronise le cycle nyctéméral de la

diurèse (et son osmolarité), la capacité vésicale et l'activité du détrusor. Les âges moyens des étapes d'acquisition de la continence sont (53–58) :

- À 18 mois l'enfant indique qu'il est mouillé ;
- À 24 mois il acquiert le contrôle diurne ;
- À 36 mois il contrôle partiellement les mictions nocturnes ;
- À 42 mois il est propre jour et nuit avec des incidents nocturnes occasionnels jusqu'à cinq ans.

Ainsi, environ 80 % des enfants sont continents la nuit à cinq ans (53–58). La continence est assurée aussi bien par l'inhibition centrale que par l'action volontaire sur le sphincter strié de l'urètre. La miction s'effectue alors et toujours avec une totale synergie vésico- sphinctérienne, aboutissant au schéma adulte parfaitement coordonné (53–58).

iv. Le cycle mictionnel normal

Lorsque la vessie est mature, le cycle mictionnel normal est sous le contrôle du SNA. Le système sympathique permet un remplissage de la vessie à basse pression en inhibant l'activité du muscle détrusor et en augmentant l'activité musculaire du col vésical et de l'urètre proximal. Lors de la vidange vésicale, le système parasympathique provoque une contraction de la vessie tandis qu'une inhibition du système sympathique permet la relaxation du trigone vésical et de l'urètre proximal. Une miction normale requiert donc un système nerveux mature et intact avec un développement musculaire et une anatomie normale de l'arbre urinaire. La fréquence mictionnelle normale est de 4 à 7 mictions par jour chez les enfants de plus de 5 ans si les apports hydriques sont équilibrés (49-57).

b) Facteurs de la continence

Une fuite urinaire survient lorsqu'il y a inadéquation entre trois paramètres : le volume d'urine, la capacité vésicale et les moyens de contrôle (musculaires et nerveux) de la continence (58,59).

i. Volume urinaire

Du fait du cycle nyctéméral de l'ADH, le volume d'urine diurne est le double du volume nocturne et l'osmolarité urinaire nocturne est supérieure à celle de la journée. On peut le mesurer par la comparaison des volumes urinaires nocturnes (Pad Test ou pesée des couches)

et diurnes, et la mesure de l'osmolarité urinaire (ou l'évaluer par la densité urinaire à la bandelette). La continence nocturne nécessite donc un volume d'urine produite adaptée soit diminué par deux et plus concentrée, pour ne pas gêner le sommeil. L'intégrité du rythme circadien de l'ADH est primordiale pour la continence, surtout nocturne (58–62).

ii. Capacité vésicale

La capacité vésicale (CV) théorique peut être calculée selon la formule de Koff ($CV = (30 \times \text{âge en années}) + 30$), avant l'âge de 12 ans ; ou par la formule de Hjalmas ($CV (\text{âge en années} + 1) \times 30$). La CV fonctionnelle est mesurée par la cystomanométrie ou plus récemment évaluée en échographie. La CV fonctionnelle estimée est le plus gros volume que le patient est capable de retenir, mais cette évaluation est imparfaite car variable d'un jour à l'autre (56–60). Le MVV (ou volume mictionnel maximal) est le volume le plus élevé enregistré sur le calendrier mictionnel de 3 jours (56–60).

iii. Contrôle musculaire et nerveux de la miction

Lors du remplissage, le détrusor se laisse distendre en maintenant, malgré l'augmentation de volume d'urine, une pression inférieure au tonus sphinctérien. Lors de la miction, la pression vésicale augmente par la contraction du détrusor et devient supérieure à la pression urétrale qui chute alors brutalement après relâchement du sphincter. La coordination musculaire nécessite des centres nerveux d'intégration des influx et des centres nerveux de commande fonctionnels donc un SNC et un SNA intacts. La synergie musculaire vésico-sphinctérienne peut être évaluée chez l'enfant en per-mictionnel par une Débitmétrie couplée à un EMG avec électrodes cutanées périnéales (56–60).

2.2 L'acquisition de la propreté

L'acquisition de la propreté chez l'enfant est le résultat d'un investissement actif, se situant dans le cadre de son développement psychomoteur et cognitivo-affectif ainsi que des interactions avec ses parents. L'acquisition de la propreté constitue un repère significatif et important pour évaluer le développement psychomoteur de l'enfant (63).

a) Le contrôle volontaire

i. Notion d'Intéroception

Le contrôle volontaire suppose la possibilité de reconnaître une information spécifique sur l'état de réplétion de la vessie. Il s'agit du besoin mictionnel. La perception du besoin mictionnel est indispensable à l'acquisition de la continence. Cette perception appartient à la sensibilité neurologique dénommée Intéroception. L'Intéroception est la perception des sensations corporelles internes. Les mécanismes intéroceptifs assurent la santé physiologique grâce à la coordination cérébrale des réflexes homéostatiques. Des interactions corps-cerveau altérées, ici l'axe vessie-cerveau, peuvent entraîner des déficiences intéroceptives (64,65).

ii. Le contrôle du sphincter strié

L'acquisition du contrôle du sphincter strié précède celle du détrusor. Sa contraction énergique reste longtemps la seule façon de s'opposer aux fuites, résultant de contractions vésicales encore imparfaitement inhibées. La capacité vésicale s'accroît de deux façons :

- La distension mécanique du muscle lisse ;
- L'inhibition de sa contraction par le développement d'un réflexe périnéo-détrusorien.

Parallèlement à l'accroissement de sa capacité, la vessie acquiert une plus grande distensibilité qui se traduit par une diminution de la pression de remplissage (56–60).

iii. Le contrôle de la musculature lisse

L'acquisition du contrôle de la musculature lisse est une performance qui met en jeu des connexions directes entre les centres frontaux, le système limbique et les centres bulbaires. Elle apparaît après l'acquisition du contrôle volontaire du sphincter strié. La capacité de contrôle émotionnel et les traumatismes infantiles peuvent jouer sur l'acquisition du contrôle des muscles lisses de la vessie (56–60).

iv. Rôle de l'éducation

L'acquisition du contrôle volontaire est en grande partie le fait de l'éducation de l'enfant à la propreté. L'acquisition de la propreté constitue un repère significatif et important pour évaluer le développement psychomoteur de l'enfant (63) :

- Psychoaffective : l'acquisition de la propreté se fait à un moment de l'évolution personnelle de l'enfant ;
- Interactive : avec ses parents et sa fratrie ;

- Sociale : le fait d'être propre est déterminant dans notre société, notamment pour l'entrée à l'école.

Deux grands courants de pensée permettent d'analyser l'acquisition de la propreté au cours du développement : le courant Behavioriste et le courant Psychanalytique. Le Behaviorisme, théorisé par J.B. Watson et fondé sur les travaux de Y.P. Pavlov, décrit l'acquisition de la propreté comme la mise en place d'un réflexe pavlovien qui doit être conditionné par l'adulte par la mise au pot à heures régulières. L'apprentissage de la propreté chez l'enfant correspondrait au principe de la modification du comportement par répétition d'un conditionnement (66). La Psychanalyse, théorisée par Sigmund Freud, décrit l'acquisition de la propreté comme une succession de stades : le stade anal (ou stade sadique anal) et le stade phallique. L'acquisition de la propreté est à cheval sur ces deux stades et se joue de l'âge de 2 à 3-4 ans en moyenne. A ce stade, l'enfant comprend alors la force qu'il détient sur lui mais aussi sur le monde extérieur et sur ses parents. Sur cette période existe l'apparition des pulsions dites sadiques. C'est la volonté d'opposition de l'enfant qui s'affirme en contrôlant ses sphincters, en cassant ses jouets et en disant « non ». L'éducation sphinctérienne confère à l'enfant une certaine puissance sur son entourage. C'est l'un des rares domaines où l'enfant peut résister victorieusement aux contraintes. Il se trouve placé devant le choix de satisfaire ses plaisirs personnels ou d'y renoncer pour faire plaisir à sa mère dont il veut conserver l'amour. Les attitudes de la mère et de l'entourage ont une grande importance : elles doivent soutenir l'investissement narcissique de l'enfant sur son corps, y compris sur ses excréments et sur la maîtrise des fonctions sphinctériennes. Il s'agit aussi d'un processus de socialisation qui dépend d'une part du désir de l'enfant de grandir et de s'identifier à l'adulte aimé ; et d'autre part, de sa capacité de renoncement. Il lui faut renoncer à l'existence de bébé qui peut relâcher urine et selles sans maîtrise requise. La psychanalyse définit ainsi une résurgence de symptômes d'un stade antérieur comme une régression symbolique, par exemple dans le cas de l'énurésie secondaire (67).



Illustration : les différentes étapes de l'acquisition de la propreté, selon *L'organisation de la Vie Sexuelle*, Sigmund Freud, 1905 (67)

Un troisième courant, récent, que l'on pourrait qualifier de « développementaliste », décrit l'acquisition de la propreté comme une maturation physiologique de l'enfant qui va, en acquérant progressivement le contrôle sphinctérien par essai/erreur, s'approprier les normes sociales de ses *caregivers* par mimétisme comportemental. L'acquisition de la propreté serait un processus développemental naturel et spontané, pas un apprentissage. Le rôle de l'éducation parentale serait uniquement « une guidance » de l'enfant (68).

L'acquisition de la propreté dépend donc de la maturation du système nerveux, central et autonome, et de l'éducation. Elle passe par trois étapes :

- Une vessie infantile, ou automatique, où la distension pariétale entraîne une contraction réflexe à bas volume ;
- Une immaturité vésicale physiologique avec conscience de la réplétion vésicale et contrôle du sphincter strié ; mais présence d'une hyperactivité du détrusor avec des phases d'impériosité et de pollakiurie en raison de l'absence d'inhibition corticale ;
- Le stade mature où une inhibition corticale de l'hyperactivité vésicale est réalisée.

L'acquisition de la propreté implique de la part de l'enfant une autonomie personnelle. La propreté est réellement acquise lorsqu'elle devient sous la responsabilité et à l'initiative de l'enfant. Ce contrôle est alors intégré dans son fonctionnement psychique, au détriment de ses investissements pulsionnels antérieurs et de ses mécanismes défensifs (68).

METHODES D'INVESTIGATION DU SNA

Le cœur est considéré comme une fenêtre sur le SNA du fait de son innervation végétative majeure : il est utilisé comme organe témoin de l'activité du SNA car il possède la double innervation sympathique et parasympathique, comme la vessie. Les méthodes d'investigation du SNA repose donc sur cette « fenêtre » cardiaque. Le nœud sinusal se dépolarise à une fréquence spontanée d'environ 100/min. Le rythme intrinsèque est sous la modulation du SNA. Le Parasympathique est bradycardisant, inotrope et bathmotrope négatifs tandis que le Sympathique est tachycardisant, inotrope et bathmotrope positifs. Au repos, le tonus parasympathique vagal est dominant. Le tonus vagal réduit la fréquence de dépolarisation du nœud sinusal à 60-80/min. Le système parasympathique entraîne des variations très rapides des intervalles séparant deux complexes ECG successifs (<1sec) (22–25).

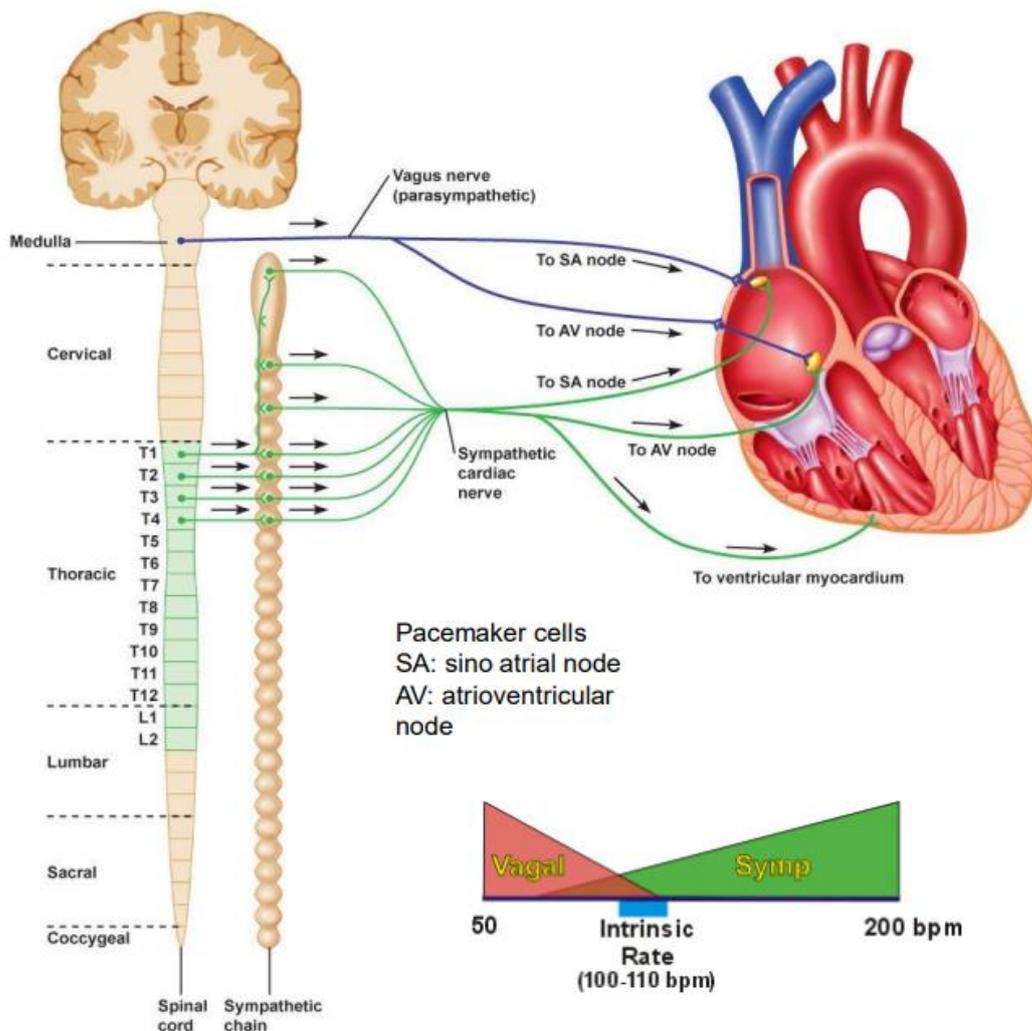


Illustration issue de Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: *Électrophysiologie de la cognition* (77)

1. Méthodes directes

Il s'agit de méthodes cliniques.

Selon plusieurs auteurs et les recommandations françaises de la HAS (69,70), au moins 4 des 5 tests suivants doivent être réalisés chez les sujets dans les études portant sur le SNA :

- Deep breath Test (fréquence cardiaque, RR) ;
- Test de Valsalva (fréquence cardiaque, RR) ;
- Hypotension orthostatique ou modification du rapport 30 :15 dans le test de la station debout active ;
- Tilt-test ;
- Hand-grip test.

En ce qui concerne les résultats, au moins 2 des 4 tests doivent montrer des résultats anormaux pour diagnostiquer avec certitude une dysautonomie clinique (69,70).

2. Méthodes indirectes

Nous pouvons investiguer le fonctionnement du SNA à travers la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (ou HRV en anglais). La HRV correspond aux fluctuations de la durée séparant les contractions cardiaques successives au cours du temps. La HRV est une mesure pratique, non-invasive et reproductible d'évaluation de la fonction du SNA. Comme nous l'avons décrit plus haut, le cœur est utilisé comme organe témoin de l'activité du SNA car il possède la double innervation sympathique et parasympathique, comme la vessie. Le système Sympathique est cardio-accélérateur tandis que le parasympathique, via le Nerf Vague, exerce un frein vagal permanent pour ralentir la fréquence cardiaque. Le système parasympathique entraîne des variations très rapides des intervalles séparant deux complexes ECG successifs (<1sec). Le système sympathique entraîne des variations beaucoup plus lentes (plusieurs min) des intervalles RR. L'étude de la HRV va permettre d'analyser l'activité du système parasympathique et plus particulièrement l'activité du nerf vague (71,72).

En 1996, le groupe TASK Force formé par la Société Européenne de Cardiologie et la North American Society for Pacing and Electrophysiology a déterminé des normes de mesure et d'interprétation physiologique de la HRV (71).

Il existe plusieurs méthodes d'analyse de la HRV (71–76) :

- **Méthode temporelle** : méthode géométrique ou statistique pour étudier la fluctuation cyclique des intervalles R-R et la déviation standard des intervalles R-R normalisés successifs (SDNN). C'est une méthode qui permet un calcul facile de la variabilité mais fournit des informations moins détaillées que l'analyse spectrale. Elle permet de calculer plusieurs paramètres temporels de la HRV : le SDNN, le SDANN (écart-type de tous les intervalles sinusaux normaux moyennés pour chaque segment de 5 minutes dans un enregistrement de 24 heures), le RMSSD (moyenne quadratique des différences successives entre les intervalles R-R sinusaux normaux), et le NN50 (calcul du nombre d'intervalles R-R qui diffèrent de plus de 50 ms) qui est le plus souvent exprimé en pourcentage du nombre total de périodes cardiaques (pNN50) ;
- **Méthode fréquentielle ou analyse de la densité spectrale de puissance** : méthode qui mesure la fluctuation cyclique des intervalles R-R en effectuant une analyse spectrale par la formule mathématique de Transformée de Fourier FFT (Fast Fourier Transform). Cette méthode consiste à transformer la fluctuation de la fréquence cardiaque en Hertz. L'analyse spectrale obtenue permet une analyse aisée de l'équilibre sympatho-vagal. Les High Frequency ou Hautes Fréquences (HF) correspondent au spectre compris entre 0,15 Hz et 0,5 Hz et représentent la réponse du nœud sinusal cardiaque à l'activité parasympathique. Les Low Frequency (LF) ou Basses Fréquences correspondent au spectre de fréquence entre 0,04Hz et 0,15Hz. Il représente, selon les auteurs, soit un mélange d'activités parasympathiques et sympathiques (75) soit une activité purement sympathique (74). Les Very Low Frequency (VLF) ou Très Basses Fréquences correspondent au spectre de fréquence entre 0,0003 Hz et 0,04 Hz et représente l'activité du système rénine-angiotensine et de la thermorégulation. Les Ultra Basses Fréquences (inférieures à 0,0003 Hz) reflètent la fluctuation de la fréquence cardiaque liée au rythme circadien et aux effets neuroendocriniens. La somme VLF + LF+ HF représente la puissance totale de l'analyse du domaine spectral qui est toujours strictement identique à la puissance totale du domaine temporel ;
- Les 3 valeurs RMSSD, SDNN et Total Power (Puissance totale) représentent l'amplitude de la variabilité de la fréquence cardiaque et donc de la plage d'adaptation physiologique et émotionnelle d'un sujet.

Indices de Variabilité de la fréquence cardiaque	unité	Description	Interprétation
Total power	msec ²	Variance totale de la variabilité du rythme cardiaque	Influence globale du SNA: reflet de la flexibilité globale du système
Very-low frequency (VLF) power (<0.04 Hz)	msec ²	Activités sympathique et parasympathique	Reflet de la régulation hormonale à moyen et long terme et capacités de modulation du SNA
Low-frequency (LF) power (0.04-0.15 Hz)	msec ²	Activités sympathique et parasympathique	Reflet de la régulation nerveuse de la pression artérielle par le baroréflexe. Régulation à court terme et sensibilité du SNA
High-frequency (HF) power (0.15-0.40 Hz)	msec ²	Activité parasympathique vagale	Reflet de l'influence de la respiration sur la réactivité du nerf vague: sensibilité adaptative rapide
RMSSD	msec	Variance totale des intervalles RR	Reflet du tonus parasympathique vagal
MHRR	BPM	Écart moyen entre la fréquence cardiaque la plus basse et la plus élevée	Reflet de la puissance (flexibilité) du frein vagal

Illustration issue de *Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: Électrophysiologie de la cognition (77)*

Pour simplifier, il faut distinguer (76) :

- Les Basses Fréquences (LF = 0.04 à 0,15Hz) qui sont principalement le reflet de l'activité sympathique ;
- Les Hautes Fréquences (HF = 0.15 à 0.50Hz) qui sont un indicateur de l'activité parasympathique.

Concrètement, pour mesurer la HRV, il est réalisé de manière concomitante un Holter-ECG et une mesure de l'activité électrodermale des glandes sudoripares eccrines des doigts par des électrodes cutanées. Le Holter-ECG récupère les intervalles RR et les électrodes cutanées mesurent la réactivité émotionnelle par la différence de potentiel entre 2 zones cutanées digitales liée à la variation d'activité des glandes sudoripares (77,78). Nous avons donc des données électrophysiologiques pour analyser le Système Sympathique et Parasympathique.

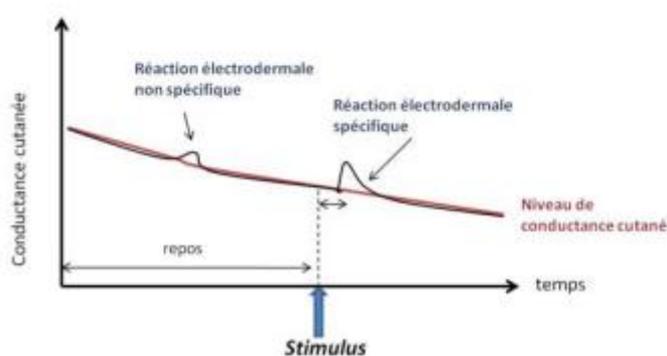
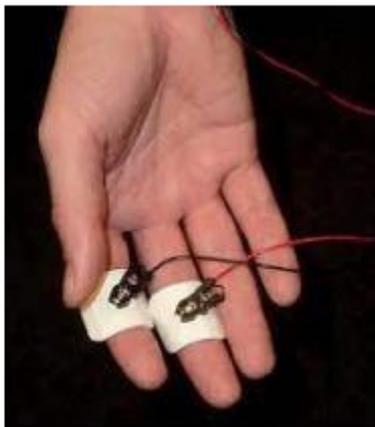
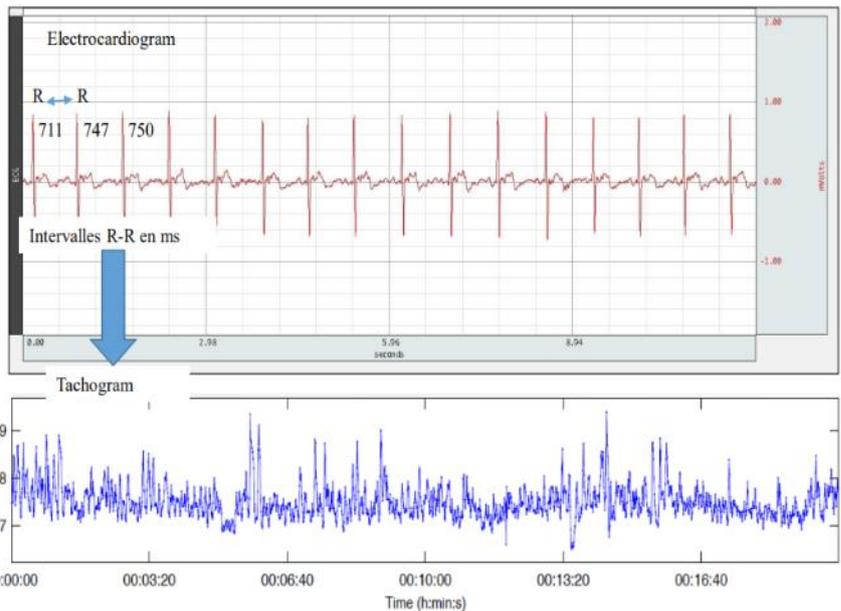
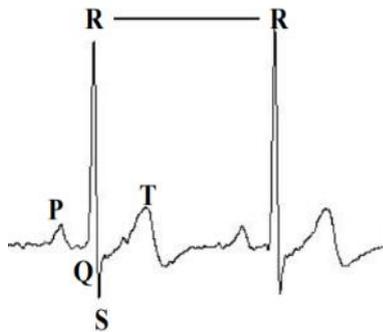
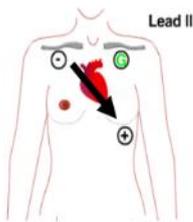
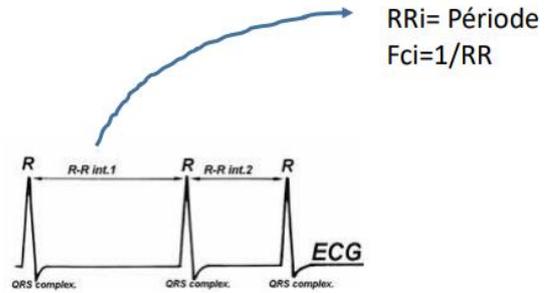
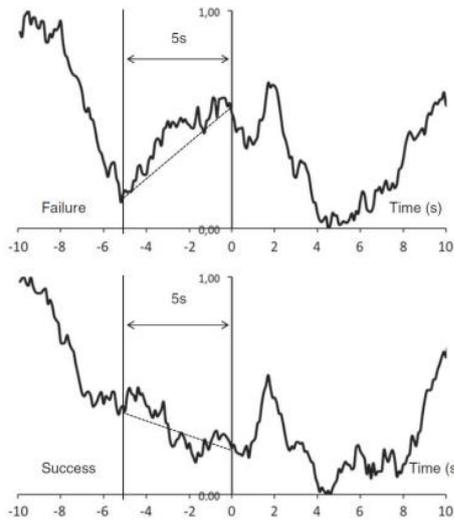


Illustration issue de *Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: Électrophysiologie de la cognition (29)*

Pour transformation des données en Analyse Spectrale, le rythme cardiaque instantané va être analysé par un logiciel (Logiciel CODESNA, Kubios ou Body Health Analyzer) qui va calculer la variabilité de la fréquence cardiaque puis en extraire un Tachogramme (Illustrations ci-dessous). Les données du Tachogramme sont ensuite traitées par la formule de Transformée de Fourier qui permet l'analyse de la HRV en graphique. Ce graphique fournit une analyse visuelle de la puissance de Densité Spectrale (le niveau d'activité) (sec^2/Hz) en fonction des bandes de fréquence (Hz) (29).

Rythme cardiaque instantané → court terme

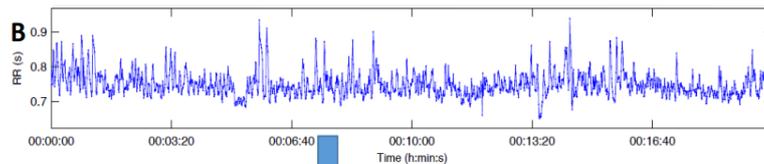


$$(\mathcal{F}f)(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t} f(t) dt$$

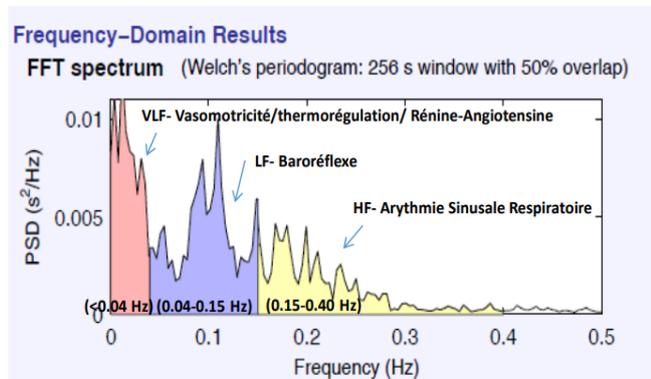
Illustrations issues de Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: *Électrophysiologie de la cognition* (29)

La formule de Transformée de Fourier est une équation qui transforme une fonction intégrale en une autre fonction, décrivant le spectre fréquentiel en Hertz de cette dernière. En physique, la transformation de Fourier permet de déterminer la densité spectrale d'un signal, en tant que moyenne de fonctions trigonométriques de toutes les fréquences (29,72–74).

Les variables issues de l'analyse fréquentielle du signal ECG



C



B: Représentation des variations de l'intervalle RR (sec) au cours du temps d'enregistrement

C: Analyse fréquentielle de la variabilité du RR par transformée de Fourier. En abscisse les bandes de fréquences (Hz) et en ordonnée la densité de puissance spectrale (sec^2/Hz)

Illustration issue de *Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: Électrophysiologie de la cognition (29)*

La balance sympatho-vagale est équilibrée lorsqu'il existe un pic d'activité à la fréquence 0,1 Hz en Analyse spectrale, avec une moindre activité des autres domaines de fréquence, et qu'il existe un ratio d'activité LF/HF = 1. Les travaux les plus récents s'intéressent à la HRV et son lien avec la valence émotionnelle, l'inhibition de l'action, les stratégies de coping et la flexibilité cognitive et émotionnelle (29).

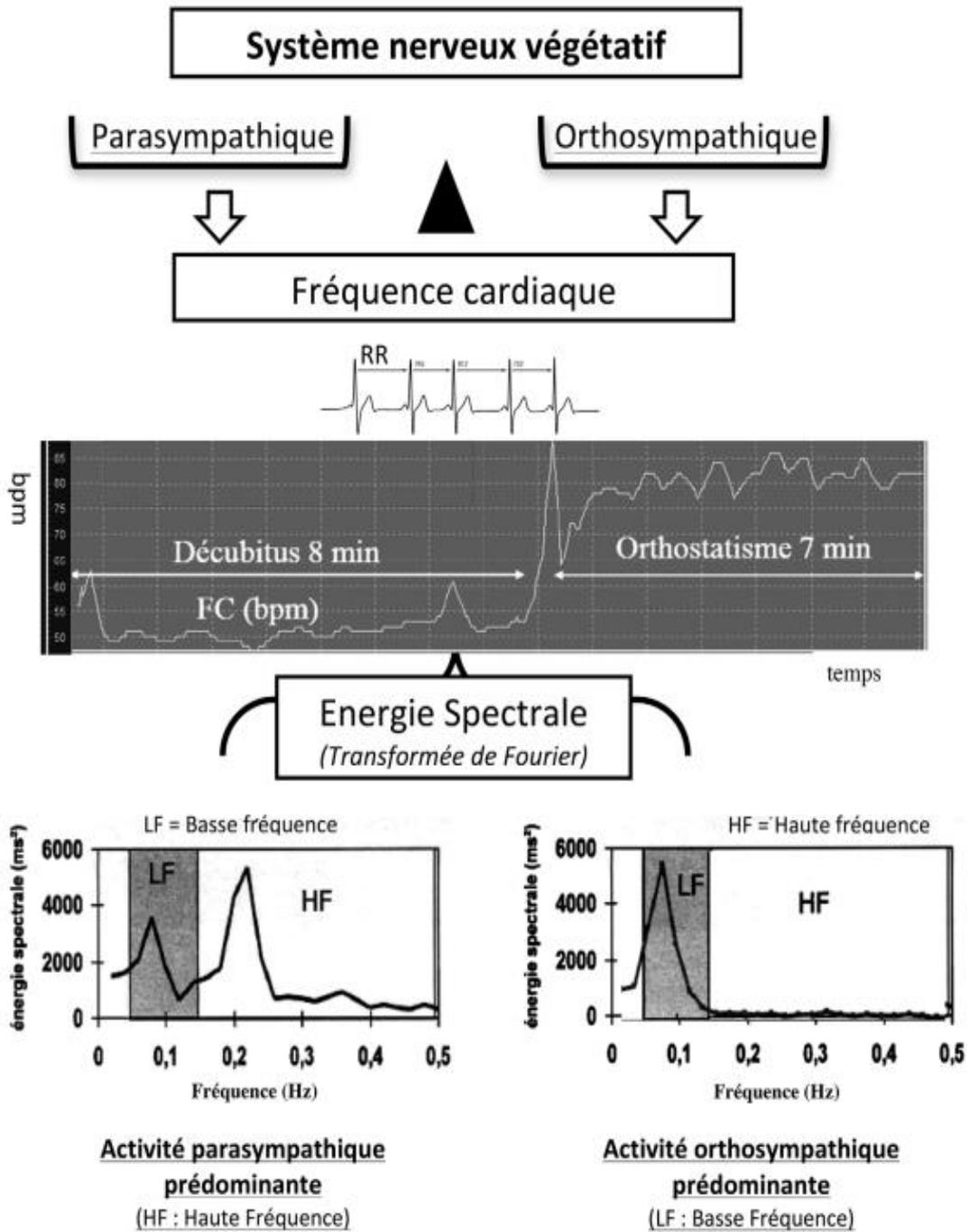


Illustration de l'équilibre neuro-végétatif et son analyse spectrale, issue de *Marsac J. Variabilité de la fréquence cardiaque : un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine (76)*

LIGNES THERAPEUTIQUES GOLD STANDARD ACTUELLES

Nous allons maintenant décrire les lignes thérapeutiques actuelles Gold Standard dans l'énurésie et leurs limites. Les principales raisons de traiter les enfants atteints d'énurésie sont d'ordre psychologique et social, et non somatique. L'énurésie est une affection qui ne tue pas, considérée comme inoffensive. Mais les enfants ont besoin d'être traité avant que leur estime de soi et leurs interactions sociales ne soient affectées. L'attentisme est insuffisant. Le professionnel de santé à rencontrer en premier recours l'enfant énurétique peut être de tout type ; la profession est d'importance mineure tant que ce professionnel sait ce qu'il faut chercher, quelles questions poser et applique les recommandations en vigueur (79).

1. Prévention

Elle passe par un travail d'information auprès des parents, auprès du personnel des institutions qui s'occupent des enfants afin d'éviter des erreurs dans l'apprentissage de la propreté. Il faudra donc informer les parents en précisant certaines données (79) :

- L'acquisition de la propreté se fait en plusieurs étapes. Entre l'âge de 1 à 3 ans, il s'établit d'abord le contrôle de la défécation puis de la miction diurne indispensable à la survenue de la propreté nocturne ;
- L'évolution des contrôles est progressive avec possibilité de régression qui ne doit pas être dramatisée par les parents ;
- L'apprentissage ne doit pas être trop précoce car son succès dépend de la maturation anatomique et neurologique. Ainsi mieux vaut attendre la maîtrise de la station assise pour mettre l'enfant sur le pot et celle de la marche pour entreprendre l'éducation mictionnelle ;
- Il est important de tenir au sec le nourrisson, de le changer fréquemment afin d'éviter au maximum le contact prolongé avec les couches humides. Sinon l'enfant pourra développer une tolérance à l'humidité, ce qui empêchera ou retardera l'acquisition ultérieure de la propreté ;
- Il faut tenir compte des besoins de l'enfant. Les parents doivent apprendre à repérer l'envie par l'observation des mimiques de l'enfant ;

- Il vaut mieux ne pas mettre l'enfant sur le pot à heure régulière, mais attendre qu'il en éprouve le besoin.

2. Traitements

Tout d'abord, l'enfant doit savoir qu'il ne doit pas avoir honte et que ce n'est pas sa faute. De nombreuses familles croient encore que l'énurésie est causée par de mauvaises compétences parentales ou des facteurs psychologiques. Il faut déculpabiliser l'enfant et ses parents. Le médecin devra essayer de modifier certaines attitudes parentales telles que les punitions et le port systématique de couches (79).

2.1 Traitements non médicamenteux

Il s'agit des mesures hygiéno-diététiques et de l'Alarme-Enurésie (79).

a) Urothérapie ou mesures hygiéno-diététiques

Les recommandations pratiques de l'ICCS et par consensus formalisé d'experts préconisent (79) :

- Tenir un calendrier mictionnel nuits sèches/nuits humides : l'enfant dessinera un soleil pour chaque nuit sèche. Ce calendrier permettra d'une part le suivi de l'enfant avec évaluation de la réponse thérapeutique, et d'autre part d'investir l'enfant dans sa prise en charge et d'évaluer sa motivation. Le tableau mictionnel standard doit inclure l'évaluation de l'incontinence (nocturne ou diurne) pendant au moins une semaine et les volumes mictionnels diurnes ainsi que l'apport hydrique pendant au moins deux jours ;
- Régulariser les apports en eau et les boissons. Les apports liquidiens recommandés chez l'enfant énurétique restent normaux, soit 45 à 60mL/kg, mais à absorber entre 7 et 18 heures. Un petit déjeuner avec un apport liquidien représentant 1/3 des besoins quotidiens est à préconiser. Il convient de diminuer le plus possible les apports hydriques après 18 heures. L'apport liquidien tout au long de la journée doit privilégier les eaux de boisson peu minéralisées. Les apports hyperosmolaires tels que les boissons sucrées, les boissons gazeuses, ainsi que les aliments très salés sont à supprimer en fin de journée. L'apport calcique doit être limité le soir en modérant les apports de laitage ;
- Promouvoir des mictions régulières dans la journée : on recommandera à l'enfant d'aller aux toilettes cinq à six fois par jour minimum (sans oublier au lever et au coucher) et

dès qu'il en ressent le besoin. On lui expliquera aussi que lorsqu'il urine, il doit être détendu autant que possible et laisser couler le jet librement sans pousser. Ces mesures permettent de guérir 20% des enfants ;

- Régularisation du transit, notamment lutte contre la constipation ;
- Supprimer les couches la nuit ;
- Favoriser l'accès aux toilettes la nuit (utilisation de veilleuse, éviter les lits superposés) ;
- Mettre un change près de l'enfant ;
- Favoriser la participation de l'enfant (lui faire changer seul ses draps, mettre les draps sales dans la machine à laver) ;
- Éviter les réveils nocturnes programmés pour mictions systématiques.

Il est recommandé de suivre ces conseils pendant au moins deux semaines et de remplir un calendrier des accidents nocturnes où sont notées les nuits sèches ou humides. Toutes ces mesures, non coûteuses et sans effet indésirable, doivent être privilégiées avant d'essayer un traitement médicamenteux ou comportemental. Elles permettent de responsabiliser l'enfant et de le rendre acteur de sa prise en charge (79).

En cas d'échec de l'urothérapie, un traitement spécifique doit être proposé à partir de l'âge de 6 ans aux enfants motivés (niveau A) (4,79) mais peut être proposé dès 5 ans s'il existe un fort retentissement fonctionnel (4,79). Il existe deux thérapies de première ligne établies dans la PMNE : l'Alarme-énurésie (niveau de preuve Ia) et la Desmopressine (niveau de preuve Ia). Quelle que soit la thérapie choisie, le rôle des parents est primordial. Pour qu'il soit efficace, l'enfant et sa famille doivent adhérer au traitement (79).

b) Les systèmes d'alarme

Les alarmes constituent le traitement de première intention de l'énurésie monosymptomatique à capacité vésicale réduite (4,79). Il s'agit d'une méthode dite « de conditionnement pavlovien » qui utilise la conduction électrique de l'urine. Une alarme sonore, constituée d'un circuit électrique ouvert, est intégrée dans le pyjama de l'enfant (capteur d'humidité sous forme de mini-serviette en coton ou en feutre). Quand l'accident énurétique se produit, les premières gouttes d'urine ferment le circuit électrique et la sonnerie retentit. L'enfant doit alors couper celle-ci, terminer sa miction aux toilettes et réinstaller l'appareil pour le restant de la nuit. En pratique, durant environ un mois, c'est l'entourage et non le patient qui est réveillé par l'alarme et doit se charger de réveiller l'enfant, le conduire aux toilettes et l'aider à réinstaller le système.

Le système se révèle efficace par la mise en place d'un phénomène d'anticipation et de prise de conscience du besoin (réinstauration des capacités d'Intéroception par reconditionnement) (4,79).

Il est impératif que les aspects pratiques suivants soient respectés (79) :

- L'alarme ne doit être utilisée que par des familles motivées et bien informées ;
- L'appareil doit faire l'objet d'une démonstration approfondie ;
- L'alarme doit être utilisée en continu, chaque nuit sans interruption ;
- Les parents doivent être prêts à réveiller l'enfant immédiatement lorsque le signal est entendu, car très souvent, au cours des premières semaines de traitement, l'enfant ne se réveillera pas au signal ;
- S'il n'y a aucun signe de progrès après 6 semaines, le traitement doit être arrêté ;
- S'il y a des progrès (point humide plus petit, nuits sèches occasionnelles), le traitement doit être poursuivi jusqu'à atteindre 14 nuits sèches consécutives.

2.2 Traitements médicamenteux spécifiques

a) La Desmopressine

Il s'agit du traitement de première intention, avec le système d'alarme. Il s'agit du traitement de choix lorsque l'énurésie est associée à une polyurie nocturne et réfractaire à l'urothérapie (79). La Desmopressine est un analogue de l'ADH. Elle agit en réduisant la production d'urine en augmentant la réabsorption tubulaire d'eau. L'action pharmacologique se produit sur les récepteurs V2 des tubules distaux et des canaux collecteurs du rein : la réabsorption tubulaire du liquide est augmentée, créant un effet antidiurétique significatif (2). La Desmopressine est administrée le soir, 60 min avant le coucher. Les formulations les plus courantes dans le monde sont les comprimés oraux et le lyophilisat oral à fusion rapide (80). La posologie standard est de 0,2 à 0,4 mg pour les comprimés et de 120 à 240 µg pour le lyophilisat. Le prescripteur peut soit commencer par la dose complète et diminuer au bout d'une semaine environ en cas de bon effet du traitement, soit utiliser la stratégie inverse (79). L'efficacité sera immédiatement évidente ; il n'y a aucune justification pour poursuivre plus de 1 à 2 semaines chez un enfant qui n'a aucun effet bénéfique (79). La tolérance de la Desmopressine est bonne. Néanmoins, devant la survenue de symptômes évocateurs d'une intoxication hydrique avec hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, confusion, convulsions), il convient d'arrêter le traitement (79). Si le premier choix de traitement (alarme ou Desmopressine) n'a pas fonctionné,

l'autre alternative doit être proposée. Si les deux échouent en monothérapie, une combinaison des deux peut être envisagée (79).

b) Les Anticholinergiques : L'Oxybutinine

Indiquée en cas d'échec des traitements précédents, il s'agit d'un traitement antispasmodique de type anticholinergique qui diminue la contractilité du détrusor et la pression intravésicale. À condition qu'il n'y ait pas d'urine résiduelle post-mictionnelle et que la constipation soit exclue ou traitée avec succès, elle présente un intérêt pour un sous-groupe de patients chez qui on suspecte une vessie hyperactive uniquement pendant le sommeil. Ainsi, l'Oxybutinine peut être prescrite en deuxième intention, en monothérapie ou en traitement combiné, chez les patients suspectés d'avoir une faible capacité vésicale nocturne ou une vessie hyperactive (81,82). Le médicament est pris le soir 1H avant le coucher et doit être commencé à faible posologie avec augmentation progressive pour atteindre une dose dans l'intervalle 2,5-5mg/j. L'efficacité n'est pas toujours immédiatement apparente : le traitement doit être évalué après 1 à 2 mois. Seule l'Oxybutinine possède l'AMM chez les enfants. Il est demandé à la famille de consulter un médecin si l'enfant développe des symptômes d'infection urinaire. Un enfant qui a une infection urinaire alors qu'il est sous traitement anticholinergique doit réaliser une évaluation du résidu post-mictionnel et le médicament doit être arrêté au moins temporairement (79).

c) Les Antidépresseurs Tricycliques : l'Imipramine

Les antidépresseurs tricycliques tels que l'Imipramine, sont une autre option. Il peut être proposé comme alternative de troisième ligne (79). Il s'agit d'un antidépresseur inhibiteur non sélectif de la recapture de monoamine. Son mécanisme d'action est une diminution du recaptage présynaptique de la Noradrénaline et de la Sérotonine. Son mécanisme d'action dans la PMNE n'est pas tout à fait clair mais l'Imipramine exerce un effet anticholinergique central et périphérique, avec effet antispasmodique sur le détrusor, mais aussi des propriétés adrénolytiques qui peuvent provoquer une hypotension orthostatique. L'Imipramine permet de favoriser l'éveil et d'inhiber la miction, d'augmenter la libération d'ADH et de supprimer le sommeil paradoxal (83–86). L'Imipramine a un effet sédatif en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Compte tenu de leur toxicité potentielle, les antidépresseurs tricycliques tels que l'Imipramine ne doivent pas être prescrits en première intention. Le facteur crucial qui a limité l'utilisation de l'Imipramine dans l'énurésie est la cardiotoxicité (79). Il peut

être envisagé dans des cas exceptionnels chez l'adolescent, après réalisation d'un électrocardiogramme et information sur les dangers d'un surdosage pouvant conduire à un décès par toxicité cardiaque. La posologie recommandée est fonction de l'âge et ne doit jamais être dépassée (79).

d) Les Traitements Combinés

Certaines énurésies sont réfractaires à la monothérapie. Chez ces patients, la combinaison de plusieurs traitements peut se révéler plus efficace que la monothérapie. Les différents traitements cités ci-dessus peuvent être combinés (79). Par exemple, si une polyurie nocturne et une CVF réduite sont présentes, une thérapie combinée Desmopressine/Alarme peut être envisagée (79). L'association Desmopressine/Oxybutinine est indiquée quand une polyurie nocturne est associée à des symptômes d'hyperactivité vésicale (79).

2.3 Autres traitements

Jusqu'à 50% des enfants atteints d'énurésie échouent au traitement standard ou rechutent après le traitement initial (87). Différentes modalités thérapeutiques alternatives ont été essayées dans la PMNE.

a) PTENS

Une revue systématique de 2021 puis une seconde revue systématique de 2022 ont recensé 4 études valables testant la stimulation neurale électrique transcutanée para-sacrée (PTENS) dans la PMNE (réfractaire ou non). Le taux moyen de réponse complète au PTENS actif était de 10,8 %. Toutes études confondues, il n'a été montré aucune différence entre le PTENS et les témoins. La PTENS ne semble pas apporter de bénéfice dans l'énurésie. Les limites des études actuelles sur ce sujet sont une taille d'échantillon faible et l'utilisation de traitements concomitants (88,89).

b) Stimulation du Nerf Tibial Postérieur

Peu d'études ont évalué l'intérêt de la stimulation du Nerf Tibial Postérieur par TENS dans l'énurésie. Souza et al. en 2013 ont trouvé une réponse partielle chez sept patients (50% de l'effectif), avec chute de 7,8% de l'effectif des répondeurs à 12 semaines post-traitement (89). Ferroni et al. en 2017 ont montré une réponse partielle avec réduction d'une nuit humide pendant la stimulation chez seize patients (72,7%) puis une rechute à 4 semaines post-

stimulation (90). D'avantage d'études EBM sur ce sujet sont nécessaires. Les limites des études actuelles sont une taille d'échantillon trop faible.

c) Stimulation magnétique

Kang et al. en 2007 ont réalisé une étude pour évaluer l'effet de la thérapie de stimulation magnétique extracorporelle (ExMI) chez les enfants souffrant de PMNE réfractaire. L'ExMI était administrée une fois par semaine pendant 4 semaines avec une chaise magnétique (session de 20 minutes). Les résultats ont montré une réponse partielle : 63,6 % des patients avaient une fréquence d'énurésie inférieure à 50 %. Il n'a été observé aucune réponse complète. Il n'y avait pas de follow-up après les 4 semaines d'ExMI (91). En 2015, dans un ERC en double aveugle de Khedr et al. sur l'efficacité de la stimulation magnétique de la racine sacrée (rSMS) pour le traitement de la PMNE réfractaire, 44 patients ont reçu pendant 10 jours une rSMS biphasique à l'aide d'un stimulateur Magstim connecté à une bobine de refroidissement à film d'air positionnée sur la ligne médiane au-dessus des vertèbres sacrées S2. La stimulation était délivrée à 15Hz et produisait une contraction du périnée ou de la partie interne de la cuisse. La stimulation était appliquée en rafales de 10 secondes avec pauses de 30 secondes pour un total de 1500 impulsions. Les résultats ont montré que 81% des patients PMNE avaient une réponse partielle (> 50%) et 19% étaient non-répondeurs. Les résultats se maintenaient à 1 mois post-traitement. Aucune évaluation de la réponse à plus long terme ne fut effectuée (92). L'ExMI et la rSMS pourraient avoir une efficacité chez les enfants PMNE réfractaires en augmentant la capacité fonctionnelle de la vessie. D'avantage d'études EBM sur ce sujet sont nécessaires.

d) Rééducation par Biofeedback

Deux études ont testé l'intérêt de la rééducation vésico-sphinctérienne par Biofeedback dans l'énurésie. Sancak et al. en 2016 ont testé l'efficacité du Biofeedback chez les enfants atteints de PMNE résistante à la Desmopressine. Il s'agit de rééducation vésico-sphinctérienne par Biofeedback EMG. Elle est classiquement utilisée dans la dyssynergie vésico-sphinctérienne et la PMNE. Le Biofeedback réduit les symptômes de ces deux pathologies et augmente la capacité vésicale fonctionnelle. L'enfant est allongé en décubitus dorsal, deux électrodes EMG cutanées sont placées à la marge anale à 3H et 9H, une électrode EMG est placée sur la jambe. Des exercices de rééducation du plancher pelvien et de réappropriation de la synergie musculaire sont effectués, avec Biofeedback visuel et/ou sonore sur l'écran via le signal

musculaire détecté par les électrodes EMG. Dans l'étude de Sancak, 29 patients étaient analysés. Des mesures par débitmétrie, mesure du RPM et calcul de la capacité vésicale fonctionnelle étaient effectués à l'inclusion et à la fin de l'étude. La présence d'une dyssynergie vésico-sphinctérienne ou non n'était pas mentionnée dans l'étude. Après traitement, 8 patients (28,6 %) ont obtenu une réponse complète (93). Abd El-Moghny et al. en 2018 ont évalué l'efficacité du Biofeedback intra-anal dans la PMNE réfractaire : les enfants étaient évalués avant le début du traitement et après 3 mois de traitement, l'activité vésico-sphinctérienne était enregistrée par EMG de surface, la capacité vésicale fonctionnelle mesurée par la première miction du matin et la fréquence des accidents énurétiques relevée sur calendrier mictionnel. Après 3 mois de traitement, 60% des enfants ont obtenu une réponse partielle (94). Il n'y avait pas de follow-up par la suite. D'avantage d'études EBM sur ce sujet sont nécessaires. Les limites des études actuelles sont des échantillons trop faibles et l'absence de follow-up (93,94).

e) Mirabegron

Le Mirabégon, antispasmodique urinaire, est un agoniste sélectif puissant des récepteurs β -3-adrénergiques. Il s'agit d'une alternative efficace et sûre aux anticholinergiques chez l'adulte avec hyperactivité du détrusor. Le Mirabegron a été étudié chez des patients pédiatriques présentant une hyperactivité neurogène du détrusor et a reçu sa première approbation dans cette indication en pédiatrie le 25 Mars 2021 aux États-Unis. Des recherches futures seraient intéressantes pour déterminer son intérêt chez les enfants atteints de PMNE (95–97).

f) Fluoxétine

Hussiny et al. en 2022 ont réalisé un ERC sur 150 enfants pour évaluer l'efficacité de la Fluoxétine sur la PMNE réfractaire. Après 4 semaines, 7,1% du groupe Fluoxétine a obtenu une réponse complète et 66,1% une réponse partielle. À 12 semaines, 10,7% présentait une réponse complète et 21,4% une réponse partielle. La Fluoxétine était associée à un meilleur éveil nocturne. La Fluoxétine présente donc une bonne réponse initiale qui décline à 12 semaines dans la PMNE réfractaire. Il n'y avait pas de follow-up au long terme (98).

g) Indométacine

L'Indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui inhibe les prostaglandines. L'inhibition des prostaglandines entraîne une antidiurèse, en réduisant la quantité de sodium,

d'urée et d'excrétion osmotique. Le postulat est donc une action antidiurétique chez les enfants atteints de PMNE réfractaire avec polyurie nocturne. Une revue systématique de 2012 a conclu que, par rapport au placebo, l'Indométacine semble réduire le nombre d'accidents énurétiques. Mais, bien que l'Indométacine et le Diclofénac aient été meilleurs que le placebo pendant le traitement, ils n'étaient pas aussi efficaces que la Desmopressine. Les essais étaient généralement de petite taille ou de qualité méthodologique discutable. L'Indométacine dans la PMNE nécessite une évaluation plus approfondie (99).

h) Thérapies complémentaires

Deux méta-analyses de la Cochrane Database ont évalué les thérapies complémentaires dans l'énurésie. Une méta-analyse de 2005, regroupant 15 ERC, a conclu que les résultats obtenus par l'hypnose, la psychothérapie, l'acupuncture, l'homéopathie ou la chiropraxie ne sont actuellement pas validés du fait d'une faible puissance et d'une méthodologie insuffisamment rigoureuse (100). Une méta-analyse de 2022, regroupant 13 essais et 890 patients, révèle un nombre significativement plus élevé d'enfants signalant une amélioration subjective de l'énurésie dans les groupes de moxibustion, d'injection de points d'acupuncture et d'acupuncture au laser que dans les groupes témoins. Les méta-analyses n'ont montré aucune différence significative dans le nombre d'enfants avec guérison complète entre l'acupuncture et la Desmopressine (101). La phytothérapie dans la PMNE a également été explorée : « l'huile de camomille », le Yokukansan et une association phytothérapique en gélule (Urox®) d'extrait d'écorces ont été testés. Seuls deux ERC ont été réalisés dans ce cadre (l'un testant l'huile de Camomille, l'autre testant Urox®) : les résultats ont montré uniquement des réponses partielles (2). L'impact des thérapies complémentaires doit être prouvé par des études EBM avec méthodologie rigoureuse (100,101).

2.4 Traitement de l'Enurésie de l'adulte

Dans les quelques rares études existantes, la stratégie de prise en charge est extrapolée des recherches sur l'énurésie réfractaire pédiatrique. Il est important d'identifier les facteurs de risque et les pathologies contributives. Par exemple, un SAOS peut être la cause d'une énurésie avec polyurie nocturne et doit être traité avant d'envisager un traitement spécifique de l'énurésie. Les taux de réponse aux traitements de l'énurésie de l'adulte sont globalement similaires à ceux de l'enfant (102,103). Les adultes avec un passé d'enfant énurétique

réfractaire sont bien souvent en échec de toute thérapie (102,104). Vandersteen et Husmann ont rapporté une efficacité de la Desmopressine chez l'adulte de 83% sous traitement mais un taux de rechute de 93 % après sevrage de la Desmopressine (104). L'énurésie chez l'adulte et l'adolescent est un sujet de recherche négligé et les soins sont souvent sous-optimaux. Étant donné que les adolescents sont vus à la fois par des services pédiatriques et adultes, un alignement et une harmonisation de la prise en charge sont nécessaires. Un processus de transition enfant-adulte est recommandé pour améliorer les soins aux patients adultes (105).

3. Limites des lignes thérapeutiques actuelles

3.1 Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement est fondée sur la fréquence des symptômes avant, pendant et après traitement. L'ICCS retient la classification suivante : la réponse initiale à trois niveaux de résultats est classée en fonction du taux de réduction des symptômes initiaux (5) :

- Réduction inférieure à 50 % : pas de réponse ;
- Réduction de 50 à 99 % : réponse partielle ;
- Réduction de 100 % : réponse complète.

Le terme « Réponse » (> 90% de réduction) a été supprimé et intégré au terme « Réponse partielle » pour simplifier et renforcer le terme « Réponse complète ».

La réponse à long terme va distinguer (5) :

- Rechute : plus d'une récurrence des symptômes par mois ;
- Succès continu : pas de rechute en 6 mois après l'arrêt du traitement ;
- Succès complet : pas de rechute en deux ans après l'arrêt du traitement.

3.2 Taux de réponse aux différents traitements

Concernant le traitement non médicamenteux et les conseils d'urothérapie : leur efficacité n'est pas étayée par les preuves (79,106). Concernant le traitement par Alarme-énurésie, il s'agit du traitement le plus efficace dans la PMNE. Le taux de réussite se situe entre 50 et 70 %. Les indicateurs pronostiques favorables sont une énurésie fréquente et un enfant et une famille motivés (79,107). Le taux de rechute est de 50 % (79,108). Concernant la Desmopressine, le taux de répondeurs partiels est de 60 à 70 % à six mois sous traitement (80). Environ un tiers des enfants énurétiques seront secs de manière fiable tant qu'ils prendront le traitement, tandis

qu'un tiers n'en tirera aucun bénéfice et un tiers sera en réponse partielle. Seuls 18 à 38 % des patients restent secs après l'arrêt de la desmopressine (79,109,110). La Desmopressine offre de meilleurs résultats que l'Alarme à court terme, mais l'Alarme est plus efficace à long terme (109). L'efficacité est plus élevée chez les enfants atteints de PMNE avec polyurie nocturne (107). 20 à 60 % des enfants sont résistants à la Desmopressine (2). Concernant l'Oxybutinine, elle présente une efficacité et un taux de rechute similaires à la Desmopressine (111). Concernant l'Imipramine, l'efficacité est similaire à celle de la Desmopressine, avec un taux de rechute élevé puisque moins de 20 % des enfants restent secs six mois après arrêt du traitement (111,112). Concernant les traitements combinés, une méta-analyse de 2019 a montré que leur efficacité est globalement meilleure que chaque traitement en monothérapie, en cas de PMNE réfractaire (110). Concernant d'autres traitements innovants dans la PMNE réfractaire, tels que le PTENS ou l'ExMi, ils pourraient être utiles mais les études actuelles manquent de puissance et de follow-up au long terme. Concernant l'efficacité des thérapies complémentaires, elles ne sont actuellement pas validées (niveau de preuve trop faible) (79,100).

3.3 Effets secondaires des traitements

L'Alarme-énurésie ne présente aucun effet secondaire, hormis celui de réveiller toute la famille lorsqu'elle sonne (79,108). La Desmopressine peut être utilisée à long terme sans risque substantiel mais entraîne un risque d'hyponatrémie si apport hydrique excessif ou contexte de trouble hydro-électrolytique si fièvre, infection ou vomissements ou après un effort physique intense et doit être arrêtée dans ces conditions (79,113). L'Oxybutynine est un anticholinergique de synthèse. Les effets secondaires à retenir en population pédiatrique sont la constipation (qui peut à son tour influencer la vidange vésicale du au *cross-talk* vessie-rectum), la majoration du RPM (risque d'infection urinaire) et l'hyposialie (générant des caries). Il peut se produire des effets secondaires psychiatriques (sautes d'humeur, agitation) sous Oxybutinine. Tous les effets secondaires diminuent après arrêt du traitement (79,114). Cependant, la charge anticholinergique peut être responsable d'un risque cognitif à moyen et long terme qui n'est pas ou peu évalué chez les enfants. Dans l'étude de Gish et al. en 2009, 4 des 37 cas pédiatriques étudiés ont décrit des troubles de la mémoire associés à l'exposition à l'Oxybutynine, et chez 2 d'entre eux, les troubles ont été documentés par des tests neuropsychologiques (114). Parmi les agents anticholinergiques, l'Oxybutinine présente le taux de pénétration de la barrière hémato-encéphalique le plus élevé. Les effets indésirables sur le SNC dépendent en partie de la variabilité spécifique au patient des paramètres pharmacocinétiques, de la perméabilité de la

barrière hémato-encéphalique, du degré de dégénérescence neuronale cholinergique, de la charge totale anticholinergique et de l'état cognitif initial du patient (115,116). Les anticholinergiques sont proposés aux enfants PMNE réfractaires mais les effets secondaires à long terme tels que la sédation et le retentissement sur l'efficacité cognitive ne sont pas évalués en population pédiatrique. L'Imipramine présente un risque de cardiotoxicité et un effet sédatif. Il convient d'évaluer les risques et de réaliser un électrocardiogramme avant prescription. Il faut informer le patient et ses parents sur les dangers d'un surdosage pouvant conduire à un décès. La posologie recommandée ne doit jamais être dépassée, la famille doit s'assurer que le pilulier soit toujours bien verrouillé et hors de portée des enfants (79,86,111).

3.4 Attente des parents

Les médicaments font actuellement l'objet de certaines réticences, voire parfois d'un véritable rejet. Il est en effet constaté une tendance grandissante dans la société de réticence à la prise de médicaments, s'inscrivant dans un contexte global de crise de confiance dans le système de soins (Affaire Médiateur...), de rejet d'une « surconsommation médicamenteuse » ainsi que d'un choix de recours à des « médecines naturelles ou complémentaires » (117). Des travaux de recherche Inserm récents indiquent que les enfants et adolescents français se voient prescrire plus de médicaments que ceux de pays comparables (118). En 2020, dans une étude épidémiologique concernant l'énurésie, 71,4% des parents ont déclaré utiliser ou avoir utilisé des thérapies alternatives et ne pas préférer, dans un premier temps, une intervention pharmacologique (119).

HISTORIQUE DES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET MANIFESTATIONS CLINIQUES DANS L'ENURESIE

De nombreuses hypothèses étiologiques ont été élaborées dans l'énurésie. De nombreuses manifestations cliniques et paracliniques ont également été rapportées. Nous détaillerons ces différents items puis nous verrons en quoi les hypothèses étiologiques établies jusqu'alors sont insuffisantes et comment la proposition d'une hypothèse étiologique globale et systémique, celle du déséquilibre sympatho-vagal, explicite les différentes manifestations cliniques de l'énurésie.

1. Terrain génétique

L'énurésie peut avoir un caractère héréditaire dans certains cas, lorsqu'une histoire positive familiale est retrouvée. Certaines PMNE ont un terrain génétique favorisant : le risque dans un couple d'avoir un enfant énurétique a été estimé à environ 40 % si l'un et 70 % si les deux parents ont été énurétiques, ce qui est en faveur d'un type de transmission autosomique à forte pénétrance (19). Un tiers des cas est sporadique (120). Plusieurs mutations génétiques ont été découvertes sur le locus chromosomique 13q, corrélées à la présence d'énurésie. Des études récentes ont incriminé les loci 8q, 12q et 13q (120) mais il existe une hétérogénéité génétique et phénotypique de l'énurésie, sans corrélation de phénotypes somatiques spécifiques à des marqueurs chromosomiques (121). Mais fondamentalement, les loci de gène de l'énurésie découverts jusqu'à présent n'ont pas fourni d'informations utiles sur les mécanismes pathogéniques (19).

2. Comorbidités

2.1 TDAH et autres troubles neuropsychologiques

La PMNE peut être associée au TDAH : 20 % des enfants souffrant de TDAH ont une énurésie et 10 % environ des PMNE souffrent de TDAH. Cette comorbidité doit donc être recherchée (3–5,122). Plusieurs études ont relevé des troubles aux tests neuropsychologiques. Par exemple, Kiliç et al. en 2020 ont montré que les enfants souffrant d'énurésie ont des performances inférieures à celles des autres enfants en termes de pensée abstraite, d'expression de la pensée,

de relation cause-résultat, de mémoire à court terme et de capacité de résolution de problèmes (123). Esposito et al. ont rapporté des troubles de la coordination motrice et de l'intégration visuomotrice chez les enfants PMNE (124). Van Herzeele et al ont montré que le fonctionnement neuropsychologique a été significativement amélioré par le traitement par Desmopressine de l'énurésie (125).

2.2 SAOS

Le SAOS peut être cause ou comorbidité d'une énurésie. Le SAOS représente environ 1/4 des pathologies ORL pédiatriques, avec une incidence de 1 à 3 %. 10 à 40% des enfants atteints de SAOS souffrent d'énurésie. Alexopoulos et al. ont montré que les personnes qui ronflent ont un risque plus élevé d'énurésie primaire (126). Le SAOS est connu pour entraîner une polyurie nocturne. Mais le mécanisme sous-jacent de l'association énurésie-SAOS n'est pas élucidé (127). Certains chercheurs pensent que le mécanisme serait un seuil d'éveil accru pendant le sommeil chez les enfants atteints de SAOS, et que les stimuli du remplissage de la vessie ne réveillent pas l'enfant, provoquant l'énurésie. Le traitement du SAOS ne permet pas toujours de guérir l'énurésie : une revue systématique de 2018 a montré que l'amygdalectomie-adénoïdectomie n'a entraîné une amélioration de l'énurésie que chez 60% des patients PMNE (128). Davaro et al. en 2020 a montré que le traitement chirurgical de l'obstruction des voies respiratoires n'a eu aucun effet sur la résolution de la PMNE (129). Le SAOS peut donc être une étiologie de certains cas d'énurésie, mais n'est parfois qu'une comorbidité dont la résolution n'entraîne pas la guérison de l'énurésie.

2.3 Obésité

Zhang et al. en 2019, dans une étude épidémiologique sur 20 987 écoliers âgés de 5 à 12 ans, ont montré que les enfants obèses étaient plus à risque de présenter une énurésie que les enfants non obèses (130). Aucune étude concernant l'effet d'une perte de poids sur l'énurésie chez les enfants obèses énurétiques n'a été trouvée. L'obésité est donc considérée comme une comorbidité de la PMNE.

3. Retard de maturation neurologique

Le diagnostic d'énurésie, primaire ou secondaire, ne peut pas être posé avant 5 ans du fait du délai de maturation et du développement psychomoteur nécessaires (3–5). Un retard de

maturation persistant a été incriminé comme cause de l'énurésie. Une rémission de 15% par an est en faveur d'une persistance d'immatunité vésico-sphinctérienne, avec persistance de miction réflexe nocturne. Wolfish soutient que l'énurésie n'est pas une maladie mais un trouble provoqué par des retards dans la maturation de trois processus physiologiques : persistance de contractions vésicales spontanées, volume vésical supérieur à la capacité vésicale fonctionnelle nocturne et persistance de seuils d'éveil élevés (131). Le tableau clinique de l'enfant énurétique dépendrait de la sévérité du retard de maturation (131,132). Von Gontard et al. ont indiqué un retard général du développement (neuromoteur), en plus d'un dysfonctionnement spécifique du tronc cérébral chez les patients souffrant d'énurésie (120). L'inhibition de la vidange de la vessie pendant le sommeil est régulée par des centres du Tronc Cérébral à proximité anatomique du centre pontique de la miction. Touchette et al. soutient également que l'énurésie pourrait être le signe d'un retard de développement du SNC (132). En 2018, une étude épidémiologique a révélé que la naissance prématurée et le faible poids de naissance sont associés à une fréquence accrue d'énurésie (133). Le retard de maturation neurologique peut donc être une cause possible de certaines énurésies. Mais étant donné que 10 à 20% des enfants énurétiques initiaux continueront à souffrir d'énurésie à l'âge adulte (1,2), cette hypothèse unique d'immatunité, si elle explique les énurésies se résolvant d'elles-mêmes, n'explique pas l'intégralité des tableaux d'énurésie (1,2). Une étiologie plus large est à suspecter dans l'énurésie primaire persistante.

4. Le Rôle du Sommeil et de l'Eveil

L'énurésie est par définition un phénomène survenant exclusivement pendant le sommeil. La condition fondamentale pour que l'énurésie se produise est que le patient ne se réveille pas au moment voulu malgré les stimuli neurosensoriels d'une vessie pleine. Il y a un demi-siècle, le Dr Ditan et le Dr Blinn furent les pionniers à utiliser la Polysomnographie-EEG pour démontrer que l'énurésie n'est pas une forme d'épilepsie. De nombreuses études ont évalué l'architecture et les caractéristiques du sommeil chez les enfants atteints de PMNE par la suite (134).

4.1 Seuils d'éveil élevés

L'énurésie est plus qu'un problème nocturne et constitue un trouble du sommeil : un seuil d'éveil élevé est l'un des trois principaux facteurs pathogéniques de l'énurésie. Le sommeil des enfants énurétiques, bien que polysomnographiquement normal, est extrêmement « profond » ; c'est-à-dire que les enfants énurétiques ont des seuils d'éveil élevés (134,135). Le remplissage de la

vessie et les contractions du détrusor sont de puissants stimuli d'éveil (136). Malgré ces puissants stimuli d'éveil, les enfants énurétiques sont extrêmement difficiles à réveiller (137). Il s'agit de l'allégation la plus fréquente rapportée par les parents d'enfants énurétiques. Wolfish et al. l'ont confirmé dans une étude où les seuils d'éveil auditif ont été testés à plusieurs reprises pendant tous les stades du sommeil : un stimulus qui entraîne un éveil complet chez 40 % des sujets témoins ne parvient à réveiller que 9 % des enfants énurétiques, quelle que soit l'heure de la nuit ou le stade du sommeil (138).

4.2 Horaire des accidents énurétiques

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur l'horaire d'apparition des accidents énurétiques. Les différentes études réalisées retrouvent des horaires hétéroclites : Une étude de 1997 a rapporté que la première heure après le sommeil est une période à forte incidence d'accidents énurétiques (138), d'autres études ont soutenu que les accidents énurétiques se produisent plus souvent au cours des deuxième et troisième stades de sommeil, d'autres ont signalé une incidence entre 2 et 3 heures du matin tandis que d'autres l'ont signalée à tout moment de la nuit (134). Le sommeil est étudié grâce à l'exploration polygraphique du sommeil via l'EEG, l'étude EMG des muscles du menton, l'enregistrement des mouvements des globes oculaires (EOG), ainsi que des activités cardiaques et respiratoires. Il existe cinq étapes pendant le sommeil : éveillé, sommeil à mouvements oculaires rapides (REM : Rapid-Eye-Movement), sommeil Non-REM (Non-Rapid-Eye-Movement) 1 à 3 où le stade N3 est le sommeil le plus profond (139). Chez l'adulte, le sommeil se décompose en cycles de 60 à 100 minutes. Le nouveau-né s'endort habituellement en sommeil agité, préfiguration du sommeil paradoxal, avant d'évoluer vers le sommeil calme. L'enfant acquiert rapidement une organisation du sommeil comparable à celle de l'adulte. La durée des cycles est toutefois limitée à 50 ou 60 minutes chez l'enfant. Le sommeil paradoxal et le sommeil lent sont définis par l'EEG (140). Ces dernières années, les chercheurs ont suggéré que les accidents énurétiques se produisent généralement dans la période de sommeil Non-REM, notamment en phase N2 (phase de sommeil Non-REM et de "sommeil profond") (134,139). D'autres études ont souligné que la PMNE pouvait se produire pendant la période de transition de la phase de sommeil N3-N2 ou N2-N1 (134,139). Lorsque le stimulus du signal de miction apparaît, l'onde fusiforme du sommeil et l'onde delta ne diminuent pas à l'EEG, ce qui indique que l'enfant n'est pas éveillé (134,139). Il n'y a donc pas de consensus sur l'heure d'apparition des accidents énurétiques mais

une forte orientation vers le stade N2 du sommeil Non-REM et lors des périodes de transition de phase de sommeil autour du stade N2 (134,139).

4.3 Mouvements anormaux

Les enfants énurétiques présentent une forme rare de parasomnie à type de mouvements anormaux nocturnes appelés PLMS (Periodic Limb Movements in Sleep). Les PLMS sont des extensions et dorsiflexions rythmiques de cheville, de genou ou de hanche, généralement regroupées en épisodes et associées à des éveils corticaux. Elles s'accompagnent souvent d'une courte période de tachycardie. Dhondt et al. ont montré une augmentation de la fréquence des PLMS, des éveils corticaux et des réveils chez les enfants PMNE par rapport aux témoins : tous les enfants atteints d'énurésie ont un indice PLMS > 5 corrélé positivement avec l'indice d'éveil cortical (141,142).

4.4 Fragmentation du sommeil

Les EEG ont révélé que les enfants énurétiques présentent une fragmentation du sommeil. La fragmentation du sommeil entraîne un sommeil plus profond pour une meilleure récupération donc des seuils d'éveil plus élevés lors des phases de récupération. Les seuils d'éveil élevés sont considérés comme un facteur contributif ou une conséquence de l'énurésie (134,143). Plusieurs études ont confirmé que les enfants énurétiques présentent une plus grande variation du sommeil paradoxal et un sommeil moins efficace que leurs pairs non énurétiques (134,144,145). Cette fragmentation du sommeil serait la conséquence de multiples micro-réveils dus aux PLMS et aux éveils corticaux (141,142). La fragmentation du sommeil entraîne une privation de sommeil, qui génère une augmentation de l'activité des ondes lentes EEG et explique un seuil d'éveil plus élevé réactionnel en sommeil profond (141,142).

5. Anomalies vésico-sphinctériennes

5.1 Défaut de sécrétion d'ADH

Il existe dans l'organisme un pic de sécrétion d'ADH le soir, ce qui permet une réduction de la production nocturne d'urine (135). L'absence de ce pic d'ADH entraîne une polyurie nocturne. En 1989, Rittig et al. ont montré que les enfants énurétiques avec polyurie nocturne ne présentent pas ce pic de sécrétion d'ADH vespéral (60). Rittig et al ont également montré une

bonne réponse à la Desmopressine chez les énurétiques polyuriques nocturnes avec absence de pic de sécrétion d'ADH (146). Cette absence de pic d'ADH vespéral constitue une anomalie du rythme circadien. Il existe un large sous-groupe d'enfants énurétiques qui présentent une polyurie nocturne. Mais les énurétiques ne présentent pas tous de polyurie nocturne et les enfants polyuriques nocturnes ne présentent pas tous d'absence de pic d'ADH (135).

5.2 Stress Oxydatif urinaire

En 2023, Jørgensen et al. ont analysé le métabolome et protéome urinaires des enfants PMNE (147). Les niveaux de stress oxydatif des enfants PMNE sont augmentés pendant les nuits humides par rapport aux nuits sèches. Il existe un niveau réduit d'excrétion d'Aquaporine-2, mais une augmentation de la globuline liant les corticostéroïdes (qui lie l'aldostérone), une augmentation des niveaux d'adrénaline circulante et une augmentation de l'excrétion de sodium et potassium pendant les nuits humides. Les protéines de régulation de la PA étaient également différentes entre les nuits humides et sèches. Les niveaux d'Aquaporine-2, qui réabsorbe l'eau dans le canal collecteur des reins par l'intermédiaire de l'ADH, étaient réduits lors des nuits humides, alors qu'ils étaient similaires aux niveaux des enfants en bonne santé lors des nuits sèches. Deux autres études confirment ces résultats (148,149).

5.3 Anomalies Urodynamiques

Dans la PMNE, le dysfonctionnement vésical apparaît uniquement pendant le sommeil. La PMNE est globalement divisée en deux sous-types : présence d'une polyurie nocturne et/ou présence d'une capacité vésicale nocturne réduite. Yeung et al. puis Borg et al. en 2018 ont apporté la preuve d'une capacité vésicale réduite uniquement nocturne chez les enfants atteints de PMNE réfractaire à la Desmopressine (81,150,151). Yeung et al. ont évalué la fonction vésicale chez 41 enfants PMNE réfractaires : Il était réalisé une cystomanométrie diurne, une cystomanométrie nocturne continue, une surveillance EEG du sommeil et un enregistrement du débit urinaire diurne et nocturne (81). Il était retrouvé une faible capacité vésicale fonctionnelle, une instabilité du sommeil et parfois une hyperactivité du détrusor (81). Ces anomalies étaient combinées à des degrés divers (81). Les études urodynamiques chez l'adulte énurétique retrouvent des résultats similaires : sur 20 patients adultes PMNE, il était révélé une instabilité du détrusor chez 10 (50 %), une hypoconformité chez 8 (40 %), une dyssynergie détrusor-sphincter non neurogène chez 1 (5 %) et aucune anomalie chez 10 (50 %) (152).

RATIONNEL DE L'ETUDE : SNA ET ENURESIE

Nous avons vu précédemment que le terrain génétique n'expliquait pas tous les cas d'énurésie et que les découvertes de mutations génétiques n'ont pas fourni d'informations utiles sur les mécanismes pathogéniques. Nous avons vu différentes hypothèses étiologiques émises jusqu'alors pour tenter d'expliquer l'énurésie et ses manifestations cliniques. Nous allons maintenant relier ces différentes manifestations à une hypothèse étiologique systémique et holistique : un déséquilibre du SNA dans l'énurésie.

1. Retard de maturation

L'hypothèse de retard de développement neurologique chez les énurétiques est possible et peut correspondre à une immaturité du SNA. Mais cette hypothèse n'explique pas l'intégralité des énurésies, notamment celles persistantes à l'âge adulte. Une étiologie plus large est à suspecter dans l'énurésie primaire persistante. Un dysfonctionnement spécifique du Tronc Cérébral est possible. De nombreux chercheurs considèrent maintenant que la PMNE est davantage associée à un dysfonctionnement du SNA qu'à une immaturité du système nerveux (135,143,153).

2. SNA et anomalies nocturnes

La faible capacité d'éveil des enfants énurétiques est liée au SNA et à des troubles du Pont (135). L'éveil dépend du Système Réticulaire Activateur Ascendant (SRAA) dans le Tronc Cérébral et de l'activité sympathique (154). L'éveil implique une augmentation importante de l'activité sympathique et une activation générale du SRAA (155), médiée par le Locus Coeruleus. Le Locus Coeruleus est un noyau de neurones noradrénergiques, situé dans le Pont, qui est le principal moteur de l'éveil et le principal noyau du système nerveux sympathique. Le Locus Coeruleus est nécessaire à la vigilance et prépare l'organisme à réagir à de nouveaux stimuli (156). Les stimuli d'éveil, tels que la distension d'une vessie pleine ou des contractions détrusoriennes, augmentent l'activité du Locus Coeruleus (157). Ce noyau se trouve à proximité du Centre Mictionnel du Pont, qui est le principal noyau du contrôle de la vessie (158). La stimulation des neurones du Locus Coeruleus libère de la Noradrénaline, qui médie le réflexe de miction et affecte la fonction du détrusor (159). Il existe également des connexions directes et indirectes entre le Locus Coeruleus et les neurones producteurs d'ADH dans l'hypothalamus (160). Des anomalies ou des perturbations dans la partie supérieure du Pont pouvant entraîner

un déséquilibre du SNA sont susceptibles de jouer un rôle crucial dans l'énurésie (135). Des études ont montré des signes d'éveil du SNA détectés dans les minutes précédant l'événement énurétique (144,161). Collier et al. en 2019, dans une étude utilisant un dispositif de suivi du sommeil porté au poignet à domicile, ont constaté que les enfants énurétiques présentaient une variation plus importante des minutes passées en sommeil paradoxal et un taux plus élevé d'activité autonome, une diminution de l'efficacité du sommeil et une agitation plus élevée pendant leurs nuits humides (145).

Concernant les horaires des accidents énurétiques, il existe une plus forte fréquence des accidents énurétiques au stade N2 du sommeil Non-REM et lors des périodes de transition autour du stade N2. La miction pendant le sommeil NREM cadre bien avec l'hypothèse d'une hyperactivité parasympathique, qui caractérise le sommeil NREM et les contractions de la vessie (134,135,162).

Concernant les PLMS et la fragmentation du sommeil, ces phénomènes suggèrent la présence d'un mécanisme commun et indépendant : le SNA et sa branche sympathique sont des candidats (141,142,163). Les éveils EEG ne sont pas toujours corrélés à l'apparition des PLMS, alors quel mécanisme synchronise ces deux phénomènes dans leurs oscillations périodiques du sommeil et quel lien avec l'énurésie ? Les chercheurs proposent depuis 2014 l'hypothèse du rôle du SNA, en particulier sa branche sympathique, pilotant à la fois les éveils EEG et les PLMS, comme marqueurs de stress autonome (142).

3. SNA et anomalies vésico-sphinctériennes

Il existe une anomalie du rythme circadien dans la PMNE. De Guchtenaere et al. ont noté que les enfants PMNE avec polyurie nocturne n'ont pas de rythme circadien concernant le GFR (taux de filtration glomérulaire) ainsi que des rythmes anormaux dans l'excrétion du sodium et la diurèse (164). Raes et al. ont rapporté que la perte du rythme circadien du volume urinaire est liée à une réduction de l'excrétion de Chlorure de Sodium due à une réabsorption accrue de celui-ci pendant la journée dans les tubules proximaux et distaux (165). L'ADH est l'hormone qui régule la réabsorption du Na dans le rein. L'ADH est produite dans les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'Hypothalamus. Le noyau supra-chiasmatique assure une fonction rythmique à notre cycle veille-sommeil et synchronise le rythme circadien en dirigeant la production autonome de l'Hypothalamus vers les différents organes du corps qui nécessitent une modulation différente sur le nyctémère (166). L'ADH est stockée dans l'hypophyse

postérieure jusqu'à ce que certains facteurs, tels que l'osmolalité du plasma, l'hypotension ou l'hypovolémie, stimulent sa libération (26,166). Par conséquent, la production d'urine a également un rythme circadien. Or, le SNA affecte la production d'urine en modifiant le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire (167,168) car le SNA régule et module la PA (23–26). Furlan et al. ont montré par l'évaluation de la régulation neuronale de la PA sur 24H qu'il existe un rythme circadien du SNA avec une prédominance des Basses Fréquences (activité Sympathique) pendant le jour et une prédominance des Hautes Fréquences (activité Parasympathique) pendant la nuit chez les sujets sains (169). Un dysfonctionnement du SNA se reflète à la fois dans la PA et dans la production d'urine. La corrélation entre le rythme circadien de la PA nocturne et la production d'urine nocturne a été démontrée dans plusieurs études (170,171). Becker et al. en 2019 ont montré que l'innervation nerveuse sympathique rénale a des effets profonds sur la fonction rénale : le système nerveux sympathique suit de forts rythmes circadiens donc le contrôle autonome du rein joue un rôle essentiel dans la modulation de la production d'urine sur le nyctémère (172).

Concernant les niveaux de stress oxydatif augmentés chez les enfants PMNE, Jørgensen et al. suspectent un lien avec des perturbations du rythme circadien et du SNA dans l'énurésie (147). L'activité nocturne du système nerveux sympathique chez les enfants PMNE est trop élevée : les niveaux d'adrénaline et de globuline liant les corticostéroïdes sont plus élevés les nuits humides tandis que les niveaux d'Aquaporine-2 sont réduits (147). Une hyperactivité orthosympathique peut générer du stress oxydatif (29,147).

Les anomalies urodynamiques de survenue uniquement nocturne dans la PMNE restent encore à ce jour incomplètement expliquées. Le lien avec le SNA est suspecté du fait de l'hyperactivité détrusorienne uniquement nocturne, de l'efficacité des anticholinergiques sur ce symptôme (donc une action sur le Parasympathique), du complexe SRAA/Locus Coeruleus et de sa proximité avec le centre mictionnel du Pont (135,143).

4. Dyssynergie sympatho-vagale et Énurésie

La HRV (ou variabilité de la fréquence cardiaque) est utilisée pour évaluer l'activité autonome cardiaque (72,173). Une HRV très élevée, très variable, dénote une prépondérance d'activité parasympathique quand une HRV plus régulière, moins variable, dénote une prépondérance d'activité sympathique (72,173).

Plusieurs études ont montré des arguments pour un déséquilibre de la balance sympatho-vagale : certaines études ont trouvé une hyperactivité parasympathique dans l'énurésie. Unalacak et al. en 2004 ont montré une hyperactivité parasympathique chez les énurétiques en utilisant un Holter-ECG des 24H. Cela pourrait causer une hyperactivité vésicale (174). Yakinci et al. en 1997 ont également montré une hyperactivité parasympathique en réalisant quatre tests non-invasifs du SNA : le Valsalva test et le ratio 30:15 étaient significativement différents entre les énurétiques et les témoins (175). Fujiwara et al. en 2001 ont démontré que les enfants énurétiques présentent plus de variabilité dans les HF (0,12-0,50 Hz) que les sujets sains et que les anciens énurétiques, ce qui indique une hyperactivité parasympathique. Les anciens énurétiques montrent une disparition de cette hyperactivité parasympathique et un retour à un équilibre sympatho-vagal (176).

A contrario, d'autres études ont trouvé une hyperactivité ou prédominance sympathique dans l'énurésie : Dundaroz et al. en 2001 ont trouvé une diminution de la HRV chez les enfants énurétiques par rapport aux témoins sains, donc une prédominance d'activité sympathique (173). Mais la FC nocturne n'était corrélée avec aucune autre donnée donc nous pouvons seulement conclure de cette étude qu'il existe une anomalie de la balance sympatho-vagale chez les énurétiques. Fazeli et al. en 2016 retrouvent une FC plus élevée et un plus faible Total Power donc une plus faible HRV chez les patients avec dysfonction vésico-sphinctérienne (177).

Deux études évaluant la dysrégulation du SNA via l'évaluation pupillométrique chez les enfants souffrant d'énurésie ont trouvé un diamètre moyen de la pupille photopique plus grand chez les enfants énurétiques que chez les témoins sains au repos et lors d'évaluations dynamiques. Ceci atteste d'une hyperactivité orthosympathique. Le déséquilibre de la régulation nerveuse autonome myosis-mydriase et accommodation du système oculaire fait partie de la dysrégulation du SNA chez les enfants énurétiques (178,179).

Bascom et al. ont montré que l'énurésie est associée avec des différences dans le contrôle du SNA : on retrouve des anomalies du rythme respiratoire et une absence de diminution nocturne de la FC chez les enfants énurétiques. Ce pattern d'anomalies suggère qu'une dysfonction du contrôle autonome contribue à la physiopathologie de l'énurésie (180). Yuce et al. en 2016 ont étudié la fonction du SNA chez les enfants énurétiques en effectuant un monitoring de pression artérielle ambulatoire (MAPA) pendant 24 h. Ils ont trouvé des anomalies de la régulation circadienne de la PA chez les enfants PMNE. Il était objectivé une augmentation nocturne sélective de la PA nocturne systolique, diastolique et artérielle moyenne, alors qu'aucun d'entre eux n'est hypertendu selon l'âge et la taille. Les enfants PMNE présentent un profil tensionnel

nocturne *non-dipping*. Ces résultats sont le reflet d'une hyperactivité sympathique (153). Kahrahman et al. en 2013 avaient les mêmes anomalies tensionnelles (135,143,146,180).

Deux études ont évalué le taux sérique du facteur de libération de la corticotropine (CRF) dans l'énurésie primaire (181,182). Les taux de CRF (matin et soir) étaient significativement plus faibles chez les patients que chez les témoins (182). Girigsen et al. en 2019 ont confirmé ces résultats (181). Le CRF est une neurohormone libérée du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus pour provoquer la libération d'adrénocorticotrophine de l'hypophyse antérieure. Il agit en modulant la fonction autonome de concert avec les effets endocriniens. Le CRF est considéré comme un inhibiteur de la miction. Le déficit de CRF sérique du soir pourrait jouer un rôle dans la survenue d'énurésie (181,182).

En conclusion, le SNA a de profonds effets sur les trois principaux mécanismes pathogéniques de l'énurésie. Une dyssynergie sympatho-vagale via une hyperactivité Parasymphatique ou une hypoactivité du Sympathique peut entraîner (135,143,180) :

- Une polyurie nocturne via une absence de pic de sécrétion d'ADH, une absence de rythme circadien et un effet sur les nerfs rénaux ;
- Une faible capacité vésicale et une hyperactivité détrusorienne nocturnes via le centre mictionnel du Pont ;
- Des seuils d'éveil élevés via le complexe SRAA/Locus Coeruleus.

L'hypothèse d'un déséquilibre du SNA ou dyssynergie sympatho-vagale comme étiologie holistique de l'énurésie permet d'expliquer ses manifestations plurielles cliniques et neurophysiologiques. Les autres anomalies cliniques et métaboliques identifiées dans l'énurésie concordent avec cette hypothèse. Nous nous sommes donc ensuite intéressés à un outil thérapeutique capable de restaurer une synergie sympatho-vagale : la NSV.

PROTOCOLE POUR ETUDE-PILOTE EN SCED

Le protocole choisi est une étude expérimentale en cas uniques multiples (ou Single Case Experimental Design ou SCED), en lignes de base multiples à travers les sujets, randomisée, chez des sujets présentant une énurésie réfractaire aux traitements Gold Standard. Ce design fait partie du groupe des études expérimentales en cas uniques (SCED) parfois appelées « Multiple N of 1 trial » ou « Individual RCT » (183–185).

1. Justification du choix de la méthode : Pourquoi le SCED ?

Ce type d'étude, utilisé depuis une cinquantaine d'années dans le domaine de l'éducation et de la psychologie, est de plus en plus exploité dans le domaine de la MPR, que ce soit pour démontrer l'intérêt d'interventions de rééducation ou de certains dispositifs médicaux en pratique clinique, pour déterminer la prise en charge optimale d'un patient ou dans le cadre d'études expérimentales à des fins de généralisation des résultats. Le SCED est une méthodologie rigoureuse utilisée dans de nombreux domaines (186). Elle permet de démontrer l'efficacité d'un traitement malgré des échantillons faibles et hétérogènes (183,187). Elle permet d'inclure des patients avec des profils fonctionnels et des déficits variés. Elle permet une recherche rigoureuse dans des pathologies à faible prévalence, où un ERC manquerait de puissance. De plus, les ERC utilisent souvent des critères d'inclusion très restrictifs, qui rendent les résultats inapplicables à la réalité des patients et/ou médiocres en terme de généralisation à la population ciblée en MPR (187). Pour répondre à cette problématique, un nombre croissant de méthodologies en Cas Unique est utilisé. Dans les interventions cognitives, éducatives et rééducatives, où un wash-out court n'est pas possible, une variante des Multiple N-of-1 trial consiste à répliquer sur plusieurs patients un design AB avec des mesures répétées en phase A (sans intervention) et en phase B (avec intervention) (184). Dans les SCED, chaque patient est son propre contrôle. Les mesures en Baseline (sans intervention) permettent de déterminer la stabilité du patient et/ou de calculer sa *trend* (tendance de base), permettant de savoir si le patient est déjà en cours d'amélioration ou au contraire en dégradation. Cela permet de faire la différence entre l'amélioration spontanée (qu'il s'agisse d'une amélioration réelle, d'un effet re-test, d'un effet Hawthorne, d'un effet temps avec thérapeute...) et l'amélioration induite par l'intervention. La tendance en Baseline permet l'analyse des progrès du patient en phase d'intervention, afin d'extraire l'effet spécifiquement lié au contenu de l'intervention (184). Pour diminuer les risques de conclure à tort à une hypothèse fausse (que cet effet soit lié à une

coïncidence), la littérature recommande de démontrer trois fois l'effet de l'intervention (184). Dans les SCED en lignes de base multiples à travers les sujets, cela se traduit par l'application de l'intervention à trois sujets minimum. L'introduction de l'intervention se fait de façon randomisée et séquentielle (188,189), les patients avec les Baselines les plus longues agissant ainsi comme des contrôles par rapport à ceux qui démarrent l'intervention plus tôt. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un groupe contrôle mais uniquement d'une manière supplémentaire de dépister des progrès liés à des facteurs aspécifiques, comme la durée de prise en charge ou l'effet thérapeute, et non liés au contenu de l'intervention. Les patients avec une Baseline plus longue agissent alors comme des contrôles par rapport à ceux qui ont déjà démarré l'intervention plus précocement (188,189).

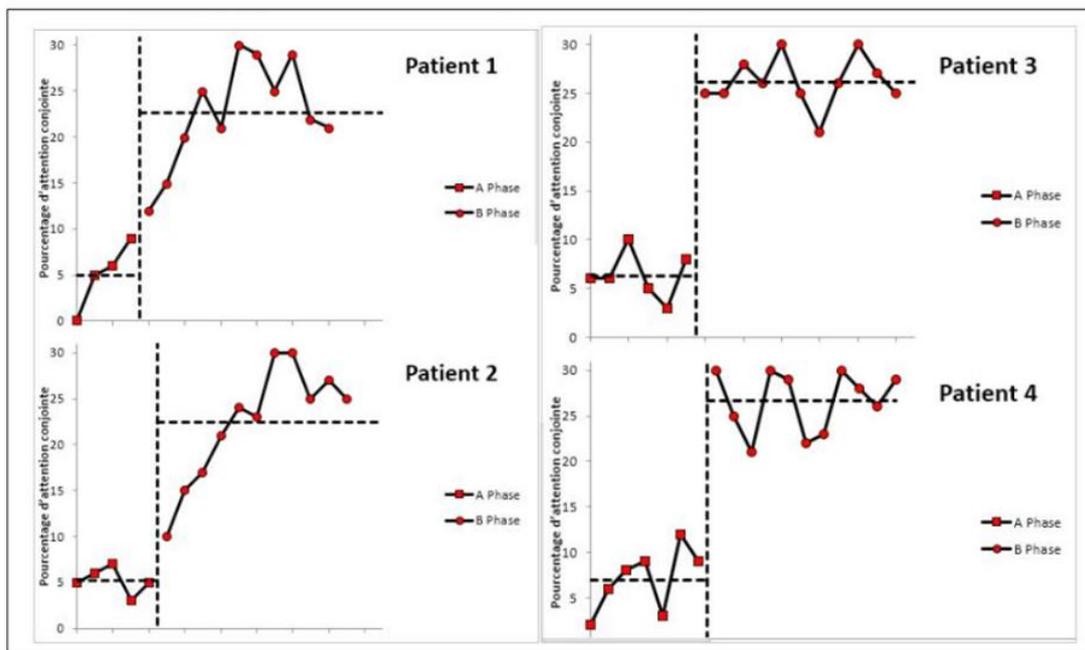


Illustration : SCED en lignes de base multiples à travers les patients, issue de *Formation SCED Mars 2023*, par Dr Agata Krasny-Pacini, médecin MPR, MCU-PH, CHU de Strasbourg

Pourquoi le SCED ?

La méthodologie SCED est une alternative scientifique intéressante aux ERC pour évaluer l'efficacité d'une intervention. En effet, les ERC sont peu applicables en rééducation :

- La variabilité intra-individuelle (performances fluctuantes selon l'état de fatigue, le stress par exemple) n'est pas prise en compte ;

- Les moyennes de groupes masquent la variabilité inter-individuelle, importante en rééducation ;
- Les critères d'inclusion stricts ne sont pas toujours représentatifs de la réalité du patient ;
- L'intervention y est standardisée et ne peut pas être adaptée à chaque patient, ce qui l'éloigne de la réalité clinique et rééducative du patient ;
- Difficile en MPR d'obtenir des groupes de patients homogènes compte-tenu de la diversité des handicaps, créant le risque d'échantillons trop faibles et non significatifs ;
- Montrer le bénéfice de minimales modifications de protocole est permis par le SCED.

Les études SCED sont particulièrement adaptées pour (184) :

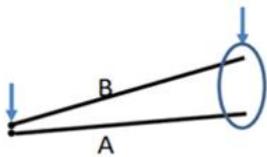
- Objectiver scientifiquement une impression clinique chez un patient ;
- Déterminer quelle partie d'une intervention est efficace ;
- Analyser de petits échantillons, par exemple dans le cas de situations cliniques rares, de pathologies à faible incidence ou encore d'interventions très ciblées ;
- Étudier des pathologies pour lesquelles la constitution d'un groupe homogène est difficile (patients peu comparables entre eux) ;
- Mener une étude avec des contraintes de temps et de budget.

Méthodologie « gold standard » Essai Randomisé Contrôlé:

Problèmes

1. Méthodologie difficile à mettre en place en MPR

- Difficulté d'avoir des groupes homogènes / Difficultés d'appariement
- Souvent pas assez de patients inclus pour détecter une différence de moyenne significative



2. Des conclusions non pertinentes

- Patients fluctuants: variabilité intra-individuelle
- Les moyennes de groupes masquent les variabilités inter-individuelles
- Problème de **critères d'inclusion** stricts non représentatifs de la réalité des patients rencontrés
- Eloignées de la réalité clinique qui nécessite d'**adapter l'intervention** à chaque patient individuellement, interventions uniques

Prendre le patient plutôt qu'un groupe comme élément d'évaluation?

Illustration, issu de *Formation SCED Mars 2023*, par *Dr Agata Krasny-Pacini, médecin MPR, MCU-PH, CHU de Strasbourg*

Ce choix de design en SCED pour notre étude repose sur plusieurs arguments (184) :

- La HRV est variable d'un individu à l'autre. Le patient doit être son propre témoin pour observer des modifications de l'HRV suite à l'intervention thérapeutique par NSV. Le SCED permettra de comparer les évolutions de l'équilibre sympatho-vagal chez un même patient ;
- L'impossibilité de constituer un échantillon de taille suffisante et homogène pour un ERC : bien que l'énurésie soit une pathologie fréquente, 15% des enfants atteints présentent une rémission chaque année, la pathologie peut donc disparaître d'elle-même au cours de l'étude ;
- L'impossibilité de constituer un échantillon homogène pour un ERC : L'énurésie est hétérogène dans sa présentation clinique (nombre d'accidents énurétiques variable d'une personne à l'autre et variable pour une même personne selon les semaines) et fluctuante au cours des semaines, il est donc difficile d'être assuré d'avoir un groupe parfaitement homogène. Nous ne pouvons pas réaliser de groupe homogène basé sur les anomalies urodynamiques trouvées en explorations fonctionnelles urodynamiques car il serait invasif et déraisonnable de réaliser des BUD systématiques à tous les enfants énurétiques. De plus, la NSV se réalise en utilisant un dispositif médical. Certains dispositifs médicaux sont indiqués pour une population cible de très petite taille (de quelques dizaines à quelques centaines de patients), rendant difficile le recrutement d'un large échantillon de patients lors des études visant à démontrer leur efficacité. Les études expérimentales en SCED permettent de s'adapter à cette difficulté de recrutement. Le SCED pallie les biais méthodologiques liés au profil hétérogène des patients et à l'absence de groupe contrôle (184,190). Le choix du SCED permet donc de contourner les écueils des ERC.

2. Principes de la méthodologie SCED

2.1 Principes

La méthodologie SCED repose sur trois principes (184,190) :

- L'étude intensive et prospective d'une seule personne ou d'un petit groupe de sujets au cours du temps, chaque patient étant son propre contrôle ;

- La mesure répétée et fréquente du critère de jugement durant toutes les phases de l'étude ;
- L'introduction séquentielle et randomisée de l'intervention au cours de l'étude.

Les études de type SCED comportent au moins deux phases (184,190) :

- La phase de ligne de base ou Baseline (phase A) durant laquelle les performances de chaque patient font l'objet de plusieurs mesures. Cette étape permet d'identifier une ligne de tendance ou *trend* ;
- La phase de traitement ou d'intervention (phase B) durant laquelle les mesures répétées continuent. L'introduction de l'intervention se fait de façon séquentielle et randomisée pour chaque sujet. L'entrée séquentielle des patients dans le protocole vise à contrôler l'absence d'effet retest ou de récupération spontanée en ligne de base. Le schéma expérimental peut inclure plus de deux phases avec une alternance de phases de lignes de base et de phases d'intervention (schéma de type ABAB). Il n'est pas nécessaire que les interventions soient identiques.

2.2 Les Types de protocoles SCED

Trois principaux types de plan d'essai SCED ont été décrits (190) :

- Les essais en introduction/retrait ABAB, aussi appelés essais de type N-of-1 multiple, pour les cas où l'effet de l'intervention est immédiat, de type marche/arrêt et non rémanent, avec une période de wash-out courte ;
- Les essais SCED en traitement alternant, pour les cas où l'effet de l'intervention est immédiat et de type marche/arrêt avec une période de wash-out courte et lorsque l'on souhaite étudier au moins deux interventions différentes ;
- Les essais SCED en lignes de base multiples : à travers les sujets (au moins 3 sujets), à travers différents contextes (par ex. d'abord en centre de rééducation, puis à la maison, puis à l'école) ou à travers les comportements (introduction séquentielle de plusieurs modules d'une intervention ciblant différents comportements). Ce type de SCED s'applique quand l'effet de l'intervention n'est pas immédiat et est durable, et que le changement induit par l'intervention est a priori lent. Le schéma peut alors être AB ou ABC.

Nous nous situons dans ce dernier cas de figure : la NSV induit un changement lent par rétablissement progressif de la synergie sympatho-vagale et la NSV induit un effet rémanent. Nous ne sommes pas dans le cadre d'une intervention Marche/Arrêt.

Nous avons donc choisi un design SCED en lignes de base multiples à travers les sujets (190).

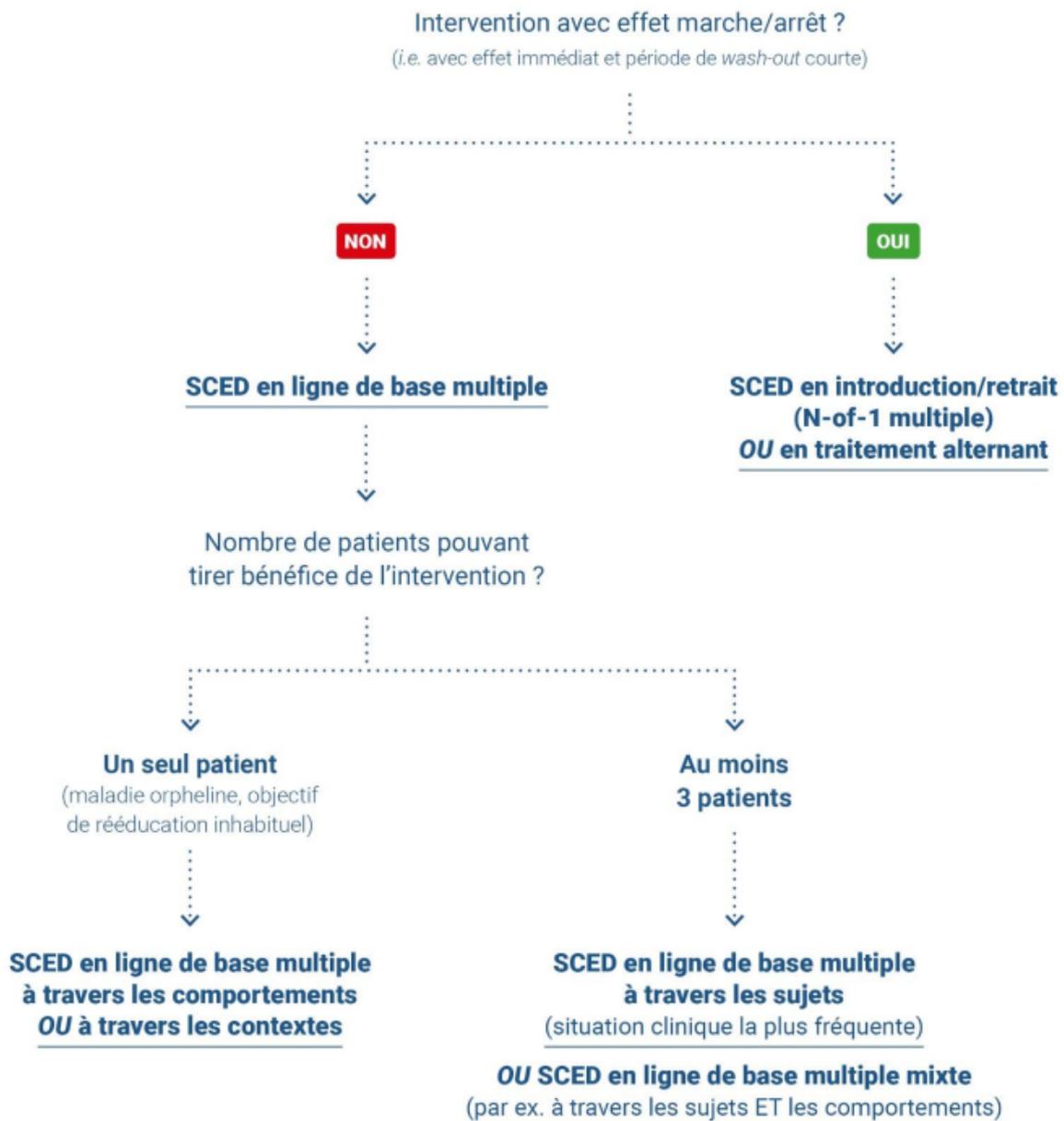


Illustration issue de *Guide Méthodologique : Méthodologie pour le développement des dispositifs médicaux*, HAS, Juin 2021 (190)

La mesure du critère de jugement est répétée au moins trois fois avant d'introduire l'intervention, puis répétée pendant l'intervention, juste après et à distance. Pour pouvoir conclure sur l'efficacité de l'intervention, le plan d'étude doit prévoir au moins trois démonstrations de l'effet (réplications) à trois différents points dans le temps. Cette recommandation de « trois démonstrations » ne repose pas sur une base formelle, mais il s'agit d'une norme conceptuelle retrouvée dans la littérature traitant de la méthodologie des études de type SCED (190).

2.3 Avantages

La réplication de la démonstration de l'effet et la randomisation du moment d'introduction de l'intervention et de l'ordre des patients contribuent à la bonne validité interne de ce type d'étude. Chaque sujet étant son propre contrôle, ce type de design permet de se passer de l'appariement des sujets. Dans une étude de type SCED, la puissance vient du nombre de mesures répétées et non du nombre de patients inclus (190).

2.4 Inconvénients

La question de la généralisation des résultats obtenus avec ce type d'essai est un point essentiel qui doit être considéré spécifiquement lors de la conception de l'étude. Afin de renforcer la validité externe d'une étude de type SCED, il est recommandé de répliquer l'étude : au terme des premiers patients, le même protocole doit être appliqué de nouveau, à l'identique, sur le même nombre d'autres patients, et ceci au moins trois fois, dans plusieurs centres différents (190).

2.5 Contraintes

La principale contrainte est la nécessité de définir un critère de jugement approprié pour évaluer l'effet de l'intervention. La méthodologie SCED exige généralement que les cliniciens créent un critère de jugement ad hoc pertinent et qui peut être mesuré de manière fiable de nombreuses fois. Le choix de la durée des phases est également un élément important pour la réussite de l'étude. Différents outils ont été développés pour la conception et l'analyse critique de ce type d'étude : les recommandations du What Works Clearinghouse pour la documentation technique des SCED (190), un guide pratique spécifique aux SCED destinés à évaluer des interventions en réadaptation (184), l'échelle RoBiNT (Risk of Bias in N-of-1 Trial scale) pour évaluer la

qualité méthodologique d'une étude de type SCED (185). Sous réserve de respecter ces règles de conception et de réalisation d'étude (fidélité procédurale), les études de type SCED représentent actuellement une perspective d'études de bonne qualité méthodologique avec peu de patients (190).

À des fins de généralisation, il est recommandé de répliquer l'étude : au terme des premiers patients, le même protocole doit être appliqué de nouveau, à l'identique, sur le même nombre de patients, et ceci au moins 3 fois. Ainsi, lorsque le schéma de l'étude est bien construit, il permet d'établir une relation de causalité entre l'intervention et les modifications survenues, ainsi qu'une généralisation des résultats (190).

3. MATÉRIEL ET MÉTHODE

3.1 Population étudiée

a) Sélection et recrutement

Le recrutement se fera auprès d'enfants suivis en service d'uro-pédiatrie, néphro-pédiatrie, SMR pédiatrique ou structure de type IEM/IME, via une consultation et un courrier explicatif de l'étude.

b) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Age : Enfant de > 5 ans à 18 ans ;
- Enurésie primaire monosymptomatique isolée sans aucun autre symptôme du bas appareil urinaire ni malformation de l'appareil urinaire ;
- En échec de toutes les lignes thérapeutiques proposées OU en demande d'essayer une alternative thérapeutique autre que médicamenteuse d'emblée ;
- Pas de condition psychiatrique antérieure à l'apparition de l'énurésie ;
- Compréhension suffisante de l'enfant et des parents pour suivre l'éducation thérapeutique pour installer et utiliser l'appareil de NSV ;
- Souhait des parents de participer activement à une rééducation au domicile avec supervision et aide à l'installation de l'appareil de NSV ;
- Parents disponibles pour surveillance des séances.

L'objet de notre étude portant sur un programme de rééducation au domicile, il nous semble nécessaire que les parents de l'enfant soient volontaires, motivés et disponibles pour participer

activement à la rééducation de leur enfant. Nous demanderons aux parents d'être disponibles pour s'occuper exclusivement de leur enfant pour 1 séance/jour de 30 minutes de NSV (y compris le weekend et les jours fériés, sans possibilité de faire 2 séances le même jour).

c) Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont :

- Énurésie secondaire ;
- Malformation du haut et/ou du bas appareil urinaire ;
- Présence d'une pathologie psychiatrique antérieure à l'apparition de l'énurésie ;
- Présence d'une pathologie chronique générant une neuro-vessie centrale ou périphérique ;
- Présence d'une des contre-indications classiques de la NSV : port d'un dispositif médical implantable actif de type pacemaker ou autre, thrombose veineuse ou artérielle ou thrombophlébite, grossesse, pathologies cardiaques avérées (sauf avis médical), port d'un implant cochléaire gauche ;
- Indisponibilité des parents pour l'éducation thérapeutique, l'accompagnement et la surveillance lors des séances ;
- Manque de motivation parentale ;
- Troubles attentionnels ou comportementaux sévères ;
- Absence de langage et de compréhension des ordres simples ;
- Pathologie évolutive neurodégénérative ;
- Injection de toxine botulique intra-détrusorienne < 6 mois.

d) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- Apparition de troubles sévères du comportement au cours de l'étude ;
- Diagnostic d'une pathologie psychiatrique au cours de l'étude ;
- Découverte d'une pathologie ORL ou auriculaire gauche ;
- Découverte d'une pathologie chronique neurologique au cours de l'étude ;
- Trauma psychique survenant au cours de l'étude ;
- Évènements intercurrents infectieux fréquents.

3.2 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude thérapeutique de recherche clinique, non pharmacologique, expérimentale en cas uniques multiples (Single Case Experimental Design ou SCED), en lignes de base multiples à travers 4 sujets, randomisée. Le design en lignes de base multiples a été choisi du fait de l'effet rémanent de l'intervention spécifique (NSV). Celle-ci sera donc introduite séquentiellement et de façon randomisée chez différents patients. Notre étude se déroulera en 3 phases (phase A : Baseline, phase B : intervention, phase C : retour à la Baseline). Il y aura des graphiques de suivi pour deux paramètres : le nombre d'accidents énurétiques et l'évolution de la HRV. Pour permettre une généralisation des résultats, il est recommandé de réaliser au moins 3 réplifications de l'étude.

Avant d'écrire le protocole, un membre de l'équipe médicale a participé à la formation sur « Les cas uniques expérimentaux (SCED) » réalisée par le Docteur Agata Krasny-Pacini de l'Université de Strasbourg en Mars 2023 (Annexe 1).

a) Objectif principal

L'objectif principal sera d'évaluer l'apport clinique de la rééducation vagale par Neurostimulation vagale trans-auriculaire sur les symptômes des enfants énurétiques de 5 à 18 ans. Nous espérons une réduction du nombre d'accidents énurétiques/semaine.

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires seront d'évaluer :

- Les modifications électrophysiologiques de l'équilibre sympatho-vagal des enfants énurétiques de 5 à 18 ans avec la NSV ;
- L'observance d'une rééducation sur plusieurs mois par NSV chez l'enfant ;
- Le vécu parental de la rééducation à domicile menée par les parents.

c) Respect des critères RoBiNT

Les critères les plus stricts et les plus utilisés sont ceux de Tate et al. (Echelle de qualité RoBiNT – Risk of Bias in N of 1 trials) (185). L'étude se conformera aux recommandations de ces

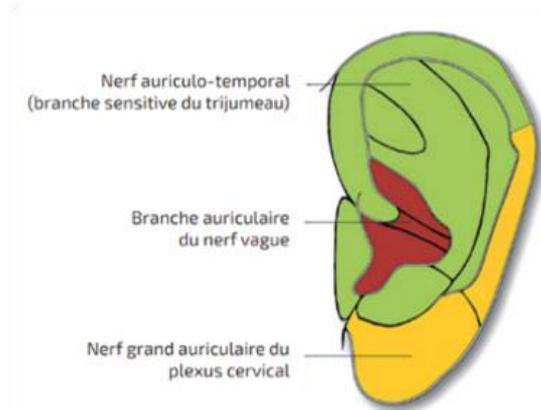
auteurs. L'illustration ci-dessous présente un résumé des critères RoBiNT qui seront appliqués à notre étude.

Echelle RoBiNT - Risk of Bias in N-of-1 Trials		
Titre de l'item	Description succincte des recommandations concernant l'item	Recommandations remplies dans l'étude
Design	Design permettant de montrer au moins 3 fois l'effet (en SCED lignes de base multiples, il s'agit d'inclure minimum 3 patients de manière concurrente)	SCED Lignes de Base Multiples à travers 4 patients
Randomisation		Oui
Mesures	Au strict minimum 3 mesures par phase	3 mesures en phase A 12 mesures en phase B 3 mesures en phase C
Aveugle Patient/thérapeutique		Impossible
Aveugle évaluateur		Non requis
Fidélité Inter-juges		Non requis
Fidélité procédurale	Évaluée pour 20% des séances au moins	Évaluation de la fidélité procédurale d'au moins 20% des séances par étude du carnet de suivi du patient
Caractéristiques en Baseline	Description précise des patients et du contenu de la Baseline	Décrit dans le protocole et le carnet de suivi du patient
Environnement thérapeutique	Description de l'environnement	Décrit dans le protocole et le carnet de suivi du patient
Variable dépendante	Description de la mesure répétée	Décrite dans le protocole
Variable indépendante	Description de l'intervention	Décrite dans le protocole
Données brutes		Elles seront fournies dans l'article final
Analyse des données	Au moins visuelle, si possible confirmée par statistiques spécifiques SCED	Analyse Visuelle Tests de randomisation Marsciulo-Tau-U
Réplication		3 réplifications à 4 sujets, dans des centres différents, pour un total de 12 patients
Généralisation	Montrer que les effets de l'intervention dépassent la mesure répétée spécifique	Utilisation d'une mesure de généralisation

Critères de l'Échelle RoBiNT appliqués à notre étude

3.3 Matériel : Appareil de NSV

La NSV est une neurostimulation des afférences du Nerf vague. Elle est effectuée par un appareil permettant une électrostimulation locale décernée par une électrode auriculaire. Il s'agit de venir stimuler la zone de Ramsay-Hunt, zone innervée par la branche auriculaire du nerf vague, aussi appelée *Cymba Conchae*.



Innervation auriculaire, Illustration issue de *Mode d'emploi Kit nerf vague 3-DTS, Schwa-Medico*

Il convient de placer l'électrode dans l'oreille gauche pour stimuler le Nerf Vague gauche car il est relié à la sphère pelvienne et digestive. Il est recommandé de stimuler à la fréquence de 25Hz pour la NSV. Les appareils compatibles avec l'électrode de NSV sont :

Le kit Nerf Vague est compatible avec les dispositifs suivants :



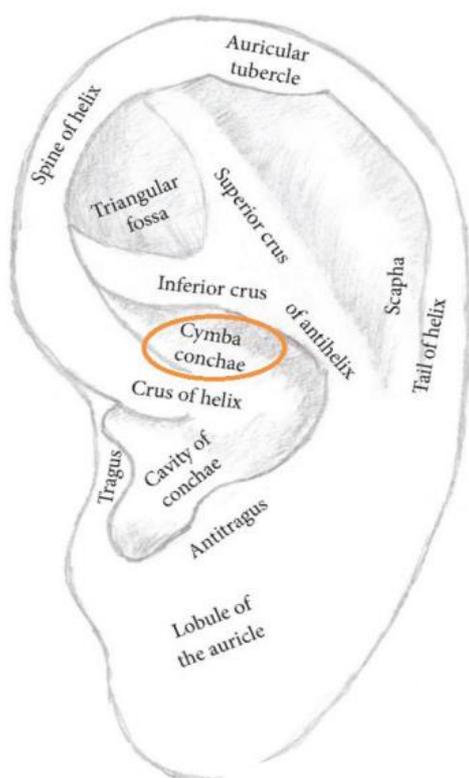
Illustration issue de *Mode d'emploi NSV Kit nerf Vague 3-DTS, Entreprise Schaw-medico*

Nécessaire pour démarrer :

- 1 électrode auriculaire de test (Réf. : 101013/1)
- 1 neurostimulateur TENS Eco 2, UROstim 2, TENS Eco Plus ou TENS Ecomodyn
- 1 spray conducteur (Réf. : 101014)

Liste du matériel nécessaire pour les séances de NSV, Illustration issue de *Mode d'emploi NSV Kit nerf Vague, Entreprise Schaw-medico*

Pour une utilisation à long terme de la thérapie, il est recommandé d'utiliser l'électrode auriculaire 3DTS (Réf. : 101135). Ses embouts étant des consommables, ils ont été prévus pour une durée de 200 à 300 heures de stimulation. Il convient de les remplacer de manière occasionnelle et lorsque la stimulation n'est plus optimale.



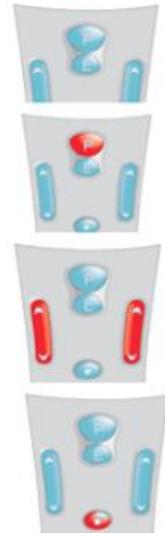
Indications pour la bonne pose de l'électrode de NSV, au niveau de la *Cymba Conchae*, zone d'innervation par le Nerf Vague ; Illustration issue de *Mode d'emploi Kit nerf vague 3-DTS, Entreprise Schwa-Medico*

PROGRAMMATION DU PROTOCOLE NERF VAGUE 25 Hz

Pour neurostimulation vagale auriculaire avec les appareils TENS Eco 2 ou UROstim2



1. Allumer l'appareil en plaçant le commutateur sur **ON** et en appuyant sur le bouton ●.
2. Appuyer sur la touche **P** jusqu'à ce que le programme souhaité s'affiche à l'écran :
 - Si vous utilisez un appareil **TENS Eco 2**, choisir la page → **U03**
 - Si vous utilisez un appareil **UROstim 2**, choisir la page → **P01**
3. Appuyer deux fois sur la touche **E** : sous le numéro du programme, la valeur indiquant la fréquence clignote.
4. En vous servant des flèches du haut (▲), régler la fréquence jusqu'à **25 Hz**.
5. Valider en appuyant une fois sur la touche **E**, alors le chiffre voisin (largeur d'impulsion) indiquant 200 µs clignote à son tour.
6. En vous servant des flèches du bas (▼), régler la largeur d'impulsion à **100 µs**.
7. Valider avec la touche marche-arrêt (bouton ●).



Consignes pour la programmation du Protocole de NSV, fourni dans le *Mode d'emploi de l'appareil TENS ECO 2*

Fréquence :

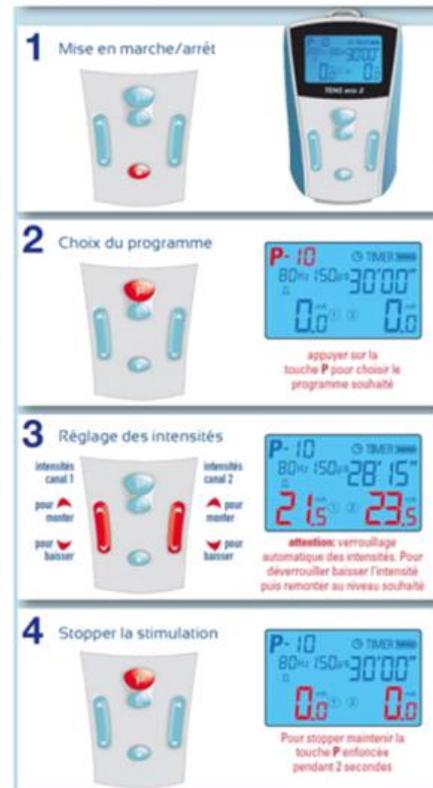
1 à 2 séances de 30 minutes chaque jour

Démarrer une séance :

- Humidifier l'électrode auriculaire (Réf. : 101013/1) avec le spray conducteur TENS (Réf. : 101014)
- Positionner l'électrode auriculaire de préférence dans la zone de la *cymba conchae* de l'oreille gauche. Il est également possible de la positionner dans le conduit auriculaire de l'oreille gauche.
- Relier le câble de l'électrode auriculaire à l'appareil sur le canal de gauche (canal 1)
- Placer l'interrupteur de l'appareil sur la position ON pour mettre en marche l'appareil avec le bouton ●.
- Choisir le programme (qui a été recommandé par votre équipe soignante) à l'aide de la touche P.
- Régler l'intensité du courant à l'aide des flèches ▲ et ▼ correspondant au canal sélectionné (canal 1).

Stopper la séance :

- Appuyer sur le bouton P pendant deux secondes pour ramener l'intensité à 0 sur les deux canaux
- Appuyer une fois supplémentaire sur le bouton P pour éteindre l'appareil



Consignes pour le déroulement d'une séance de NSV, fourni dans le *Mode d'emploi de l'appareil TENS ECO 2*

La NSV restaure une balance autonome, elle a cependant un certain délai d'action (45,46), c'est une *slow-acting-therapy* ; la NSV sera plus efficace à 6 mois qu'à 3 mois, et plus efficace à 12 mois qu'à 6 mois (45,46). Dans une étude-pilote de 2016 par Bonaz et al. dans la maladie de Crohn, dès 6 mois, la balance sympatho-vagale des patients stimulés avait atteint l'équilibre homéostasique et les patients étaient en rémission biologique et endoscopique (34).

Des études sont en cours actuellement, notamment au CHU de Toulouse (Dr Bourchany), testant la NSV dans les constipations opiniâtres des enfants polyhandicapés et l'encopresie.

Les contre-indications de la NSV sont : port d'un dispositif médical implantable actif de type pacemaker ou autre, application sur une région cutanée lésée ou insensibilisée, application sur la région cervicale antérieure, thoracique ou sur les sinus carotidiens, application sur la région abdominale chez la femme enceinte, thrombose veineuse ou artérielle ou thrombophlébite, utilisation durant un électrocardiogramme ou un électroencéphalogramme), grossesse, pathologies cardiaques avérées (sauf avis médical), port d'un implant cochléaire du côté de la stimulation.

L'effets indésirable de la NSV peut être une irritation cutanée transitoire de la zone stimulée.

3.4 Déroulement de l'étude

Avant le début de l'étude, les parents et l'enfant bénéficieront d'une consultation pour explication et information du protocole de l'étude.

L'étude comportera ensuite 3 phases (Illustration) :

- **Phase A : Baseline** : La phase A débutera le jour de la consultation d'inclusion V0. Elle durera approximativement 1 mois, selon la randomisation. Elle sera constituée de 3 consultations pour monitoring ECG ou Holter-ECG durant 15min puis exploitations des données par logiciel informatique dédié pour obtenir la HRV et le profil d'équilibre sympatho-vagal du patient. Cette phase comprendra 3 mesures de HRV sur 1 mois environ. La phase A s'achèvera par la consultation V4. L'enfant remplira 3 questionnaires lors de la consultation V0 et V4 :
 - PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form (SF15) ;
 - SCARED-R-51 ;
 - Echelle d'Estime de soi de Rosenberg.

Les parents rempliront la partie dédiée au « parent report » du questionnaire PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form (SF15) lors de la consultation d'inclusion. Les 3 questionnaires sont en Annexes 2, 3 et 4 ;

- **Phase B** : Intervention : la phase B commencera à la consultation V4. La phase B sera constituée d'une séance quotidienne de 30 min/jour d'auto-rééducation à domicile par Neurostimulation Vagale trans-auriculaire à 25 Hz 1 fois/jour (matin ou soir), tous les jours pendant 6 mois. Il est conseillé de la réaliser le soir pour ne pas perturber le rythme de la journée. La phase B sera ponctuée de consultations pour mesure de la HRV toutes les 2 semaines, alternée avec un suivi par phoning toutes les 2 semaines. Les parents seront informés qu'il faut respecter la fréquence et la durée des séances de NSV chaque jour (de l'ordre de 30min), sans omission d'un jour et sans possibilité de rattraper par 2 séances le même jour si oublié ;
- **Phase C** : Reprise de la phase A à l'identique : arrêt de la NSV pendant 1 mois avec 3 consultations pour évaluer la HRV avec monitoring ECG ou Holter-ECG durant 15min. La première consultation de phase C se fera le lendemain de l'arrêt de la phase B. Le patient et les parents rempliront à nouveau les questionnaires PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form (SF15), SCARED-R-51, Echelle d'Estime de soi de Rosenberg (Annexes 2,3 et 4) ;
- **1 consultation Follow-up à 6 mois** : évaluer l'efficacité du traitement au long terme.

Pendant chacune des phases, l'enfant poursuivra ses habitudes de vie. Les parents seront tenus d'informer de tout événement intercurrent ou tout changement d'habitude de vie qui interviendrait durant chaque phase.

Comme dans toute étude SCED, le moment d'introduction de l'intervention sera randomisé. Les patients commenceront donc en même temps la phase A (début de l'étude/Baseline), mais à des moments différents la phase B (Intervention : NSV). La phase A durera 1 mois, la phase B durera 6 mois, la phase C durera 1 mois. Le protocole est construit ainsi car le postulat est que la NSV présente un effet rémanent à partir de 6 mois de stimulation minimum.

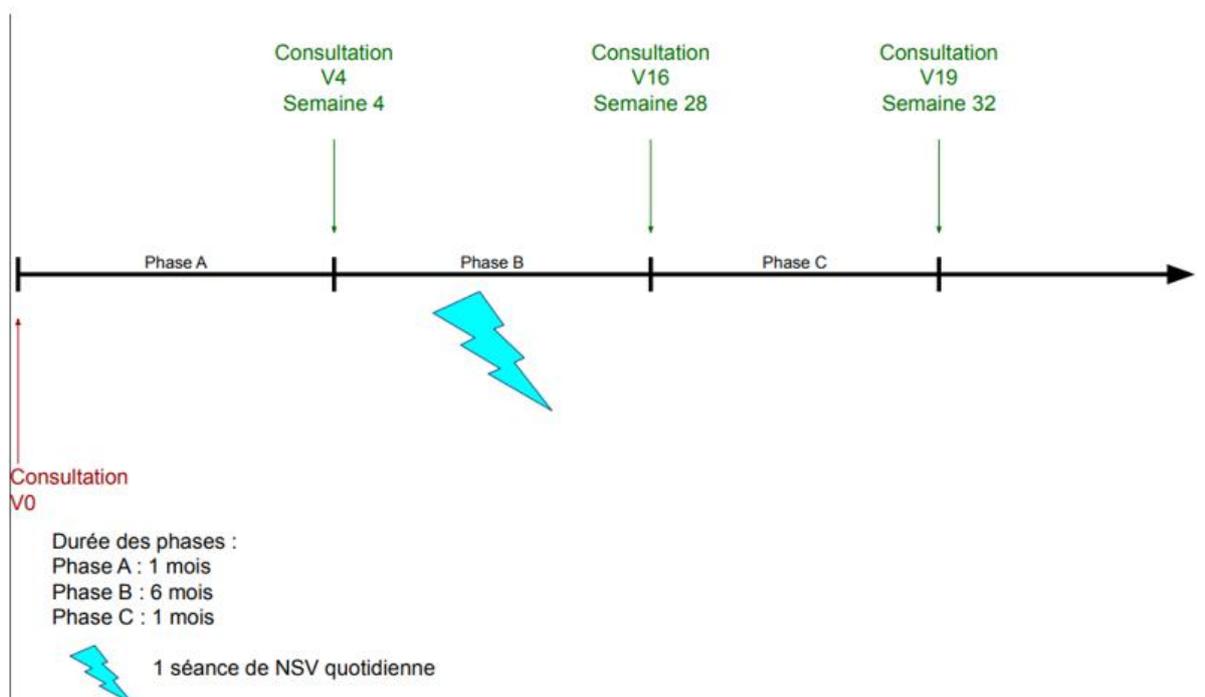


Illustration : Schéma du déroulement global de l'étude

a) Visite V0 : Inclusion

La consultation V0 marque le début de la phase A. Les objectifs de la consultation V0 sont multiples :

- Interrogatoire et examen complet du patient ;
- Explication et définition du protocole et de l'objectif principal de l'étude ;
- Mesure de la HRV ;
- Explications des mesures et de leurs conditions d'évaluation ;
- Répondre aux 3 questionnaires de l'étude PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form (SF15), SCARED-R-51 et Echelle d'Estime de soi de Rosenberg.

b) Visite V4 : Séance d'éducation thérapeutique

La consultation V4 marque la fin de la phase A et le début de la phase B.

Cette consultation sera une séance d'éducation thérapeutique dédiée à l'apprentissage de l'utilisation de l'appareil de NSV. Elle prendra la forme d'une consultation d'éducation thérapeutique d'une heure. Il sera fourni une explication et formation des parents et de l'enfant

au maniement, positionnement et fonctionnement de l'appareil de NSV. Il sera fourni une explication de l'évaluation du critère de jugement principal (amélioration clinique donc diminution des accidents énurétiques). Il sera rappelé les conseils d'urothérapie et les règles hygiéno-diététiques figurant dans les recommandations actuelles. Les objectifs de la consultation V4 sont multiples :

- Familiarisation avec l'appareil de NSV ;
- Ré-explication et définition de l'objectif principal de l'étude aux parents si nécessaire ;
- Formation et accompagnement des parents à la rééducation au domicile ;
- Mesure de la HRV ;
- Explications des mesures et de leurs conditions d'évaluation ;
- Explication et remise du carnet de suivi (consigner la durée et tolérance des séances, fréquence des épisodes énurétiques, autres symptômes, changement habitus de vie, épisodes infectieux intercurrents, tout évènement intercurrent) ;
- Répondre aux 3 questionnaires de l'étude : PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form (SF15), SCARED-R-51 et Echelle d'Estime de soi de Rosenberg.

c) Visites de suivi

Les visites de suivi se situeront lors de la phase B. Les patients seront vus en consultation tous les 15 jours jusqu'à la fin de la phase B. Il y aura donc 12 consultations de suivi sur les 6 mois de la phase B. Les visites permettront d'effectuer :

- Interrogatoire, examen clinique ;
- Recueil des données cardiaques par Holter-ECG pour mesure de la HRV ;
- Entretien avec les parents autour de la rééducation menée au domicile ;
- Recueil des éléments du carnet de suivi ;
- Tolérance de la NSV ;

d) Visite de fin d'étude V19

La visite de fin d'étude V19 en fin de phase C reprendra les mêmes éléments que les visites de suivi de phase B, en plus de répondre aux 3 questionnaires de l'étude (PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form (SF15), SCARED-R-51 et Echelle d'Estime de soi de Rosenberg).

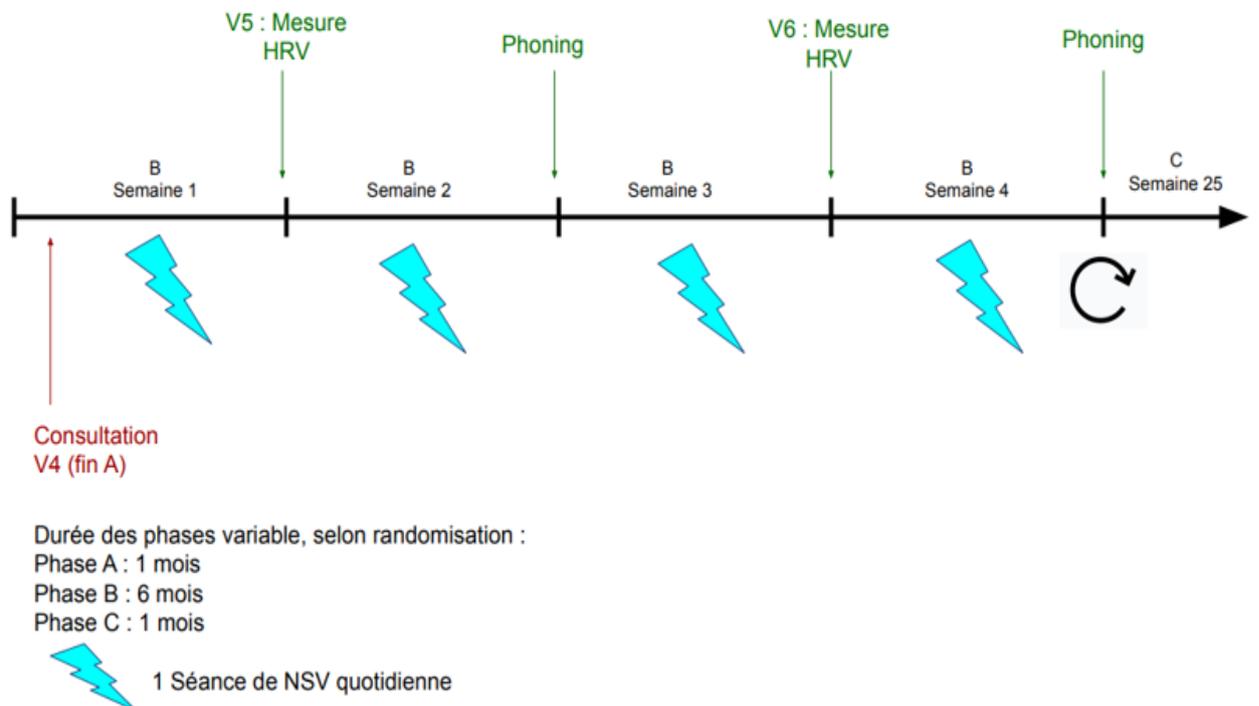


Illustration : schéma détaillant la phase B et son articulation avec les autres phases

e) Carnet de suivi

Les parents et l'enfant auront à leur disposition un carnet de suivi. Ses objectifs sont :

- Recueil des informations relatives aux séances de NSV ;
- Recueil du nombre d'accidents énurétiques ;
- Recueil des difficultés rencontrées lors des séances ;
- Accompagnement de l'enfant et de ses parents dans la réalisation du protocole ;
- Aide à l'adhésion au protocole par personnalisation du carnet par l'enfant (photos, dessins, jeux...) ;
- Recueil de facteurs environnementaux pouvant influencer les résultats : événements intercurrents (par exemple : vacances, maladie, hospitalisation, contraintes familiales...). Les parents et l'enfant devront le remplir quotidiennement (après chaque séance). Ce dernier devra être amené à chacune des consultations avec le médecin.

f) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'amélioration clinique : diminution du nombre d'accidents énorétiques, appréciée par le carnet de suivi et les retours du patient et des parents lors des consultations/phoning.

g) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- Rétablissement d'un équilibre sympatho-vagal, évalué par la HRV via le rapport LF/HF ;
- Amélioration de la qualité de vie : évaluée par les 3 questionnaires à remplir au début et à la fin de l'étude ;
- Tolérance de l'enfant : elle sera évaluée de manière subjective grâce à la question suivante « Comment votre enfant a-t-il accepté les séances de NSV ? », à laquelle ils pourront répondre de manière standardisée parmi les réponses suivantes : « Facilement », « Moyennement », « difficilement » et « très difficilement ». Cette question sera posée à chacune des visites ;
- Vécu parental de la rééducation menée au domicile : il sera évalué de manière subjective, au travers de deux items consignés dans le carnet de suivi :
 - Le premier évaluera la "facilité de mise en place de la séance", en termes de contraintes familiales et de contraintes liées à l'enfant (indisponibilité des parents, fatigue de l'enfant...)
 - Le deuxième évaluera la « faisabilité en terme de durée de la séance ».

h) Accompagnement des parents

Lorsqu'un programme de rééducation est proposé au domicile, l'accompagnement des parents est primordial. Ainsi, l'investigateur de l'étude contactera les parents par phoning toutes les 2 semaines, en alternance avec les visites de suivi afin de colliger des informations de suivi, de répondre aux questions et recueillir les difficultés éventuelles. Cet entretien sera aussi l'occasion de s'assurer du respect du protocole. Une séance d'éducation thérapeutique de réévaluation sera effectuée au cours de la phase B. En cas de difficultés liées à la rééducation par NSV ou à l'appareil, les parents pourront joindre un membre de l'équipe médicale 24H/24.

	V0 : inclusion	V4 : visite de début de phase B	V5	Phoning	V6	
Information des parents et de l'enfant	X	X				
Consentement des parents et de l'enfant	X					
Interrogatoire	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X		X	X
Séance d'éducation thérapeutique pour utilisation du Kit Nerf Vague		X	X		X	X
Mesure du critère de jugement principal : fréquence accidents énurétiques/semaine	X	X	X	X	X	X
Mesure des critères de jugement secondaire : HRV, tolérance NSV	X	X	X		X	X
Évaluation de la fidélité procédurale : lecture du carnet de suivi	X	X	X		X	X
Disponibilité Équipe médicale	X	X	X	X	X	X

Illustration : Flowchart de l'étude

4. STATISTIQUES

4.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets à inclure n'est pas aussi déterminant dans les études SCED que dans les ERC. La puissance va plutôt dépendre du type de randomisation car ce dernier va générer un nombre maximum de permutations : plus ce nombre est grand, plus il y aura de possibilités de dépister un effet de traitement qui dépasse le seuil de significativité de 0,05. Pour diminuer la probabilité de conclure à tort à un effet, il est recommandé d'objectiver au minimum 3 fois l'effet de l'intervention. Dans notre design d'étude en lignes de base multiples, du fait de l'effet rémanent de l'intervention par NSV, ces 3 démonstrations de l'effet ne peuvent se faire qu'au travers de 3 sujets différents. Pour notre étude, le nombre de sujets a été choisi pour satisfaire aux critères de qualité méthodologique et permettre une randomisation avec un nombre de

permutations suffisant. Anticipant un éventuel perdu de vue, nous prévoyons d'inclure 4 patients (184).

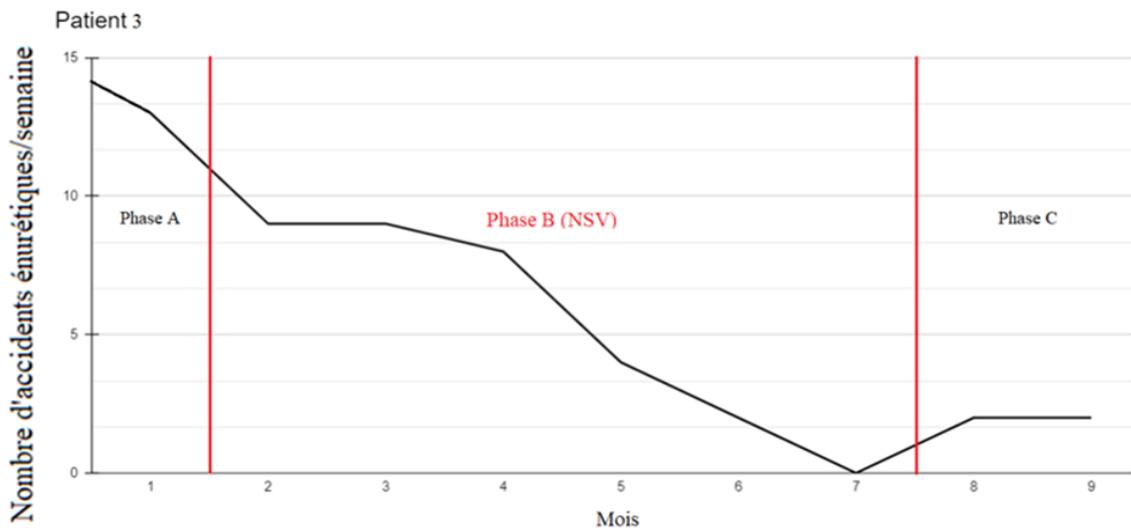
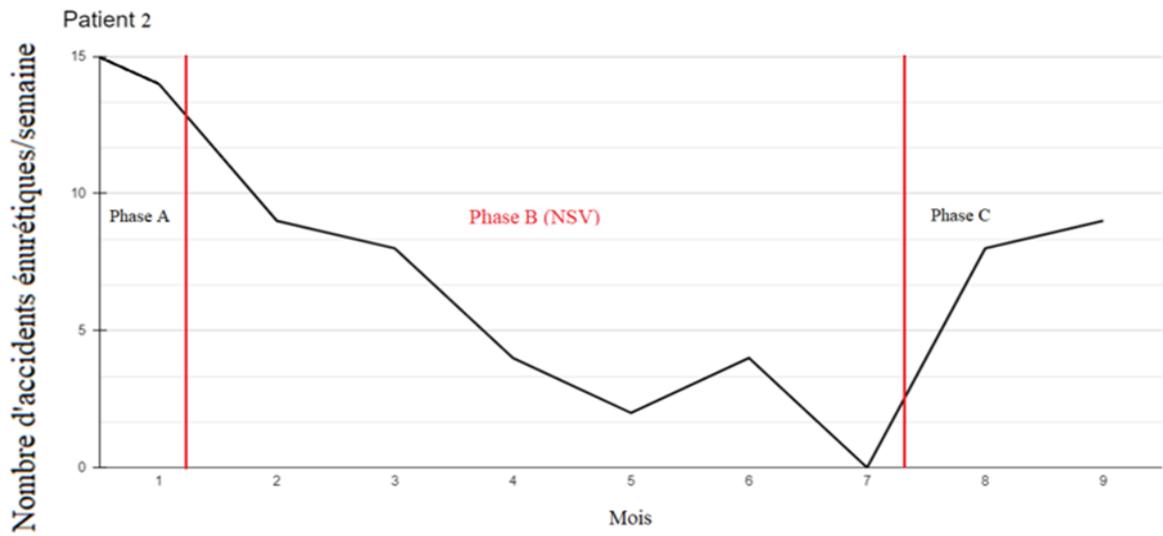
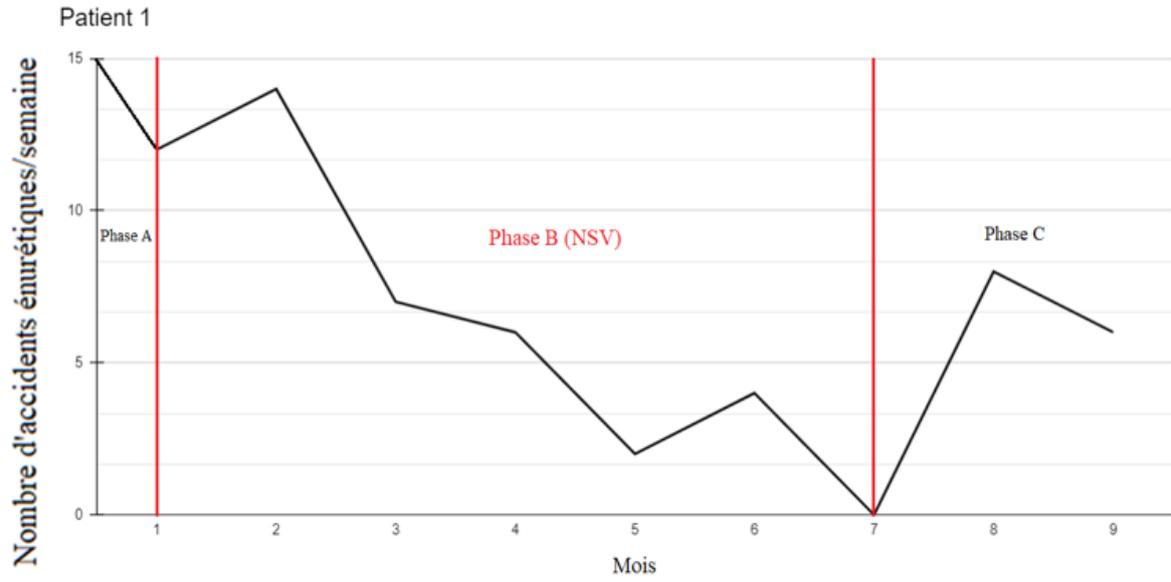
4.2 Randomisation

Plusieurs modes de randomisation existent dans les SCED (188) :

- Allocation de sujets à plusieurs points de départ possibles de l'intervention (méthode Wampold-Worsham) ;
- Randomisation de la longueur de phases (méthode Restricted Marascuilo-Busk) ;
- Combinaison des deux (méthode Koehler-Levin).

Dans notre étude, nous avons choisi de randomiser en méthode Restricted Marascuilo-Busk donc en fonction de la longueur de phase, car bien adaptée à un SCED en lignes de base multiples à travers les sujets. La longueur de Baseline est donc calculée selon la formule « nombre de permutations = $k! / (k-N)!$ ». Ainsi, nous inclurons $N = 4$ participants et le nombre de points de départ d'intervention possibles (k) sera égal à 5. Le nombre de permutations permis par cette technique de randomisation sera donc égal à 120 ($k! / (k-N)! = 120$). (188)

La procédure sera la suivante : Dès que 4 patients seront inclus, une randomisation via le Package ExPRT (Excel Package of Randomization Tests) déterminera au terme de combien de mesures chaque patient débutera l'intervention (188). Tous commenceront les mesures de Baseline en même temps (inclusion concurrente), puis seront vus et mesurés à la même fréquence c'est à dire respectivement 3 fois en phase A et C et 12 fois en phase B. L'intervention sera introduite de façon séquentielle dans l'ordre planifié par la randomisation, en prenant garde à ce que ceci se produise toujours à des temps différents. Chaque patient aura ainsi 3 mesures en Baseline, 12 mesures pendant la phase d'intervention, et 3 mesures en phase C (ou retour à la Baseline). Par conséquent tous les sujets du cluster de 4 patients débiteront les mesures en même temps, mais le moment de fin du protocole sera variable. Ce sont les patients qui seront randomisés vers les Baseline les plus longues qui termineront les mesures le plus tard. L'illustration ci-dessous donne des résultats hypothétiques, pour illustrer cette introduction séquentielle de l'intervention :



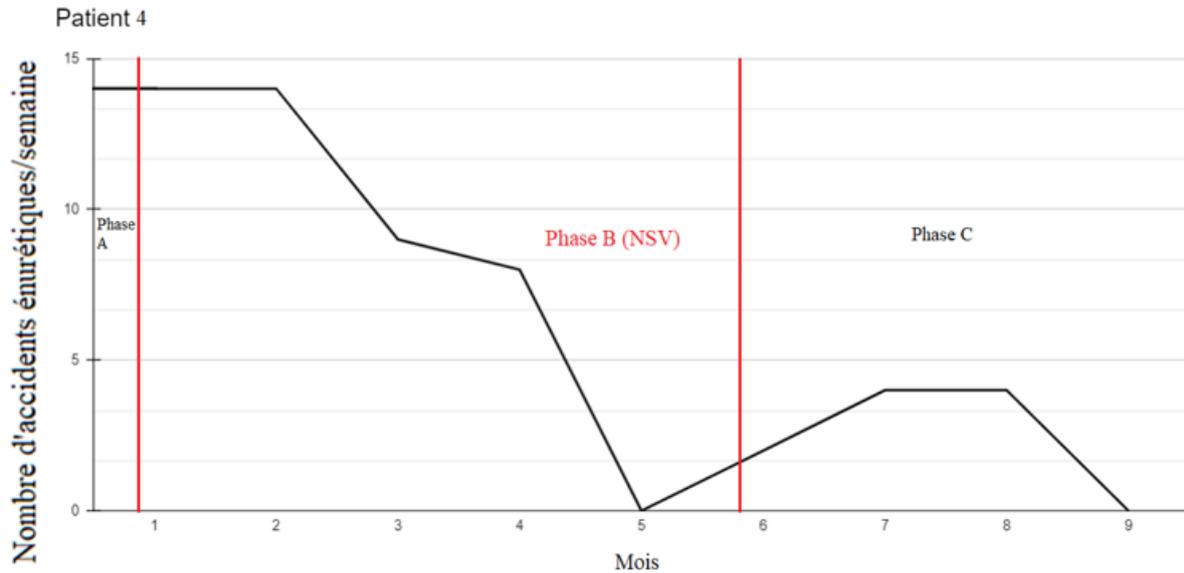


Illustration : Exemple de modélisation de randomisation 4 patients : les patients 1, 2, 3 et 4 ont respectivement une Baseline (Phase A) de 4 semaines, 5 semaines, 6 semaines et 3 semaines.

4.3 Analyse statistique

Conformément aux recommandations actuelles, l'analyse se fera d'abord par analyse visuelle des graphiques de données, grâce à des outils d'aide visuelle validés (191,192). Cette analyse préliminaire permet d'observer pour chaque patient et dans chaque phase :

- Le niveau (moyenne ou médiane) (Illustration) ;
- Les tendances (*trend*) (Illustration) ;
- La variabilité et la cohérence des scores au sein de la phase, qui peuvent influencer l'interprétation statistique des données ;
- Les phases adjacentes (dans notre étude : pour chaque patient la Baseline versus la phase d'intervention, puis la phase d'intervention versus la phase de retour à la Baseline).

L'analyse visuelle des phases adjacentes permet d'apprécier d'abord l'immédiateté de l'effet (Illustration), d'observer d'éventuels changements de niveaux ou de tendance inattendus et de réaliser des projections sur les phases suivantes. Par exemple, chez un patient qui progresse en Baseline, on projette cette tendance dans la phase d'intervention pour voir si la tendance reste la même (ce qui signifie une absence d'effet spécifique de l'intervention même si la moyenne des scores augmente entre les deux phases) ou si elle s'accroît (ce qui signifie un effet spécifique de l'intervention).

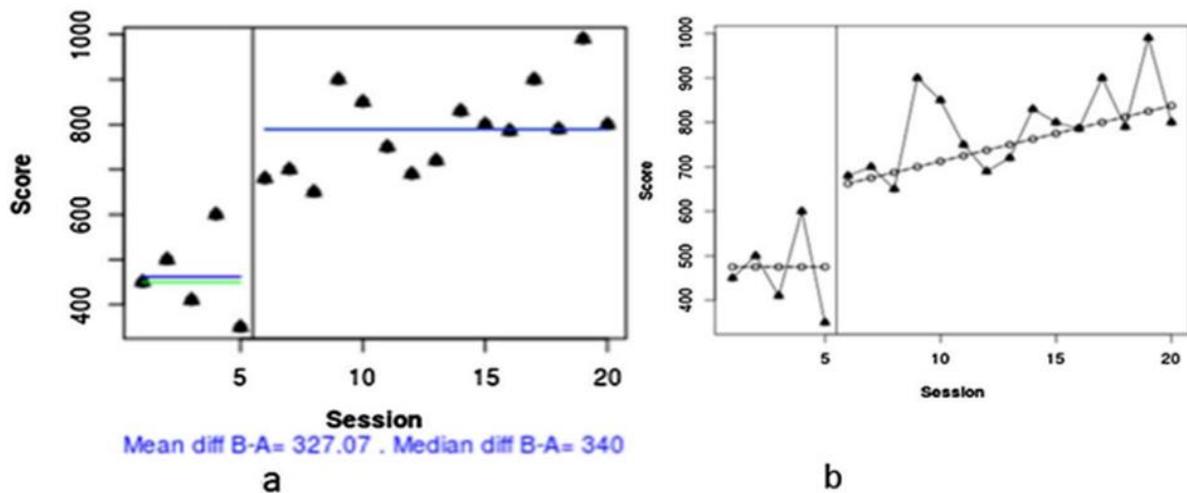


Illustration : Exemple d'aide visuelle pour une étude SCED : a) niveau ; b) trend (ligne de tendance). Illustration issue de *Krasny et al. Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in réhabilitation : A practical guide 2017 (184)*

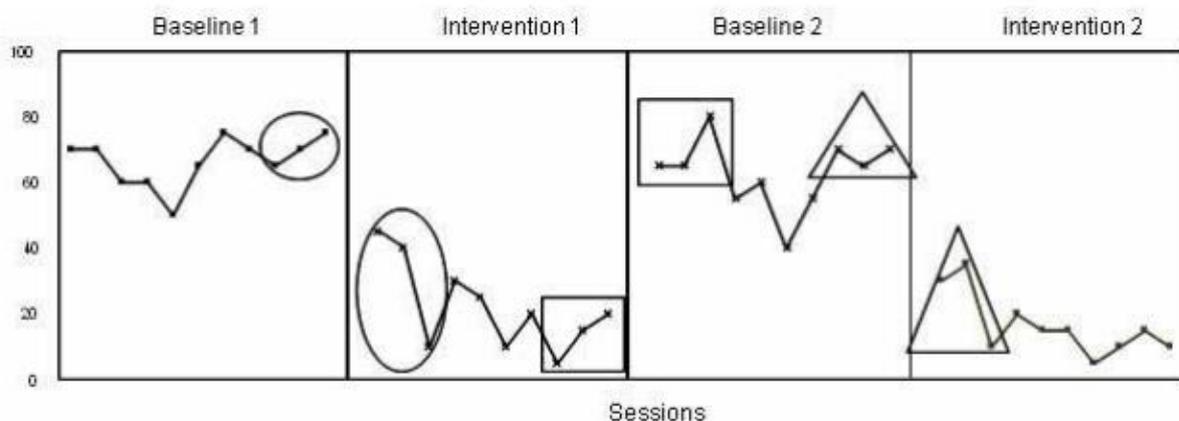


Illustration : exemple d'étude de l'immédiateté de l'effet de l'intervention. Illustration issue de *The What Works Clearinghouse Single-Case Design technical documentation (193)*

L'efficacité de l'intervention sera testée statistiquement par des tests de randomisation de type Marscuilo-Busk en « within-subjects », basés sur les moyennes des phases (188). L'analyse se fera par le package ExPRT qui permettra la création des graphiques (194). Les tests de randomisation contournent le problème d'auto-corrélation des données SCED (dépendance sérielle) et sont donc la méthode statistique Gold Standard. Un résultat de test de randomisation sera généré par cluster de 4 patients, avec un risque α à 0.05. Les résultats de chaque patient seront ensuite interprétés individuellement par mesure de Tau-U (ou la version baseline-corrected Tau U en cas de tendance significative en Baseline), pour estimer la taille d'effet pour

chaque sujet (195,196). Ces procédés consistent en la soustraction de la tendance à l'amélioration du patient en Baseline (qu'il s'agisse d'une amélioration réelle, d'un effet retest, d'un effet Hawthorne...) à l'effet observé en phase d'intervention, afin de déterminer dans quelle proportion l'intervention participe à l'amélioration globale. Les données de l'ensemble des participants seront synthétisées par des Brinley Plots (197).

4.4 Mesures prises pour diminuer les biais

Les mesures prises pour diminuer les risques de biais sont :

- Respect des interventions : Une séance d'éducation thérapeutique systématique lors de la visite V4 permettra une bonne prise en main de l'appareil de NSV et donc un bon respect du déroulement des interventions. Une séance d'éducation thérapeutique réalisée au hasard lors de la phase B permettra de réévaluer la connaissance de l'utilisation et la bonne mise en place de l'appareil par les parents ou le patient. L'équipe se tiendra à disposition du patient et des parents si nécessité d'information ou d'une nouvelle séance d'éducation thérapeutique ;
- Information donnée aux parents : L'information donnée aux parents sera claire, concise et adaptée au niveau de compréhension. L'équipe se tiendra à disposition du patient et des parents pour toute information complémentaire ;
- Durée de la recherche : La durée de participation à l'étude pour un sujet sera de 8 à 9 mois selon la randomisation. La durée totale de l'étude est fixée théoriquement à 8 mois. Il s'agit de la durée minimale calculée pour obtenir un recueil suffisant de données pour être significatif ;
- Recueil des évènements intercurrents : Les parents seront tenus d'informer de tout événement intercurrent (infectieux, découverte de pathologie chronique...) ou tout changement d'habitude de vie au cours de l'étude et de les consigner dans le carnet de suivi. Cela permettra de mieux interpréter les fluctuations du SNA ;
- Mesure concernant la fidélité procédurale : Il s'agit d'une mesure complémentaire spécifique au modèle d'étude SCED. La mesure de la fidélité procédurale, permettant de se faire une idée du respect du protocole, a pour objectif de renforcer la confiance dans le lien entre effets observés et intervention. Cette mesure est d'autant plus importante que nous évaluons dans notre étude un programme de rééducation à domicile. Elle se fera au moyen de l'étude du carnet de suivi et s'observera au travers

de deux éléments : l'observance des séances de rééducation et la vérification de la bonne connaissance et utilisation du matériel de NSV à travers une séance d'éducation thérapeutique. 20% des séances au minimum seront étudiées pour attester ou non de la bonne fidélité procédurale (Critères Qualité RoBiNT) ;

- Le carnet de suivi détaillera :
 - la régularité des séances : chaque séance quotidienne doit être colligée dans le carnet ;
 - la durée des séances de NSV ;
 - accompagnement/surveillance par le parent ou pas ;
 - état psycho-affectif de l'enfant chaque jour ;
 - évènements intercurrents (infection...).

D'autre part, pour améliorer la fidélité procédurale, la phase d'intervention ne différera de la phase Baseline que par l'intervention (mêmes conditions de vie à domicile...).

5. RÉSULTATS ATTENDUS

5.1 Critère de jugement principal

Nous nous attendons à observer une amélioration clinique avec diminution du nombre d'accidents énurétiques/semaine. Si l'hypothèse d'une hyperactivité parasympathique dans l'énurésie était véridique, nous redoutons une aggravation transitoire en début de phase B avant une amélioration clinique par le rééquilibrage sympatho-vagal.

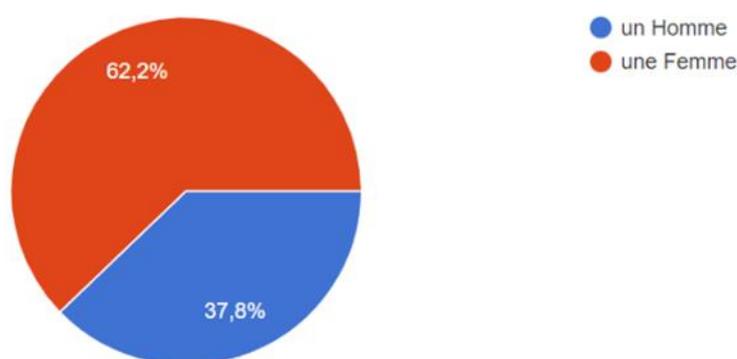
5.2 Critères de jugement secondaires

Nous attendons :

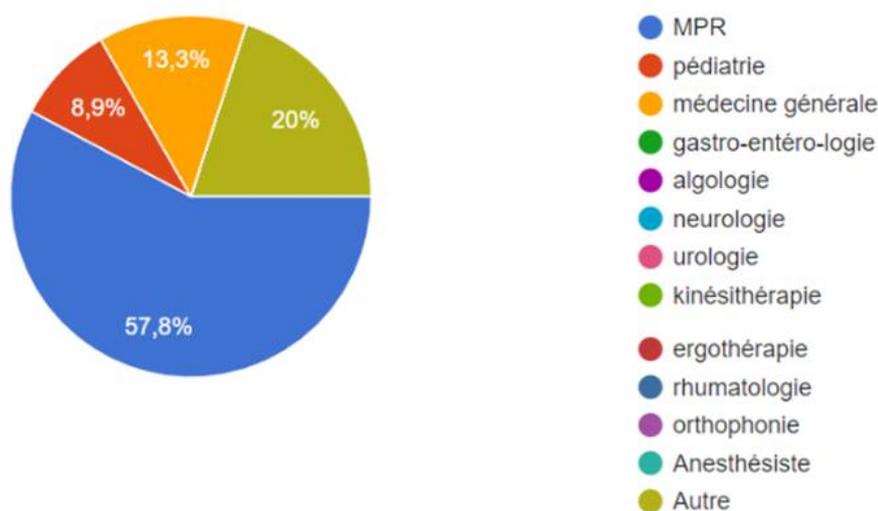
- Un rétablissement de l'équilibre sympatho-vagal, évalué par la HRV ;
- Une amélioration de la qualité de vie : évaluée par les 3 questionnaires choisis ;
- Une bonne tolérance de la NSV par l'enfant : Au début de la phase B, nous redoutons que l'enfant présente des difficultés d'acceptation des séances de NSV, qui devraient s'amender avec le temps. Elle sera évaluée par le carnet de suivi ;
- L'appréciation du vécu parental de l'auto-rééducation menée au domicile : Cela permettrait d'améliorer le suivi et l'accompagnement.

QUESTIONNAIRE D'ETUDE SUR LA CONNAISSANCE DE LA NSV EN FRANCE

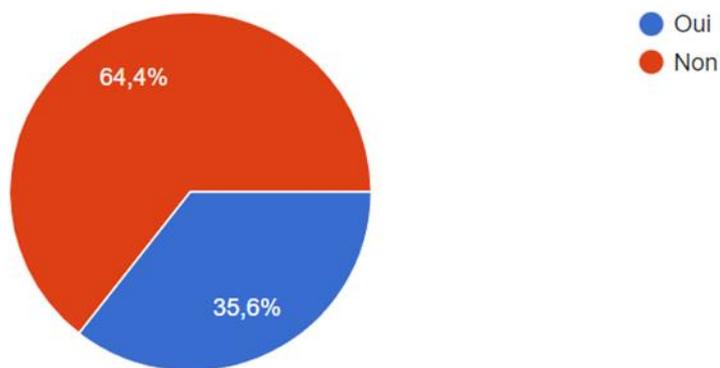
Nous avons réalisé un questionnaire pour évaluer la connaissance actuelle en France de la NSV. Ce questionnaire a été diffusé sur différents réseaux sociaux (Facebook, Groupe Entraide MPR, Le Divan des Médecins) et via l'AJMER. Nous avons obtenu 45 réponses en 1 an. Environ 2/3 des répondants étaient des femmes.



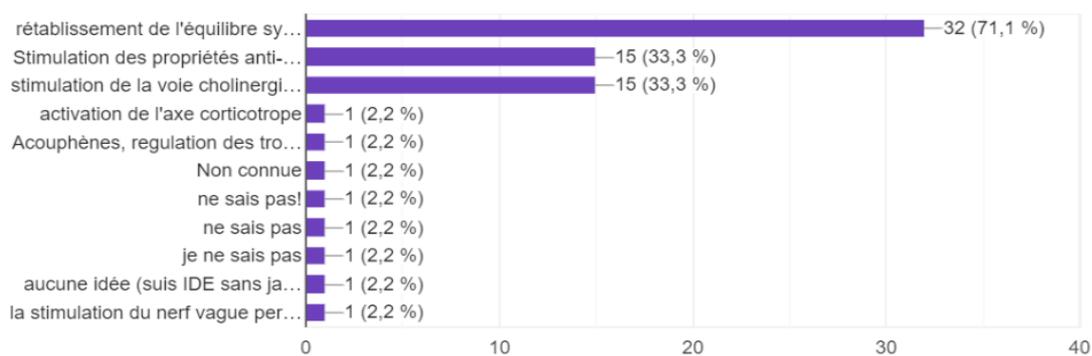
La répartition des spécialités et métiers des répondants était variée :



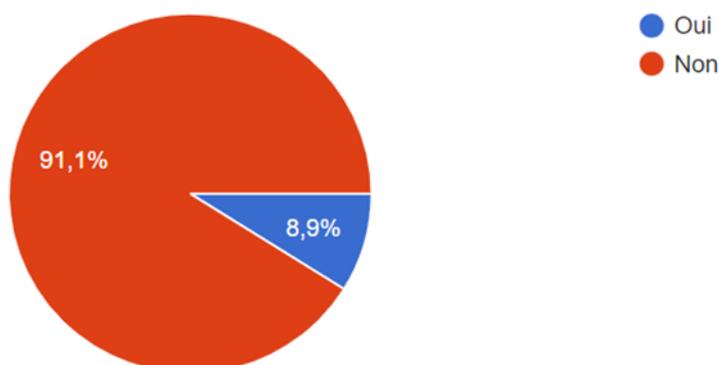
A la question « Connaissez-vous la NSV ? », la majorité des réponses était négative.



A la question Quels sont pour vous les grands principes de fonctionnement et les buts de la NSV ? 71% a coché «rétablissement de l'équilibre sympatho-vagal», 1/3 a coché « stimulation des propriétés anti-inflammatoires du nerf vague » et 1/3 « stimulation de la voie cholinergique ». 5 personnes ont répondu qu'elles ne savaient pas.



A la question « Prescrivez-vous de la NSV ? », peu de répondants utilisaient la NSV.



Nous en concluons que la NSV est peu connue en France et encore moins prescrite.

ÉTUDE CLINIQUE PAR SCED CAS UNIQUE

« PSEUDO-EXPERIMENTAL »

Nous avons proposé un protocole SCED en lignes de base multiples à travers les sujets pour répondre à notre question. Mais il est important de préciser que les études expérimentales en cas unique peuvent être utilisées sur le terrain, en pratique clinique courante. Il s'agit en effet d'un bon compromis entre rigueur scientifique et faisabilité clinique. La méthode permet d'évaluer l'efficacité « patient-spécifique » d'une intervention en vie réelle. Cela permet de déterminer la meilleure prise en charge personnalisée pour un patient, qui ne serait pas basée uniquement sur les impressions et l'expérience des équipes de rééducation. Il ne s'agit pas alors à proprement parler de « recherche ». Il s'agit d'étude clinique en SCED Cas Unique « pseudo-expérimental ». Cela ne requiert pas d'autorisation particulière de recherche, tant que la thérapeutique est prescrite dans le cadre de l'AMM. Nous avons utilisé ce design dans le cas ci-dessous. La NSV fut ici testée chez une patiente de 17 ans, dans le cadre de l'AMM (présence de troubles gastro-intestinaux), en espérant améliorer ses symptômes d'énurésie primaire persistante en échec de traitement.

Patiente de 17 ans, atteinte d'une Enurésie Primaire Monosymptomatique réfractaire à tout traitement

Antécédents familiaux :

- Tante maternelle : Enurésie Primaire monosymptomatique réfractaire jusqu'à ses 20 ans, guérison spontanée
- Cousine maternelle : Fuites diurnes et nocturnes, étiologie non précisée

Antécédents personnels :

- Sclérodémie de Morphée
- Terrain anxieux, suivi en CMP pour retentissement psychique de l'énurésie depuis 6 ans
- Troubles gastro-intestinaux, surtout en période de stress
- Semelles orthopédiques pour pieds plats Valgus bilatéral

Développement psychomoteur : harmonieux ; **Age d'acquisition de la propreté :** 3 ans

Traitement à domicile : Corticoïdes pommade en application cutanée

Suivi :

- Première consultation pour Enurésie primaire à 7 ans
- Fréquence : 3-4 accidents énurétiques/semaine depuis l'introduction de la Desmopressine en 2019 ; antérieurement : 1 accident énurétique chaque nuit
- Période maximale sans accident énurétique : 3 semaines

- Sensation que les périodes de stress augmentent la fréquence des accidents

Historique des traitements :

- Urothérapie depuis ses 7 ans
- Système d'Alarme : échec
- Bilan de psychomotricité à 6 ans : pas d'anomalie
- MINIRIN depuis 2019 : diminue les accidents mais n'a pas fait disparaître l'énurésie, actuellement à la posologie maximale
- Stimulation tibiale postérieure de Mars 2020 à Juin 2020 : échec
- Ostéopathie de 2022 à 2023 : échec

Examen clinique :

- Pas d'anomalie sur le plan neurologique
- Pas de trouble de perception du besoin mictionnel, pas d'autre signe fonctionnel urinaire, examen périnéal sans anomalie
- Pas d'antécédent d'infection urinaire
- Anatomie auriculaire atypique : difficulté de tenue de l'électrode dans la zone de Ramsay-Hunt

Habitus de vie :

- Sommeil : coucher vers 23H30, réveil 6H (hors vacances) ; mauvaise qualité de sommeil, est fatiguée le matin au réveil, fatigable dans la journée. Sommeil très profond d'après la maman.
- Alimentation : équilibrée
- Hydratation : peu de volume dans la journée, 3-4 verres d'eau le soir devant recrudescence de la sensation de soif
- Transit : Troubles gastro-intestinaux (surtout en période de stress)

Retentissement psychique :

- Honte, moqueries dans son enfance
- Se sent différente de ses frères et sœurs
- Compliqué d'accepter d'avoir encore "une pathologie d'enfant"
- Développement d'une forme de "pensée magique" vis-à-vis de son énurésie : "en parler ferait augmenter la fréquence des accidents énurétiques"
- Comme il lui a souvent été répété que c'était psychologique, elle se sent responsable de son trouble et culpabilise
- Se sent résignée face à sa pathologie
- Conflits familiaux autour de l'énurésie

Essai NSV avec UROSTIM2 + Kit Nerf Vague 3DTS :

- Débutée le 04/08/2023
- Consultation à environ 1 mois du début du traitement (12/09/23) : réponse partielle avec diminution de >50% du nombre d'accidents énurétiques : 1-2 accidents /semaine depuis début Septembre 2023

DISCUSSION

1. Intérêt du travail

L'objectif de notre travail est de proposer une thérapie novatrice non-invasive sans effet secondaire pour des patients en échec de traitement ou souhaitant une alternative non médicamenteuse d'emblée. L'objectif est également de promouvoir un traitement rééducatif utilisant une voie anatomique sous-estimée et sous-utilisée comme levier thérapeutique.

En raison de la neuroplasticité du SNA accrue sur un organisme en développement, une prise en charge dès le plus jeune âge serait intéressante. La NSV permettrait également de limiter le risque d'effets secondaires médicamenteux dans le respect du principe « *primum non nocere* ». Le concept de séance de NSV réalisée le soir permet d'éviter d'impacter le temps scolaire. La NSV à domicile est également une proposition qui responsabilise le patient et ses parents : ils seront acteurs de leur prise en charge.

2. Difficultés rencontrées

- Liées au design de l'étude : lors de l'élaboration du protocole, nous avons été confrontés au problème du nombre de sujets nécessaire pour obtenir un bon niveau de preuve. La constitution d'un grand échantillon d'enfants énurétiques en échec thérapeutique et d'un groupe contrôle comparable était un obstacle. Des recherches bibliographiques et des contacts nous ont menés à étudier la méthodologie SCED, qui nous a semblé une bonne alternative. Notre design permet d'inclure un faible nombre de patients tout en atteignant un niveau de preuve 1 d'après l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (198). L'élaboration de ce type de protocole doit être rigoureuse pour mener à un niveau de preuve suffisant (183–189) ;
- Liées au choix de la durée des phases de l'étude : il fallait trouver un équilibre entre une durée trop courte qui pénalise le nombre de mesures (et donc diminue la probabilité d'objectiver un effet de la NSV) et une durée trop longue qui diminue l'observance.
- Liées au recrutement : Nous avons essuyé de nombreux refus de participation pour tester la NSV car les parents et l'enfant trouvaient le protocole trop contraignant ;
- Liées à des biais dans le SCED « pseudo-expérimental » : la NSV est prescrite dans le cadre de l'AMM, biais clinique inattendu : anatomie auriculaire atypique de la patiente avec mauvaise tenue de l'électrode de NSV dans la zone de la *Cymba Conchae*.

PERSPECTIVES

1. Réplication de l'étude

Si l'hypothèse d'efficacité de la NSV était confirmée sur les 4 premiers patients, il serait intéressant de répliquer l'étude, au mieux 3 fois, comme recommandé dans les critères RoBiNT (184). Une réplication multicentrique serait alors une bonne option.

2. Évaluation des programmes de rééducation au domicile

Ce protocole soulève aussi l'importance de l'évaluation des programmes de soin et rééducation à domicile, dont l'efficacité à domicile n'est pas assez étudiée.

3. Promotion de la méthodologie SCED

Ce protocole met en lumière la méthode SCED et ses avantages : accessibilité aux groupes hétérogènes, bonne puissance malgré un faible nombre de patients, moindre coût et moindre durée. Ces caractéristiques en font un excellent modèle pour la recherche en rééducation et pour des études-pilotes ou préliminaires avant réalisation d'études sur de plus larges échantillons (183–189). L'analyse répétée de chaque patient permet de dépister un effet malgré la variabilité du patient au cours du temps, d'identifier les facteurs modifiant la réponse au traitement et de montrer la spécificité d'une intervention (183–189).

Si le SCED est ici développé dans le cadre d'une potentielle recherche, il est important de préciser que les études expérimentales en cas unique peuvent être utilisées sur le terrain, en pratique clinique courante. Il s'agit en effet d'un bon compromis entre rigueur scientifique et faisabilité clinique. La méthode permet d'évaluer l'efficacité « patient-spécifique » d'une intervention. Il s'agit alors de design SCED en protocole « quasi-expérimental » ou « pseudo-expérimental » (183,184,186,187). Des débats sont en cours dans le monde de la Recherche pour délibérer sur le statut exact de ce type d'expérimentation : s'agit-il de recherche ou de clinique ?

Comme précédemment exposé et contrairement aux ERC, ces études nous permettent une meilleure prise en compte de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle. De plus, elles nous renseignent sur la spécificité d'une intervention.

En dehors du cadre de la recherche, le SCED est un outil clinique attirant. La rigueur méthodologique nécessaire en recherche n'est pas aussi stricte dans la pratique clinique courante (184,197). Elle peut alors permettre d'évaluer l'efficacité d'une thérapie et déterminer la meilleure prise en charge personnalisée pour nos patients, qui ne serait pas basée uniquement sur l'impression et l'expérience de nos équipes.

4. Promotion de la thérapie par NSV

Le SNA est une voie anatomique sous-estimée et sous-utilisée en thérapeutique ordinaire, alors qu'elle constitue un levier thérapeutique prometteur et polyvalent. La réalisation du DIU SNA de la Faculté Paris-Sorbonne (Pr Amarenco) a permis à un des membres de l'équipe médicale de découvrir le potentiel de la NSV grâce aux cours du Pr Bonaz (CHU de Grenoble).

5. Autres terrains d'application futurs de la rééducation du SNA

La NSV est une thérapeutique non-invasive prometteuse. Plusieurs terrains d'application futurs sont envisageables : rééducation du syndrome de Tako-Tsubo, lutte contre les HRA chez le blessé médullaire, lutte contre le POT syndrome post-TC. L'évaluation de son intérêt dans l'AVC est actuellement à l'étude (199).

CONCLUSION

Les enfants, adolescents et adultes énurétiques en échec des lignes thérapeutiques Gold Standard se retrouvent dans une impasse. Le retentissement en termes de qualité de vie et d'estime de soi est sous-estimé en pratique courante. Il s'agit d'une forme de handicap invisible. La littérature montre qu'il existe un déséquilibre sympatho-vagal chez ces patients. Un effet positif de la Neurostimulation Vagale non-invasive par voie trans-auriculaire pourrait être intéressant et optimiser leur prise en charge. Plus largement, la Neurostimulation Vagale non-invasive gagnerait à être davantage connue et utilisée, notamment en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rincon MG, Leslie SW, Lotfollahzadeh S. Nocturnal Enuresis [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/books/NBK545181/>
2. Li W, Yang G, Tian W, Li Y, Zhang L, Wang Y, et al. Bibliometric and visual analysis of nocturnal enuresis from 1982 to 2022. *Front Pediatr.* 2022;10:972751.
3. Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V, et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* févr 2019;38(2):499-508.
4. Aubert D, Berard E, Blanc JP, Lenoir G, Liard F, Lottmann H. [Isolated primary nocturnal enuresis: international evidence based management. Consensus recommendations by French expert group]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* mai 2010;20(5):343-9.
5. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* avr 2016;35(4):471-81.
6. Hjälhmås K. Pathophysiology and impact of nocturnal enuresis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 1997;86(9):919-22.
7. Husmann DA. Enuresis. *Urology.* août 1996;48(2):184-93.
8. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, Sit FKY, Lau J. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int.* mai 2006;97(5):1069-73.
9. Nappo S, Del Gado R, Chiozza ML, Biraghi M, Ferrara P, Caione P. Nocturnal enuresis in the adolescent: a neglected problem. *BJU Int.* déc 2002;90(9):912-7.
10. Hu HJ, Zhang ZW, Liang Y, Luo YY, Dou QF, Song CP, et al. Prevalence, Risk Factors, and Psychological Effects of Primary Nocturnal Enuresis in Chinese Young Adults. *Int Neurourol J.* mars 2021;25(1):84-92.
11. Collier J, Butler RJ, Redsell SA, Evans JHC. An investigation of the impact of nocturnal enuresis on children's self-concept. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(3):204-8.
12. Hägglöf B, Andrén O, Bergström E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. *Eur Urol.* 1998;33 Suppl 3:16-9.
13. Butler R, McKenna S. Overcoming parental intolerance in childhood nocturnal enuresis: a survey of professional opinion. *BJU Int.* févr 2002;89(3):295-7.
14. Quiroz-Guerrero J, Ortega-Pardo A, Maldonado-Valadez RE, García-Díaz de León R, Mercado-Villareal L, Rodea-Montero ER. Maternal Anxiety Associated with Nocturnal Childhood Enuresis. *Child Basel Switz.* 15 août 2022;9(8):1232.

15. Tai TT, Tai BT, Chang YJ, Huang KH. Parental perception and factors associated with treatment strategies for primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* juin 2017;13(3):272.e1-272.e8.
16. Schober JM, Lipman R, Haltigan JD, Kuhn PJ. The impact of monosymptomatic nocturnal enuresis on attachment parameters. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(1):47-52.
17. Yılmaz S, Erat Nergiz M, Özlü SG. Effect of enuresis on perceived parental acceptance-rejection in children. *Turk Arch Pediatr.* janv 2021;56(1):62-7.
18. APF France handicap [Internet]. 2020 [cité 15 juill 2023]. Handicap invisible. Disponible sur: <https://www.apf-francehandicap.org/handicap-invisible-35492>
19. Lottmann HB. [Treatment of nocturnal enuresis in France]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 20 mai 2000;29(18):987-90.
20. Agerholm M. Classification of incontinence. *Urol Int.* 1975;30(1):3-8.
21. Vande Walle J, Rittig S, Tekgül S, Austin P, Yang SSD, Lopez PJ, et al. Enuresis: practical guidelines for primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* juill 2017;67(660):328-9.
22. Netter F. Atlas Netter d'anatomie humaine. 8e édition. Elsevier Masson; 2023. 684 p.
23. Bossy J. Anatomie clinique 4 : Neuro-anatomie. Paris Berlin Heidelberg: Springer Verlag France; 1990. 475 p.
24. momox-shop [Internet]. [cité 7 août 2023]. Neuro-anatomie clinique et neurosciences connexes de FitzGerald, M. J. T. | momox shop. Disponible sur: <https://www.momox-shop.fr/fitzgerald-m-j-t-neuro-anatomie-clinique-et-neurosciences-connexes-taschenbuch-M02224027451.html>
25. Nilsson S. Autonomic Nerve Function in the Vertebrates. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; 1983. 270 p.
26. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 14 août 2023]. Atlas de neurosciences humaines de Netter | Livre + Compl. | 9782294704604. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/atlas-de-neurosciences-humaines-de-netter-9782294704604.html>
27. K K, M K. Control of reciprocal and non-reciprocal action of vagal and sympathetic efferents: study of centrally induced reactions. *J Auton Nerv Syst* [Internet]. avr 1981 [cité 7 août 2023];3(2-4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6792258/>
28. Anatomie clinique. Tome 2, [Tête, cou, dos] / Pierre Kamina,... ; [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <http://bibliotheque.univ-batna2.dz/anatomie-clinique-tome-2-t%C3%AAt-cou-dos-pierre-kamina>
29. Pellissier S. Chapitre 7. Variabilité du rythme cardiaque. In: *Électrophysiologie de la cognition* [Internet]. Paris: Dunod; 2013 [cité 7 août 2023]. p. 157-77. (Psycho Sup). Disponible sur: <https://www.cairn.info/electrophysiologie-de-la-cognition--9782100593064-p-157.htm>
30. Bonaz B. Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague : implications thérapeutiques en gastroentérologie. *Hegel.* 2015;3(3):173-9.

31. Bonaz B. Anti-inflammatory effects of vagal nerve stimulation with a special attention to intestinal barrier dysfunction. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* oct 2022;34(10):e14456.
32. Krasaelap A, Sood MR, Li BUK, Unteutsch R, Yan K, Nugent M, et al. Efficacy of Auricular Neurostimulation in Adolescents With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2020;18(9):1987-1994.e2.
33. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452.
34. Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, et al. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* juin 2016;28(6):948-53.
35. Lubbers T, Buurman W, Luyer M. Controlling postoperative ileus by vagal activation. *World J Gastroenterol.* 14 avr 2010;16(14):1683-7.
36. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. Headache. *Janv 2016;56(1):71-8.*
37. V N, Rr E, Cm C, G M, S G, A V, et al. Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain Med Malden Mass [Internet].* juin 2012 [cité 7 août 2023];13(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568773/>
38. Shi X, Hu Y, Zhang B, Li W, Chen JD, Liu F. Ameliorating effects and mechanisms of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on abdominal pain and constipation. *JCI Insight.* 22 juill 2021;6(14):e150052.
39. Chakravarthy K, Chaudhry H, Williams K, Christo PJ. Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* déc 2015;19(12):54.
40. Bonaz B. Neurostimulation vagale transcutanée dans les pathologies vasculaires. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mars 2023;48:S11.
41. A S, O E, C G. [Role of the vagal nerve in the pathophysiology and therapy of headache]. *MMW Fortschr Med [Internet].* 31 mars 2016 [cité 7 août 2023];158(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084169/>
42. Ylikoski J, Markkanen M, Pirvola U, Lehtimäki JA, Ylikoski M, Jing Z, et al. Stress and Tinnitus; Transcutaneous Auricular Vagal Nerve Stimulation Attenuates Tinnitus-Triggered Stress Reaction. *Front Psychol.* 2020;11:570196.
43. Burneo JG, Faught E, Knowlton R, Morawetz R, Kuzniecky R. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology.* 13 août 2002;59(3):463-4.
44. Plachta DTT, Gierthmuehlen M, Cota O, Espinosa N, Boeser F, Herrera TC, et al. Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects. *J Neural Eng.* juin 2014;11(3):036011.

45. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 10 nov 1999;53(8):1731-5.
46. Kulkarni K, Singh JP, Parks KA, Katritsis DG, Stavrakis S, Armoundas AA. Low-Level Tragus Stimulation Modulates Atrial Alternans and Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 15 juin 2021;10(12):e020865.
47. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2 août 2016;87(5):529-38.
48. Découvrez Urodynamique : bas appareil urinaire, le livre de Jean-Marie Buzelin chez Elsevier Masson [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://www.librest.com/livres/urodynamique--bas-appareil-urinaire-jean-marie-buzelin_0-758144_9782225816536.html
49. ANATOMIE NUMERO 7 TOME 1 : PETIT BASSIN ET PERINEE. Rectum et organes uro-génitaux - Pierre Kamina [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/anatomie-numero-7-tome-1-petit-bassin-et-perinee-9782224020781.html>
50. La vessie neurologique de l'enfant - GUYS JM/AUERT D [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/la-vessie-neurologique-de-l-enfant-9782840231653.html>
51. Buzelin JM. [Functional anatomy and semiology of the bladder]. *Rev Prat*. 1 janv 2002;52(1):17-22.
52. Gosling JA, Dixon JS, Lendon RG. The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. *J Urol*. août 1977;118(2):302-5.
53. Buzelin JM, Lacert P, Le Normand L. [Ontogenesis of vesico-sphincter function]. *J Urol (Paris)*. 1988;94(4):211-6.
54. Van der Cruyssen K, De Wachter S, Van Hal G, De Win G, Van Aggelpoel T, Vermandel A. The voiding pattern in healthy pre- and term infants and toddlers: a literature review. *Eur J Pediatr*. sept 2015;174(9):1129-42.
55. Sillén U. Bladder function in healthy neonates and its development during infancy. *J Urol*. déc 2001;166(6):2376-81.
56. Jansson UB, Hanson M, Hanson E, Hellström AL, Sillén U. Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol*. déc 2000;164(6):2050-4.
57. Buzelin JM. [The symptomatology and consequences of bladder hyperreflectivity (author's transl)]. *J Urol (Paris)*. 1981;87(9):561-86.
58. Oppel WC, Harper PA, Rider RV. The age of attaining bladder control. *Pediatrics*. oct 1968;42(4):614-26.
59. Buzelin JM. [Physiology of continence and micturition]. *Rev Prat*. 1 févr 1995;45(3):286-91.

60. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol.* avr 1989;256(4 Pt 2):F664-671.
61. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology.* mars 1983;21(3):248.
62. Hagstroem S, Kamperis K, Rittig S, Djurhuus JC. Bladder reservoir function in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and healthy controls. *J Urol.* août 2006;176(2):759-63.
63. Elsevier. Elsevier Connect. [cité 22 juin 2023]. Acquisition de la propreté chez le jeune enfant. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/concours-paramedicaux/acquisition-de-la-proprete-chez-le-jeune-enfant>
64. Weng HY, Feldman JL, Leggio L, Napadow V, Park J, Price CJ. Interventions and Manipulations of Interoception. *Trends Neurosci.* janv 2021;44(1):52-62.
65. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2018;1428(1):112-28.
66. Dkhil S. Didactique. 2014 [cité 3 juill 2023]. *Béhaviorisme: la science du comportement.* Disponible sur: <http://saoussendkhil.over-blog.com/2014/03/behaviorisme-la-science-du-comportement.html>
67. La vie sexuelle - Sigmund Freud - Puf - Grand format - Librairie des femmes PARIS [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.librairie-des-femmes.fr/livre/9782130447238-la-vie-sexuelle-sigmund-freud/>
68. Falk J, Vincze M. L'acquisition du contrôle sphinctérien : sans punition ni récompense ? *Spirale.* 2012;62(2):197-200.
69. *synthese_avis_tests_du_sna.pdf* [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: https://confkhalifa.com/trainingkhalifa/wp-content/uploads/2014/2015/08/synthese_avis_tests_du_sna.pdf
70. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:115-36.
71. Heart rate variability. *Eur Heart J.* 1996;17.
72. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* janv 1985;248(1 Pt 2):H151-153.
73. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* août 1986;59(2):178-93.
74. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng.* 1993;21(3):245-311.
75. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 10 juill 1981;213(4504):220-2.

76. Marsac J. Variabilité de la fréquence cardiaque : un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2013;197(1):175-86.
77. Gil E, Mendez M, Vergara JM, Cerutti S, Bianchi AM, Laguna P. Discrimination of sleep-apnea-related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children by HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. avr 2009;56(4):1005-14.
78. Sandercock G, Gladwell V, Dawson S, Nunan D, Brodie D, Beneke R. Association between RR interval and high-frequency heart rate variability acquired during short-term, resting recordings with free and paced breathing. *Physiol Meas*. juill 2008;29(7):795-802.
79. Nevés T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continenence Society. *J Pediatr Urol*. févr 2020;16(1):10-9.
80. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract*. sept 2007;61(9):1454-60.
81. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol*. sept 1999;162(3 Pt 2):1049-54; discussion 1054-1055.
82. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. nov 2008;122(5):1027-32.
83. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD002117.
84. Hunsballe JM, Rittig S, Pedersen EB, Olesen OV, Djurhuus JC. Single dose imipramine reduces nocturnal urine output in patients with nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *J Urol*. sept 1997;158(3 Pt 1):830-6.
85. Dell'Osso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS Neurosci Ther*. déc 2011;17(6):723-32.
86. Gepertz S, Nevés T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol*. juin 2004;171(6 Pt 2):2607-10; discussion 2609-2610.
87. Caldwell PHY, Lim M, Nankivell G. An interprofessional approach to managing children with treatment-resistant enuresis: an educational review. *Pediatr Nephrol*. 1 oct 2018;33(10):1663-70.
88. Toale J, Kelly G, Hajduk P, Cascio S. Assessing the outcomes of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS) in the treatment of enuresis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Neurol Urodyn*. nov 2022;41(8):1659-69.
89. Souza TMP, de Lima GS, Pasqualini LB, Melleiro V, Glina FPA, Serra MJR, et al. Electrical nerve stimulation therapy in refractory primary monosymptomatic enuresis - A systematic review. *J Pediatr Urol*. juin 2021;17(3):295-301.

90. Ferroni MC, Chaudhry R, Shen B, Chermansky CJ, Cannon GM, Schneck FX, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation of the Foot: Results of a Novel At-home, Noninvasive Treatment for Nocturnal Enuresis in Children. *Urology*. mars 2017;101:80-4.
91. Kang SH, Bae JH, Shim KS, Park HS, Cheon J, Lee JG, et al. Extracorporeal magnetic innervation therapy in children with refractory monosymptomatic nocturnal enuresis. *Urology*. sept 2007;70(3):576-80.
92. Khedr EM, Elbeh KA, Abdel Baky A, Abo-Elfetoh N, El-Hammady DH, Korashy F. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of magnetic sacral root stimulation for the treatment of Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(4):435-45.
93. Sancak EB, Akbaş A, Kurt Ö, Alan C, Ersay AR. The effectiveness of biofeedback therapy in children with monosymptomatic enuresis resistant to desmopressin treatment. *Turk J Urol*. déc 2016;42(4):278-84.
94. Abd El-Moghny SM, El-Din MS, El Shemy SA. Effectiveness of Intra-anal Biofeedback and Electrical Stimulation in the Treatment of Children With Refractory Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: A Comparative Randomized Controlled Trial. *Int Neurourol J*. déc 2018;22(4):295-304.
95. Wang J, Zhou Z, Cui Y, Li Y, Yuan H, Gao Z, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. janv 2019;38(1):22-30.
96. Keam SJ. Mirabegron: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs*. juill 2021;23(4):411-5.
97. Blais AS, Nadeau G, Moore K, Genois L, Bolduc S. Prospective Pilot Study of Mirabegron in Pediatric Patients with Overactive Bladder. *Eur Urol*. juill 2016;70(1):9-13.
98. Hussiny M, Hashem A, Soltan MA, Helmy TE, El -Kenawy Mahmoud R., Abdelhalim A. The Safety and Efficacy of Fluoxetine for the Treatment of Refractory Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Urol*. nov 2022;208(5):1126-34.
99. Kamperis K, Rittig S, Bower WF, Djurhuus JC. Effect of indomethacin on desmopressin resistant nocturnal polyuria and nocturnal enuresis. *J Urol*. nov 2012;188(5):1915-22.
100. Glazener CMA, Evans JHC, Cheuk DKL. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD005230.
101. Kannan P, Bello UM. The efficacy of different forms of acupuncture for the treatment of nocturnal enuresis in children: A systematic review and meta-analysis. *Explore N Y N*. 2022;18(4):488-97.
102. Katz EG, MacLachlan LS. Nocturnal Enuresis in the Adult. *Curr Urol Rep*. 6 juin 2020;21(8):31.
103. McInnis RP, Dodds EB, Johnsen J, Auerbach S, Pyatkevich Y. CPAP Treats Enuresis in Adults With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2017;13(10):1209-12.
104. Vandersteen DR, Husmann DA. Treatment of primary nocturnal enuresis persisting into adulthood. *J Urol*. janv 1999;161(1):90-2.

105. von Gontard A, Cardozo L, Rantell A, Djurhuus JC. Adolescents with nocturnal enuresis and daytime urinary incontinence-How can pediatric and adult care be improved-ICI-RS 2015? *Neurourol Urodyn.* avr 2017;36(4):843-9.
106. Jørgensen CS, Kamperis K, Walle JV, Rittig S, Raes A, Dossche L. The efficacy of standard urotherapy in the treatment of nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol.* avr 2023;19(2):163-72.
107. Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, Pedersen EB, Djurhuus JC. The efficacy of DDAVP is related to the circadian rhythm of urine output in patients with persisting nocturnal enuresis. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 1998;49(6):793-801.
108. Caldwell PH, Codarini M, Stewart F, Hahn D, Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 mai 2020;5(5):CD002911.
109. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112.
110. Song P, Huang C, Wang Y, Wang Q, Zhu W, Yue Y, et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. *BJU Int.* mars 2019;123(3):388-400.
111. Seyfhashemi M, Ghorbani R, Zolfaghari A. Desmopressin, Imipramine, and Oxybutynin in the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* juill 2015;17(7):e16174.
112. Caldwell PHY, Sureshkumar P, Wong WCF. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2016;2016(1):CD002117.
113. Chin X, Teo SW, Lim ST, Ng YH, Han HC, Yap F. Desmopressin therapy in children and adults: pharmacological considerations and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2022;78(6):907-17.
114. Gish P, Mosholder AD, Truffa M, Johann-Liang R. Spectrum of central anticholinergic adverse effects associated with oxybutynin: comparison of pediatric and adult cases. *J Pediatr.* sept 2009;155(3):432-4.
115. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C, Mongiat Artus P, Gamé X, Fatton B, et al. [Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* sept 2014;24(11):672-81.
116. Anticholinergic Agents. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548287/>
117. Fainzang S. Les réticences vis-à-vis des médicaments. La marque de la culture. *Rev Fr Aff Soc.* 2007;(3-4):193-209.
118. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Inserm. [cité 3 juill 2023]. Prescriptions : Donne-t-on trop de médicaments aux enfants ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/prescriptions-donne-t-on-trop-de-medicaments-aux-enfants/>

119. Ferrara P, Franceschini G, Bianchi Di Castelbianco F, Bombace R, Villani A, Corsello G. Epidemiology of enuresis: a large number of children at risk of low regard. *Ital J Pediatr.* 11 sept 2020;46(1):128.
120. von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Rittig S. The genetics of enuresis: a review. *J Urol.* déc 2001;166(6):2438-43.
121. von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mai 1998;87(5):571-8.
122. de Sena Oliveira AC, Athanasio B da S, Mrad FC de C, Vasconcelos MM de A, Albuquerque MR, Miranda DM, et al. Attention deficit and hyperactivity disorder and nocturnal enuresis co-occurrence in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* nov 2021;36(11):3547-59.
123. Kılıç A, Övünç Hacıhamdioğlu D, Tural E, Karademir F. Evaluation of neuropsychological development of children diagnosed with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: A pilot study. *Turk J Urol.* 11 mars 2020;46(4):320-5.
124. Esposito M, Gallai B, Parisi L, Roccella M, Marotta R, Lavano SM, et al. Visuomotor competencies and primary monosymptomatic nocturnal enuresis in prepubertal aged children. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:921-6.
125. Van Herzeele C, Dhondt K, Roels SP, Raes A, Hoebeke P, Groen LA, et al. Desmopressin (melt) therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria results in improved neuropsychological functioning and sleep. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* sept 2016;31(9):1477-84.
126. Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, Miligkos M, Gourgoulialis K, Kaditis AG. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. *Pediatr Res.* déc 2014;76(6):555-9.
127. Sun C, Xu Y, Luo C, Li Q. Relationship between enuresis and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *J Int Med Res.* déc 2020;48(12):300060520977407.
128. Lehmann KJ, Nelson R, MacLellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol.* févr 2018;14(1):53.e1-53.e8.
129. Davaro F, Kaba A, Osei H, Joshi P, Hamilton Z, Phillips T. Treatment of obstructive sleep apnea does not treat primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* avr 2021;17(2):182.e1-182.e6.
130. Zhang A, Li S, Zhang Y, Jiang F, Jin X, Ma J. Nocturnal enuresis in obese children: a nation-wide epidemiological study from China. *Sci Rep.* 10 juin 2019;9(1):8414.
131. Wolfish NM. Enuresis: A maturational lag. *Paediatr Child Health.* oct 2002;7(8):521-3.
132. Touchette E, Petit D, Paquet J, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir JY. Bed-wetting and its association with developmental milestones in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* déc 2005;159(12):1129-34.

133. Nishizaki N, Obinata K, Kantake M, Yoshida N, Ohtomo Y, Nijima S, et al. Association between the frequency of bedwetting and late preterm birth in children aged ≥ 5 years. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2019;108(2):282-7.
134. Zhu B, Zou K, He J, Huang X, Zhu W, Ahmad Harb AK, et al. Sleep Monitoring of Children With Nocturnal Enuresis: A Narrative Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cité 18 mai 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.701251>
135. Nevés T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2003;92(10):1118-23.
136. Bradley WE. Cerebro-cortical innervation of the urinary bladder. *Tohoku J Exp Med*. mai 1980;131(1):7-13.
137. Wille S. Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioural patterns. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 1994;83(7):772-4.
138. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 1997;86(4):381-4.
139. Junhyung Moon null, Sangyeop Lee null, Taeho Lee null, Saewon Kye null, Yong Seung Lee null, Seung-Chul Shin null, et al. A prospective study of examining physiological signals for estimating occurrence of nocturnal enuresis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. juill 2017;2017:2357-60.
140. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. févr 2017;47(2):29-42.
141. Dhondt K, Van Herzeele C, Roels SP, Raes A, Groen LA, Hoebeke P, et al. Sleep fragmentation and periodic limb movements in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and polyuria. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juill 2015;30(7):1157-62.
142. Dhondt K, Baert E, Van Herzeele C, Raes A, Groen LA, Hoebeke P, et al. Sleep fragmentation and increased periodic limb movements are more common in children with nocturnal enuresis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juin 2014;103(6):e268-272.
143. Nevés T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. mars 2017;24(3):174-82.
144. Bader G, Nevés T, Kruse S, Sillén U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep*. 1 août 2002;25(5):579-83.
145. Collier E, Varon C, Van Huffel S, Bogaert G. Enuretic children have a higher variability in REM sleep when comparing their sleep parameters with nonenuretic control children using a wearable sleep tracker at home. *Neurourol Urodyn*. janv 2020;39(1):367-75.
146. Rittig Søren, Lassen Schaumburg Henriette, Siggaard Charlotte, Schmidt Frank, Djurhuus Jens Christian. The Circadian Defect in Plasma Vasopressin and Urine Output is Related to Desmopressin Response and Enuresis Status in Children With Nocturnal Enuresis. *J Urol*. 1 juin 2008;179(6):2389-95.

147. Jørgensen CS, Kamperis K, Knudsen JH, Kjeldsen M, Christensen JH, Borch L, et al. Differences in the urinary metabolome and proteome between wet and dry nights in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 4 mai 2023;
148. Fathi BA, El Gammal AA, Abd Alrahim NM, Abd Elalim AA, Abd Elhalim EN. Correlation between serum copeptin and urinary aquaporin-2 levels in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 28 févr 2023;
149. Hara T, Ohtomo Y, Endo A, Niijima S, Yasui M, Shimizu T. Evaluation of Urinary Aquaporin 2 and Plasma Copeptin as Biomarkers of Effectiveness of Desmopressin Acetate for the Treatment of Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *J Urol.* oct 2017;198(4):921-7.
150. Borg B, Kamperis K, Olsen LH, Rittig S. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* avr 2018;14(2):160.e1-160.e6.
151. Yeung CK, Sit FKY, To LKC, Chiu HN, Sihoe JDY, Lee E, et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int.* août 2002;90(3):302-7.
152. Yucel S, Kutlu O, Kukul E, Baykara M. Impact of urodynamics in treatment of primary nocturnal enuresis persisting into adulthood. *Urology.* nov 2004;64(5):1020-5; discussion 1025.
153. Yüce Ö, Bayrakçi US, Gülleroğlu K, Baskın E. Abnormal circadian blood pressure regulation in children with nocturnal enuresis. *Ren Fail.* juill 2016;38(6):899-905.
154. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J Neurophysiol.* nov 1951;14(6):479-96.
155. Horner RL. Autonomic consequences of arousal from sleep: mechanisms and implications. *Sleep.* déc 1996;19(10 Suppl):S193-195.
156. Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T. Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog Brain Res.* 1991;88:501-20.
157. Koyama Y, Imada N, Kayama Y, Kawauchi A, Watanabe H. How does the distention of urinary bladder cause arousal? *Psychiatry Clin Neurosci.* avr 1998;52(2):142-5.
158. Sugaya K, Matsuyama K, Takakusaki K, Mori S. Electrical and chemical stimulations of the pontine micturition center. *Neurosci Lett.* 23 sept 1987;80(2):197-201.
159. Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S. Mediation of micturition reflex by central norepinephrine from the locus coeruleus in the cat. *J Urol.* avr 1990;143(4):840-3.
160. Bowden DM, German DC, Poynter WD. An autoradiographic, semistereotaxic mapping of major projections from locus coeruleus and adjacent nuclei in *Macaca mulatta*. *Brain Res.* 28 avr 1978;145(2):257-76.
161. Inoue M, Shimojima H, Chiba H, Tsukahara N, Tajika Y, Taka K. Rhythmic slow wave observed on nocturnal sleep encephalogram in children with idiopathic nocturnal enuresis. *Sleep.* déc 1987;10(6):570-9.

162. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol.* oct 1997;273(4):H1761-1768.
163. Dhondt K, Raes A, Hoebeke P, Van Laecke E, Van Herzeele C, Vande Walle J. Abnormal sleep architecture and refractory nocturnal enuresis. *J Urol.* oct 2009;182(4 Suppl):1961-5.
164. De Guchtenaere A., Vande Walle C., Van Sintjan P., Raes A., Donckerwolcke R., Van Laecke E., et al. Nocturnal Polyuria is Related to Absent Circadian Rhythm of Glomerular Filtration Rate. *J Urol.* 1 déc 2007;178(6):2626-9.
165. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol.* sept 2006;176(3):1147-51.
166. Buijs RM, Escobar C, Swaab DF. The circadian system and the balance of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:173-91.
167. McKeigue PM, Reynard JM. Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension. *Lancet Lond Engl.* 5 févr 2000;355(9202):486-8.
168. Asplund R. Diuresis pattern, plasma vasopressin and blood pressure in healthy elderly persons with nocturia and nocturnal polyuria. *Neth J Med.* août 2002;60(7):276-80.
169. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* févr 1990;81(2):537-47.
170. Kruse A, Mahler B, Rittig S, Djurhuus JC. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol.* oct 2009;182(4 Suppl):1954-60.
171. Graugaard-Jensen C, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. *J Urol.* sept 2006;176(3):1034-9; discussion 1039.
172. Becker BK, Zhang D, Soliman R, Pollock DM. Autonomic nerves and circadian control of renal function. *Auton Neurosci Basic Clin.* mars 2019;217:58-65.
173. Dundaröz MR, Denli M, Uzun M, Aydın HI, Sarici SU, Yokuşoğlu M, et al. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(3):393-7.
174. Unalacak M, Aydın M, Ermis B, Ozeren A, Sogut A, Demirel F, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med.* sept 2004;204(1):63-9.
175. Yakinci C, Müngen B, Durmaz Y, Balbay D, Karabiber H. Autonomic nervous system functions in children with nocturnal enuresis. *Brain Dev.* nov 1997;19(7):485-7.
176. Fujiwara J, Kimura S, Tsukayama H, Nakahara S, Haibara S, Fujita M, et al. Evaluation of the autonomic nervous system function in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis--power spectrum analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms. *Scand J Urol Nephrol.* oct 2001;35(5):350-6.

177. Fazeli MS, Collet JP, MacNeily AE, Afshar K. Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children with Bladder and Bowel Dysfunction. *J Urol.* avr 2016;195(4 Pt 2):1245-9.
178. Dundaroz R, Turkbay T, Erdem U, Congologlu A, Sakallioğlu O, Tascilar E. Pupillometric assessment of autonomic nervous system in children with functional enuresis. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(2):231-5.
179. Jackson KG, Malphrus EL, Blum E, Kalloo NB, Finkel JC. Pupillometric assessment of dysautonomia in pediatric bowel and bladder dysfunction: a pilot study. *J Pediatr Urol.* mai 2019;15(3):226.e1-226.e5.
180. Bascom A, McMaster MA, Alexander RT, MacLean JE. Nocturnal enuresis in children is associated with differences in autonomic control. *Sleep.* 1 mars 2019;42(3):zsy239.
181. Girisgen I, Avcı E, Yüksel S. Assessment of serum levels of copeptin and corticotropin-releasing factor in children with monosymptomatic and non-monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* août 2019;15(4):393-8.
182. Motawie AA, Abd Al-Aziz AM, Hamed HM, Fatouh AAA, Awad MAM, El-Ghany AA. Assessment of serum level of corticotropin-releasing factor in primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* févr 2017;13(1):46.e1-46.e5.
183. Graham JE, Karmarkar AM, Ottenbacher KJ. Small sample research designs for evidence-based rehabilitation: issues and methods. *Arch Phys Med Rehabil.* août 2012;93(8 Suppl):S111-116.
184. Krasny-Pacini A, Evans J. Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in rehabilitation: A practical guide. *Ann Phys Rehabil Med.* mai 2018;61(3):164-79.
185. Tate RL, Perdices M, Rosenkoetter U, Wakim D, Godbee K, Togher L, et al. Revision of a method quality rating scale for single-case experimental designs and n-of-1 trials: the 15-item Risk of Bias in N-of-1 Trials (RoBiNT) Scale. *Neuropsychol Rehabil.* 2013;23(5):619-38.
186. Smith JD. Single-case experimental designs: a systematic review of published research and current standards. *Psychol Methods.* déc 2012;17(4):510-50.
187. Romeiser-Logan L, Slaughter R, Hickman R. Single-subject research designs in pediatric rehabilitation: a valuable step towards knowledge translation. *Dev Med Child Neurol.* juin 2017;59(6):574-80.
188. Levin JR, Ferron JM, Gafurov BS. Comparison of randomization-test procedures for single-case multiple-baseline designs. *Dev Neurorehabilitation.* juill 2018;21(5):290-311.
189. Kratochwill TR, Levin JR. Enhancing the scientific credibility of single-case intervention research: randomization to the rescue. *Psychol Methods.* juin 2010;15(2):124-44.
190. [guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf) [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf
191. Fisher WW, Kelley ME, Lomas JE. Visual aids and structured criteria for improving visual inspection and interpretation of single-case designs. *J Appl Behav Anal.* 2003;36(3):387-406.

192. Lane JD, Gast DL. Visual analysis in single case experimental design studies: brief review and guidelines. *Neuropsychol Rehabil.* 2014;24(3-4):445-63.
193. [wwc_scd.pdf](https://ies.ed.gov/ncee/wwc/Docs/ReferenceResources/wwc_scd.pdf) [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: https://ies.ed.gov/ncee/wwc/Docs/ReferenceResources/wwc_scd.pdf
194. Levin J, Evmenova A, Gafurov B. The single-case data-analysis ExPRT (Excel Package of Randomization Tests). In 2014. p. 185-220.
195. Parker RI, Vannest KJ, Davis JL, Sauber SB. Combining nonoverlap and trend for single-case research: Tau-U. *Behav Ther.* juin 2011;42(2):284-99.
196. Tarlow KR. An Improved Rank Correlation Effect Size Statistic for Single-Case Designs: Baseline Corrected Tau. *Behav Modif.* juill 2017;41(4):427-67.
197. Blampied NM. Analyzing Therapeutic Change Using Modified Brinley Plots: History, Construction, and Interpretation. *Behav Ther.* janv 2017;48(1):115-27.
198. [CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf](https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf) [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>
199. Baig SS, Kamarova M, Ali A, Su L, Dawson J, Redgrave JN, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in stroke: the evidence, challenges and future directions. *Auton Neurosci Basic Clin.* janv 2022;237:102909.

ANNEXES

Annexe 1

Formation Continue
Université de Strasbourg



Formation sur les cas uniques expérimentaux (SCED)

ATTESTATION DE PRÉSENCE

M/Mme : **DELAUME Pascaline**

a assisté à la formation «**sur les cas uniques expérimentaux (SCED)**» qui s'est tenue à Institut Universitaire de Réadaptation Clémenceau de Strasbourg les 7 et 8 mars 2023.

A Strasbourg, le 08.03.23

Les responsables scientifiques

Pr. Marie-Eve ISNER-HOROBETI,
Professeur à la Faculté de Médecine
de Strasbourg, Praticien hospitalier,
Médecine Physique et Réadaptation,
Institut Universitaire de Réadaptation
Clémenceau, Strasbourg.

Dr. Agata KRASNY-PACINI, PhD,
Médecin de Médecine Physique et
Réadaptation,
Institut Universitaire de Réadaptation
Clémenceau, Strasbourg.

La formatrice

Dr. Agata KRASNY-PACINI, PhD,
Médecin Médecine Physique et
Réadaptation, Institut Universitaire
de Réadaptation Clémenceau,
Strasbourg.

Annexe 2

SCARED-R-51

Voici des peurs que les personnes de ton âge peuvent avoir. Regarde chacune des phrases attentivement et indique à quel point tu as vécu ces peurs durant **les 3 derniers mois**. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. Coche la réponse qui te ressemble le plus.

	0 Jamais ou presque jamais	1 Quelques fois	2 Souvent
1. Quand j'ai peur, j'ai de la difficulté à respirer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. J'ai peur des hauteurs.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. J'ai des maux de tête ou de ventre quand je suis à l'école.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Je n'aime pas être avec des gens que je ne connais pas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Quand je vois du sang, je me sens étourdi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Je tiens à ce que les choses soient rangées ou en ordre.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. J'ai peur quand je dors ailleurs qu'à la maison.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. J'ai peur que les autres ne n'aient pas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Quand j'ai peur, je me sens comme si j'allais m'évanouir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Je suis mes parents peu importe où ils vont.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Je me sens nerveux avec les gens que je ne connais pas bien.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. J'ai peur d'aller chez le médecin.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Je n'aime pas aller à l'école.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Quand j'ai peur, je me sens comme si j'allais devenir fou.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Je m'inquiète à l'idée de dormir seul.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. J'ai peur d'aller chez le dentiste.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Je m'inquiète de ne pas être aussi bon que les autres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. J'ai peur d'un animal qui n'est pas réellement dangereux.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. J'ai peur quand il y a du tonnerre dans l'air.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 3

IRBMS

Institut Régional du Bien-être,
de la Médecine et du Sport Santé

WWW.PSYCHOLOGIEDUSPORTIF.FR
WWW.IRBMS.COM - NORD-PAS-DE-CALAIS

Rubrique : Echelle d'Evaluation

Echelle d'Estime de Soi de Rosenberg

Par Nathalie Crépin et Florence Delerue

L'estime de soi est définie comme le jugement ou l'évaluation que l'on fait de soi-même, de sa valeur personnelle. De façon plus simple, l'estime de soi peut-être également assimilée à l'affirmation de soi. L'estime de soi est un facteur essentiel dans la performance sportive. (Voir article : « encore une erreur d'arbitrage ou comment maintenir une estime de soi positive... »)

En répondant à ce test, vous pourrez ainsi obtenir une évaluation de votre estime de soi.

Pour chacune des caractéristiques ou descriptions suivantes, indiquez à quel point chacune est vraie pour vous en encerclant le chiffre approprié.

Tout à fait en désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt en accord	Tout à fait en accord
1	2	3	4
1. Je pense que je suis une personne de valeur, au moins égale à n'importe qui d'autre			1-2-3-4
2. Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités.			1-2-3-4
3. Tout bien considéré, je suis porté à me considérer comme un raté			1-2-3-4
4. Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens			1-2-3-4
5. Je sens peu de raisons d'être fier de moi.			1-2-3-4
6. J'ai une attitude positive vis-à-vis moi-même.			1-2-3-4
7. Dans l'ensemble, je suis satisfait de moi.			1-2-3-4
8. J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même			1-2-3-4
9. Parfois je me sens vraiment inutile.			1-2-3-4
10. Il m'arrive de penser que je suis un bon à rien.			1-2-3-4

ID# _____
Date: _____

PedsQL™

Pediatric Quality of Life Inventory

Version 4.0 Short Form (SF15)

TEEN REPORT (ages 13-18)

DIRECTIONS

On the following page is a list of things that might be a problem for you. Please tell us **how much of a problem** each one has been for you during the **past ONE month** by circling:

- 0** if it is **never** a problem
- 1** if it is **almost never** a problem
- 2** if it is **sometimes** a problem
- 3** if it is **often** a problem
- 4** if it is **almost always** a problem

There are no right or wrong answers.
If you do not understand a question, please ask for help.

In the past ONE month, how much of a problem has this been for you ...

ABOUT MY HEALTH AND ACTIVITIES (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. It is hard for me to walk more than one block	0	1	2	3	4
2. It is hard for me to run	0	1	2	3	4
3. It is hard for me to do sports activity or exercise	0	1	2	3	4
4. It is hard for me to lift something heavy	0	1	2	3	4
5. It is hard for me to do chores around the house	0	1	2	3	4

ABOUT MY FEELINGS (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. I feel afraid or scared	0	1	2	3	4
2. I feel sad or blue	0	1	2	3	4
3. I feel angry	0	1	2	3	4
4. I worry about what will happen to me	0	1	2	3	4

HOW I GET ALONG WITH OTHERS (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. I have trouble getting along with other teens	0	1	2	3	4
2. Other teens do not want to be my friend	0	1	2	3	4
3. Other teens tease me	0	1	2	3	4

ABOUT SCHOOL (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. It is hard to pay attention in class	0	1	2	3	4
2. I forget things	0	1	2	3	4
3. I have trouble keeping up with my schoolwork	0	1	2	3	4

AUTEUR(E) : Nom : DELEUME

Prénom : Pascaline

Date de soutenance : 10 Octobre 2023

Titre de la thèse : La Neurostimulation non-invasive trans-auriculaire du Nerf Vague dans l'Énurésie Primaire Monosymptomatique réfractaire : Protocole pour Étude-Pilote, Questionnaire d'étude des connaissances sur la NSV en France et analyse d'un SCED Cas unique « pseudo-expérimental »

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine

DES : Médecine Physique et de Réadaptation

Mots-clés : neurostimulation vagale, nerf vague, énurésie, troubles mictionnels nocturnes, neuro-urologie, pédiatrie, enfant, adolescent

Résumé :

Contexte : L'énurésie dans l'enfance est extrêmement courante. 80% des patients souffrent d'énurésie primaire monosymptomatique (PMNE). L'énurésie peut avoir un fort impact psychologique, son estime de soi et son développement psycho-social. Certaines PMNE sont réfractaires à tout traitement et se poursuivent à l'adolescence voire à l'âge adulte. Il existe un déséquilibre du SNA dans l'énurésie. La NSV (Neurostimulation Vagale) non-invasive par voie trans-auriculaire est un outil thérapeutique récent qui n'a encore jamais été testé dans l'énurésie mais dans d'autres pathologies où il existe un déséquilibre de la balance sympatho-vagale. Les objectifs de ce travail sont de synthétiser la littérature existante sur le rôle du déséquilibre sympatho-vagal dans l'énurésie, proposer un protocole pour une Etude-Pilote testant la NSV dans l'énurésie réfractaire, évaluer la connaissance de la NSV en France et réaliser un test de la NSV en méthode SCED « pseudo-expérimental » en cas unique sur une patiente présentant une énurésie réfractaire à tout traitement.

Méthodes : 1/ Proposition d'un protocole pour Etude-Pilote expérimentale en cas unique SCED en lignes de base multiples à travers 4 sujets, randomisée. L'étude consiste en 3 phases : la première de durée variable d'environ 1 mois constituera la Baseline (évaluation de l'équilibre sympatho-vagal). La deuxième phase sera la phase d'intervention qui consiste en la mise en place d'une séance de NSV quotidienne pendant 6 mois. Une dernière phase de 1 mois sera identique à la première phase.

2/ Case-report en méthode SCED « pseudo-expérimental » Cas Unique d'une patiente de 15 ans présentant une énurésie primaire monosymptomatique réfractaire

Résultats : 1/ Concernant l'Etude-Pilote : amélioration significative de la fréquence des épisodes énurétiques, de la qualité de vie des patients et restauration d'une synergie sympatho-vagale.

2/ Concernant le SCED « pseudo-expérimental » Cas Unique : amélioration significative de la fréquence des épisodes énurétiques et de la qualité de vie de la patiente

Conclusion : Les patients énurétiques en échec des lignes thérapeutiques Gold Standard se retrouvent dans une impasse. La littérature montre qu'il existe un déséquilibre sympatho-vagal chez ces patients. Un effet positif de la NSV non-invasive pourrait être intéressant et optimiser leur prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Vincent TIFFREAU

Assesseurs :

Madame le Docteur Anne BLANCHARD

Madame le Docteur Ania BENNOUR

Madame le Docteur Anne SCHILL

Directrice de thèse : Madame le Docteur Pia WATTINNE