



**HAL**  
open science

## Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression

Suhan Senova, Corentin Rabu, Sami Beaumont, Valériane Michel, Stéphane Palfi, Luc Mallet, Philippe Domenech

► **To cite this version:**

Suhan Senova, Corentin Rabu, Sami Beaumont, Valériane Michel, Stéphane Palfi, et al.. Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression. *La Presse Médicale*, 2019, 48, pp.1507 - 1519. 10.1016/j.lpm.2019.10.019 . hal-03488834

**HAL Id: hal-03488834**

**<https://hal.science/hal-03488834>**

Submitted on 21 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Stimulation du Nerf Vague dans le traitement de la Dépression.

« *Vagus Nerve Stimulation and Depression* »

Suhan Senova<sup>1,2</sup>, Corentin Rabu<sup>3</sup>, Sami Beaumont<sup>3,4</sup>, Valériane Michel, Stéphane Palfi<sup>1,2</sup>, Luc Mallet<sup>1,3,4</sup> et Philippe Domenech<sup>1,3,4\*</sup>

### **Affiliations:**

1. APHP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, DHU PePSY, Service de Neurochirurgie, Créteil, France
2. Equipe INSERM de Thérapies Innovantes en Neurochirurgie Fonctionnelle, IMRB/Université Paris 12, Créteil, France
3. APHP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, DHU PePSY, Pôle de Psychiatrie et d'addictologie, Créteil, France
4. Institut du Cerveau et de la Moelle, CRICM, INSERM UMR\_S975 - CNRS UMR 7225, France

\* Auteur en charge de la correspondance - [philippe.domenech@aphp.fr](mailto:philippe.domenech@aphp.fr)

### **Sources de financement et liens d'intérêts:**

- Philippe Domenech : Avis d'expert non-rémunéré pour LivaNova
- Suhan Senova : Pas de conflit d'intérêt à déclarer.
- Valériane Michel : Pas de conflit d'intérêt à déclarer.
- Sami Beaumont : Pas de conflit d'intérêt à déclarer.
- Corentin Rabu : Pas de conflit d'intérêt à déclarer.
- Luc Mallet : Pas de conflit d'intérêt à déclarer.
- Stéphane Palfi : Pas de conflit d'intérêt à déclarer.

### **Abréviations:**

ECT: électroconvulsivothérapie  
SNV: stimulation du nerf vague  
NTS: noyau du tractus solitaire  
NRD: noyau du raphe dorsal  
LC: locus coeruleus  
EDM: état dépressif majeur  
TMH: traitement médical habituel

**Abstract (222 mots) :**

*Vagus nerve stimulation (VNS) is an old, yet new, option for treatment-resistant depression. Despite several clinical trials over the last 15 years showing a consistent benefit-risk balance of the technic, VNS still struggles to find its place in our therapeutic algorithms. This is especially true in France, where only a few surgeries have been performed nationwide, all in the last year. The reasons behind this lag are manifold; (1) Psychiatrists usually do not consider surgical treatments, even when they are minimally invasive and reversible, (2) Early VNS trials stumbled on methodological difficulties that are common to all invasive neurostimulation technics, and initially failed to provide strong evidence for its efficacy, and (3) VNS requires multidisciplinary teams involving psychiatrists and neurosurgeons that did not exist then. Nevertheless studies of the past twenty years support VNS as a treatment of depression endowed with a unique efficacy profile: a long runner best at maintaining remission in hard-to-stabilize depression, even in the context of ECT withdrawal, and irrespective of whether it is unipolar or bipolar. Thus, VNS potentially addresses the unmet medical needs of some of the most severe and chronic patients with depression. This review aims at introducing VNS as a treatment option for depression, summarizing available evidence for its efficacy and tolerance, and delineating patient profiles that might benefit the most of such treatment.*

**Résumé (314 mots) :**

*La stimulation du nerf vague (SNV) est une option thérapeutique dans le traitement des dépressions résistantes depuis quinze ans qui reste très peu utilisée. Malgré plusieurs études cliniques attestant de son rapport bénéfice-risque favorable et son approbation par la Food Drug Administration dès 2005, la SNV n'a pas encore trouvé sa place dans nos algorithmes de prise en charge des dépressions résistantes. Ceci est particulièrement vrai en France, où seul un nombre restreint d'implantations a eu lieu dans cette indication, et ce essentiellement lors de l'année écoulée ! Les explications possibles à ce retard sont multiples : (1) les psychiatres n'envisagent que rarement le recours aux traitements neurochirurgicaux, même lorsqu'ils sont mini-invasifs et réversibles comme la SNV, (2) les premiers essais cliniques sur la SNV pour le traitement de la dépression résistante se sont heurtés à des difficultés de méthodologie communes à toutes les recherches cliniques impliquant des systèmes de neuromodulation implantés, et ont initialement échoué à fournir des résultats clairs quant à l'efficacité de la technique, (3) la SNV requiert des équipes pluridisciplinaires réunissant des psychiatres et des neurochirurgiens, équipes qui n'existent que depuis peu. Pourtant, les études de ces vingt dernières années attribuent toutes le même profil d'efficacité thérapeutique à la SNV pour le traitement de la dépression résistante : l'effet est cumulatif et se maintient sur le long terme chez des patients pour lesquels il était précédemment difficile d'obtenir une réponse et/ou une rémission prolongée, qu'ils soient unipolaires ou bipolaires. Ainsi la SNV semble offrir une alternative aux patients dépressifs les plus sévères. Cette revue présente la SNV comme une option thérapeutique d'intérêt pour le traitement de la dépression uni ou bipolaire, récurrente et résistante, synthétisant les données de la littérature sur l'efficacité et la tolérance de cette procédure, puis tentant de définir les profils de dépression les plus à même de bénéficier de cette thérapie innovante.*

## Introduction

La dépression est une pathologie fréquente qui touche approximativement 9% de la population mondiale, et qui évolue dans 20 à 30% des cas vers la rechute puis la récurrence (Rush et al., 2003 ; Mrazek et al., 2014 ; Bery et al., 2013). 50 à 60% des patients présentant un épisode dépressif majeur ne répondent pas au premier traitement antidépresseur. Malgré l'optimisation des stratégies de rotation et de combinaison des antidépresseurs, ceux-ci ne permettent d'obtenir une rémission de l'épisode dépressif que dans 50 à 70% des cas (Fava et al., 2003). En effet, 44% des épisodes dépressifs ne sont pas résolus à l'issue de deux traitements antidépresseurs de classe différente et bien conduits, c'est-à-dire administrés à dose suffisante, avec une bonne observance, confirmée par des taux plasmatiques en rapport, et ce durant au moins 6 semaines. On parle alors de dépression résistante car les traitements antidépresseurs suivants ne permettront d'obtenir la rémission que dans 13% de ces cas (Rush et al., 2006). Au final, 20 à 40% des dépressions ne répondent pas aux antidépresseurs (Pagnin et al., 2004), ce qui est particulièrement inquiétant dans la mesure où 6% des patients souffrant de dépression se suicideront (Collins et al., 2011).

L'épisode dépressif traduit parfois une maladie bipolaire, qui est une pathologie psychiatrique chronique caractérisée par l'alternance d'épisodes dépressifs et (hypo)maniaques, ou mixtes, séparés par des périodes euthymiques. Celle-ci concerne 4% de la population. Or, alors que dans la maladie bipolaire la dégradation de la qualité de vie est principalement imputable à la durée nécessaire pour obtenir la rémission des épisodes dépressifs (Zhang et al., 2006), les options thérapeutiques en cas de résistance sont encore plus réduites que pour les dépressions unipolaires (Lisanby et al., 2007). Qu'il s'agisse d'une dépression résistante unipolaire ou bipolaire, cette impasse thérapeutique fait donc de la dépression résistante une maladie chronique, ainsi qu'un véritable challenge thérapeutique. Selon l'OMS, la dépression sera la seconde cause de dépense de santé **et la première cause de**

**handicap** dans le monde à partir de 2020 (Collins et al., 2011). En effet, les coûts directs et indirects liés à la dépression représentent déjà 110 milliards de dollars par an aux Etats-Unis (frais médicaux, absentéisme, perte de productivité, décès précoces) **et 6.2 milliards d'euros de coûts directs pour l'année 2016 en France (Données publiques CNAM, avril 2018, France)**. A elles seules, les dépressions résistantes représentent de 27.3 à 40.1% du coût annuel total de la dépression (Mrazek et al., 2014). Améliorer la prise en charge des dépressions résistantes est donc une cible prioritaire de santé publique (Collins et al., 2011).

Dans cet article, nous présentons la SNV pour le traitement des dépressions résistantes uni et bipolaires, exposons les principales hypothèses physiopathologiques quant à son effet thérapeutique, synthétisons les données cliniques d'efficacité et de tolérance présentes dans la littérature de ces vingt dernières années, et proposons comme sous-populations cibles prioritaires les patients dépressifs difficiles à stabiliser, en soulignant l'intérêt de la SNV en relai de l'électroconvulsivothérapie (ECT), ainsi que les patients bipolaires évoluant sur un mode dysthymique. Finalement, nous discutons les freins actuels à l'essor de cette technique pour mieux comprendre les actions à entreprendre afin de rendre cette thérapie prometteuse plus facile d'accès.

### **1) Stimulation du nerf vague : Aspects techniques et stratégie de réglage**

La stimulation du nerf vague consiste en l'implantation d'un stimulateur sous la clavicule qui est connecté à une électrode entourant le nerf vague gauche (Fig. 1A). Le nerf vague gauche est préféré car il expose à moins d'effets indésirables cardiaques, une majorité de fibres afférentes cardiaques provenant du nerf vague droit (Shah et al., 2014). L'intervention est réalisée par le neurochirurgien sous anesthésie générale, sous couvert d'antibiothérapie, et dure environ une heure. Deux incisions sont réalisées à gauche : une de 3 cm de long en regard du muscle sterno-cléidomastoidien (C3-C6) afin d'implanter une électrode souple et

hélicoidale qui s'enroule autour du nerf vague, l'autre en région pectorale pour implanter le stimulateur dans une poche sous-cutanée de 5 cm<sup>2</sup>. L'électrode et le stimulateur sont reliés par un câble qui est tunnélisé sous la peau (Fig. 1A). Par la suite, le psychiatre peut allumer ou éteindre le stimulateur et ajuster les paramètres de stimulation de manière non invasive grâce à un système téléométrique relié à un assistant numérique personnel. La dose électrique délivrée par le stimulateur du nerf vague dépend de quatre paramètres principaux (Fig. 1B-C) : (1) l'intensité du courant (en mA), (2) la largeur d'impulsion (en microsecondes), (3) la fréquence d'impulsion (en Hz) et (4) le cycle de stimulation (durée de simulation et intervalle jusqu'à la prochaine stimulation).

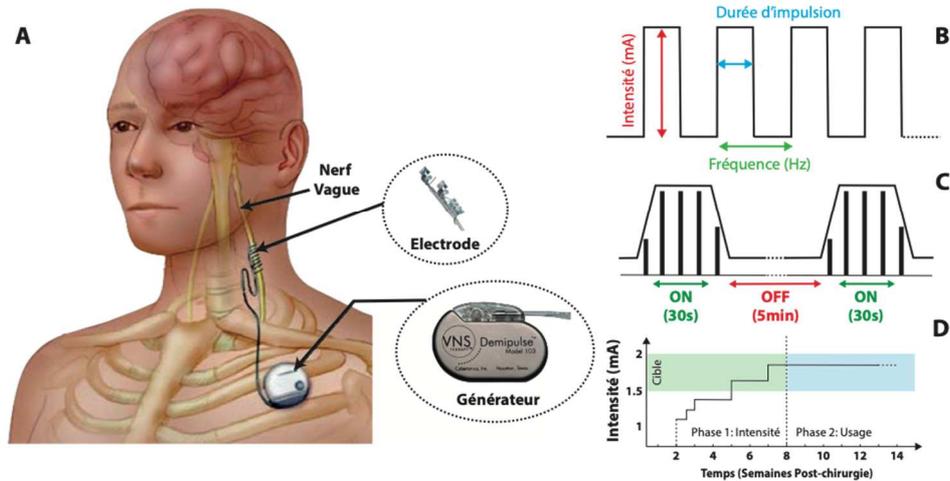
Le circuit type d'un patient présentant un trouble dépressif uni ou bipolaire résistant débute dans une consultation hospitalo-universitaire spécialisée dans les troubles de l'humeur, après qu'une dépression secondaire à une pathologie organique ait été éliminée, et que l'évolution de la maladie, les thérapeutiques précédemment mises en place aient été documentées systématiquement (bien conduites ; raisons de leur échec), éventuellement suite à une hospitalisation de bilan. La possibilité de proposer une SNV est alors discutée avec le patient et un document d'information lui est remis après s'être assuré de l'acceptabilité du traitement envisagé. Le psychiatre adresse ensuite le patient à une consultation neurochirurgicale, afin d'éliminer de potentielles contre-indications. L'indication de SNV est ensuite validée à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, incluant les neurochirurgiens, les psychiatres, les psychologues et neuropsychologues participant à la prise en charge. En l'absence d'AMM, la prescription dépend actuellement de l'établissement d'un contrat de bon usage ou d'une indication compassionnelle. Dans ces deux cas, il est de bonne pratique de justifier la décision multidisciplinaire par écrit dans le dossier médical le choix de la SNV, en précisant le rapport bénéfice-risque, la littérature sur laquelle son évaluation se base. C'est à cette étape qu'une consultation visant à recueillir le consentement éclairé du

patient est organisée. Celui-ci peut être contresigné par la personne de confiance du patient s'il y a des troubles cognitifs (ex : effets indésirables des ECT). Une fois le consentement recueilli, une consultation anesthésique est organisée et une date est proposée pour la chirurgie : celle-ci se fait à l'occasion d'une hospitalisation courte en neurochirurgie (une à deux nuits).

L'allumage du stimulateur se fait habituellement deux semaines après l'implantation, et après contrôle par le neurochirurgien de la qualité de la cicatrisation (Fig. 1D). En effet, lors du réglage du stimulateur, des paresthésies et/ou contractions musculaires en regard de l'électrode peuvent survenir et inciter le patient à manipuler la cicatrice, ce qui augmente le risque infectieux si la cicatrisation n'est pas suffisamment avancée. De plus, nous recommandons également de faire cet allumage initial du stimulateur à l'occasion d'une hospitalisation de semaine (ce n'est pas le cas dans les pays anglo-saxons). En effet, les patients bipolaires peuvent présenter des épisodes courts d'élation de l'humeur (quelques heures), spontanément résolutifs sans ajustement des traitements médicaux, ni ajustement des paramètres de SNV (9/25 patients dans Nierenberg et al., 2008). Par ailleurs, il existe un risque théorique (mais exceptionnellement observé) de trouble du rythme cardiaque à l'allumage de la SNV (Zhang et al., 2011). Les réglages utilisés en première intention sont standardisés et dérivés des paramètres habituellement utilisés pour le traitement des épilepsies : une intensité comprise entre 1.5 et 2 mA, une largeur d'impulsion de 250  $\mu$ s, une fréquence de stimulation de 20 à 30 Hz, et un cycle de stimulation de 30 s (ON) toutes les 5 min (OFF). En utilisant des paramètres de stimulation standard, la durée de vie prévue d'un stimulateur est de 5 à 10 ans (Matthews et al., 2003).

Durant la semaine d'allumage initial (Figure 1D), l'intensité est augmentée chaque jour par palier de 0.25 mA jusqu'au déclenchement d'effets secondaires stimulo-induits : contracture, paresthésie, nausée, altération du timbre de la voix, dyspnée ... Une tolérance se

met rapidement en place qui permet d'augmenter l'intensité de stimulation d'un jour sur l'autre jusqu'à atteindre l'intensité cible entre 1.5 et 2 mA. Si celle-ci n'est pas atteinte à l'issue de la semaine initiale de réglage, des consultations mensuelles dans les 6 premiers mois permettent de poursuivre cette augmentation d'intensité de stimulation plus progressivement (Phase 1, Figure 1D). A cette étape, les principales stratégies pour limiter les effets indésirables sont la réduction de la fréquence de 30 à 20Hz, la réduction de la largeur d'impulsion de 500 à 250µs, et enfin la réduction de l'intensité du courant par palier de 0.25mA (Christmas 2013). Dans un deuxième temps (Phase 2, Figure 1D) et en l'absence d'effet thérapeutique, surtout si l'intensité cible n'a pu être atteinte sans induire des effets indésirables, l'augmentation progressive par palier de 3 mois du cycle d'usage permet de poursuivre l'intensification de la stimulation (ratio ON/OFF, Figure 1C). Celle-ci ne doit pas être plus rapide car une augmentation de ce ratio trop rapide peut léser le nerf. Globalement, cette optimisation des paramètres de SNV a pour but de maximiser son efficacité, en évitant l'apparition d'effets secondaires induits par la stimulation. Une fois les paramètres cibles atteints ou la réponse thérapeutique obtenue, un suivi annuel en consultation externe est mis en place afin de contrôler le niveau de la batterie du système, afin d'anticiper le remplacement du système, ainsi que vérifier l'impédance de l'électrode. Le système de SNV de LivaNova® est actuellement le seul sur le marché à disposer du marquage CE dans l'indication dépression résistante. Sa durée de vie est comprise entre 6 et 8 ans. Pour conclure, il est important de rappeler que ce suivi ambulatoire n'a pas pour but de se substituer au suivi habituel auprès du psychiatre de proximité lorsque celui-ci existe.



**Figure 1 : Stimulation du nerf vague.** (A) Le système de neurostimulation comprend un générateur d'impulsions électriques implanté en position sous-claviculaire (Modèle Demi-Pulse, Liva Nova<sup>®</sup>). Celui-ci est connecté à une électrode ancrée à la branche gauche du nerf vague qui délivre la stimulation électrique. (B) Illustration des paramètres de stimulation pouvant être ajustés. (C) La SNV est appliquée de manière intermittente, alternant des périodes ON (en vert) et des périodes OFF (en rouge). Le ratio ON/OFF peut-être ajusté afin d'optimiser l'effet thérapeutique en augmentant progressivement la durée relative de stimulation. (D) Stratégie standard de réglage de la SNV. Le stimulateur est allumé 2 semaines après l'implantation (phase 1), et l'intensité de stimulation est rapidement augmentée durant la première semaine, puis une fois par mois, jusqu'à tolérance afin d'atteindre progressivement la fenêtre thérapeutique (1.5-2 mA). Puis, en l'absence d'effet thérapeutique, le ratio ON/OFF peut-être progressivement augmenté par palier de 2-3 mois (phase d'usage).

## 2) Physiopathologie de l'effet antidépresseur de la SNV

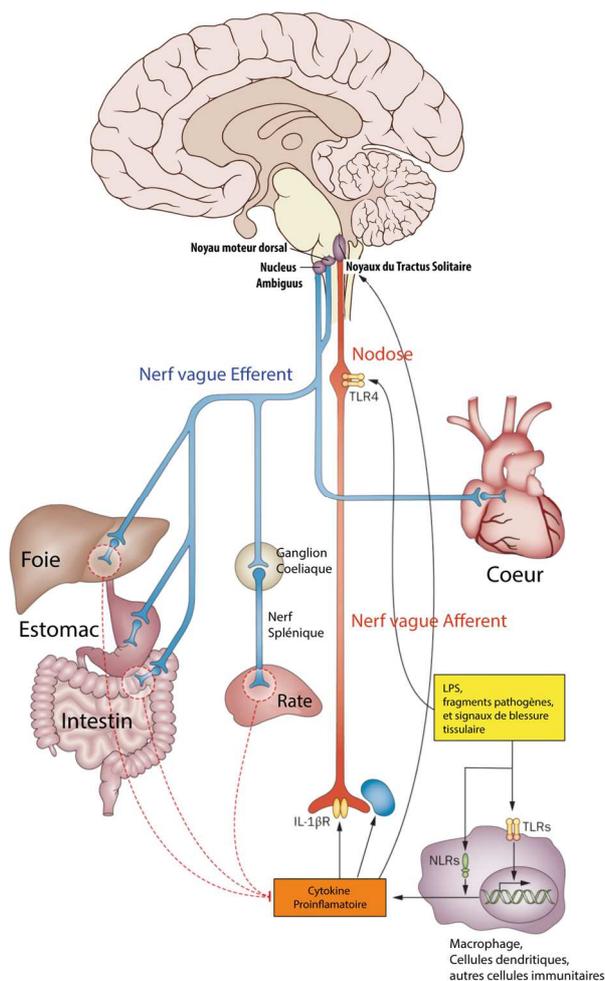
Le nerf vague est le plus long des nerfs crâniens. Il prend son origine dans la moelle épinière allongée, entre les pyramides médullaires et le pédoncule cérébelleux inférieur, et émerge au niveau du sillon postérolatéral du bulbe. Il est considéré classiquement comme un efférent parasympathique, régulant notamment la fréquence cardiaque ou la fonction digestive (Figure 2). Pourtant, depuis 1938 on sait que 80% des fibres constituant le nerf vague sont afférentes, et que la stimulation de ce nerf modifie l'électroencéphalogramme (EEG) (Groves & Brown, 2005). C'est donc son effet antiépileptique qui a initialement été mis en avant, aboutissant aux premiers traitements d'épilepsie partielle pharmaco-résistante chez l'homme en 1990 (Penry & Dean 1990). Comme souvent en médecine, la découverte de l'effet antidépresseur de la SNV a été fortuite. En effet, c'est lors des premiers grands essais cliniques évaluant l'effet anti-épileptique qu'une amélioration de l'humeur chez des patients

épileptiques implantés a été constatée, indépendamment de ce dernier (Elger et al., 2000), ouvrant ainsi la voie à une première étude ouverte chez 30 patients souffrant de dépression résistante, uni ou bipolaire, sans épilepsie associée 10 ans plus tard (Rush et al, 2000). Plusieurs mécanismes d'action, qui ne sont pas mutuellement exclusifs, sont actuellement discutés et pourraient contribuer à l'effet thérapeutique de la SNV dans la dépression résistante.

### ***L'hypothèse monoaminergique : la mieux documentée***

Les fibres afférentes du nerf vague gauche, portant des informations sensorielles vers le complexe vagal dorsal, se divisent dans la moelle épinière allongée et se terminent dans le noyau du tractus solitaire (NTS) (Groves & Brown 2005). Le NTS projette lui-même sur le noyau raphé dorsal (NRD), contenant principalement des neurones sérotoninergiques, et sur le locus coeruleus (LC), contenant principalement des neurones noradrénergiques. Ces neurones monoaminergiques projettent eux-mêmes vers des régions corticales et sous-corticales associées à la régulation de l'humeur (Grimonprez et al., 2015). Chez le rongeur, la SNV entraîne à court terme une augmentation de l'activité neurale dans de multiples structures cérébrales impliquées dans la dépression ; hypothalamus latéral, noyau paraventriculaire, hippocampe, et cortex préfrontal, ainsi que dans les noyaux sérotoninergique et noradrénergique du tronc cérébral (NRD et LC) (Furmaga A. et al., 2011 ; Shah et al., 2014). Cette augmentation de l'activité neurale est confirmée par l'analyse immunohistochimique de cerveaux de rats. En effet, celle-ci met en évidence un nombre plus élevé de cellules positives cFosB dans le NRD chez des rats traités par SNV que chez des rats traités par antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine (Shah et al., 2014; Furmaga et al., 2011; Dorr et al., 2006; Naritoku et al., 1995). La mesure des concentrations de neurotransmetteurs par microdialyse dans le cortex préfrontal médian, l'amygdale et l'hippocampe confirment

l'augmentation des concentrations de noradrénaline induite par la SNV. Finalement, le test de nage forcée, un modèle rongeur classique de dépression, permet de mettre en évidence l'abolition par la lésion des noyaux sérotoninergiques de l'effet antidépresseur de la SNV, établissant un lien direct et causal entre monoamine et l'effet antidépresseur de la SNV (Krahl et al., 2004). L'effet antidépresseur de la SNV semble dépendre d'un mécanisme distinct de celui des antidépresseurs inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine (Debonnel et al., 2004 ; Grimonprez et al., 2015). En effet, contrairement à la SNV qui augmente d'emblée l'activité des neurones monoaminergiques, les antidépresseurs inhibent initialement l'activité neurale des noyaux monoaminergiques sérotoninergiques et noradrénergiques, par le truchement d'autorécepteurs inhibiteurs présents au niveau des corps cellulaires des neurones monoaminergiques. Ce n'est que dans un second temps que la diminution de l'expression de ces autorécepteurs inhibiteurs permet une normalisation de l'activité des neurones monoaminergiques. Cette différence pourrait expliquer l'effet thérapeutique de la SNV sur des dépressions ayant démontré leur résistance aux antidépresseurs. Cette hypothèse est cohérente avec l'observation chez 21 patients souffrant de dépression résistante d'une augmentation significative après 10 semaines de SNV de la concentration d'acide homovanillique dans le liquide céphalo-rachidien, reflet de l'activité dopaminergique (Nemeroff et al., 2006). Finalement, la mise en évidence par plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle de modifications de l'activité dans plusieurs régions corticales préfrontales sous l'effet d'une SNV chronique démontre l'impact cortical de l'augmentation d'activité monoaminergique induit par cette technique (Zobel et al., 2005; George et al., 2005; Grimonprez et al., 2015).



**Figure 2: Anatomie du réflexe inflammatoire, Le nerf vague en tant qu'interface entre le cerveau et les viscères.** Le nerf vague, qui prend naissance dans la moelle épinière allongée (Noyau moteur dorsal et noyau ambiguus), est composé de 80% de fibres efférentes à destination du cœur, du foie, de l'estomac, de l'intestin ou de la rate (via le ganglion cœliaque), ainsi que de 20% de fibres afférentes, dont les corps cellulaires sont localisés au niveau d'un ganglion appelé *nodose*, et qui projettent sur le noyau du tractus solitaire. Les marqueurs inflammatoires, tels que les cytokines, sont produites par les cellules immunitaires, telles que les macrophages, sous le contrôle d'une interface neuro-inflammatoire à acétylcholine reflétant le tonus du nerf vague efférent. Les fibres afférentes du nerf vague détectent ces marqueurs, implémentant ainsi un rétrocontrôle (adaptée à partir de Pavlov *et al.*, 2012).

### ***L'hypothèse inflammatoire est plus récente, mais prometteuse***

L'origine inflammatoire de certaines dépressions résistantes est une hypothèse récente et prometteuse, actuellement très discutée (Das et al., 2007; Dantzer et al., 2008). Celle-ci a été introduite par analogie avec l'induction de « *sickness behavior* », comportementalement proche de la dépression, par l'augmentation provoquée des marqueurs inflammatoires dont IL-1 et TNF $\alpha$ . Ces observations trouvent un parallèle clinique avec la prévalence élevée des états dépressifs majeurs (EDM) chez les patients atteints de maladies inflammatoires

chroniques, et la fréquence des EDM iatrogènes sous traitement par  $TNF_{\alpha}$ . Dans ce contexte, il a été proposé qu'une inflammation chronique à bas niveau pourrait être impliquée dans la physiopathologie et la résistance de certains EDM. En effet, les patients atteints de dépression résistante présenteraient plus fréquemment un profil biologique indicateur d'inflammation chronique à bas niveau que les patients répondeurs aux traitements antidépresseurs (Miller et al., 2009).

L'inflammation est un processus qui se retrouve à la confluence de multiples processus clefs pour la dépression : altération de la transmission glutamatergique, stress oxydatif et excitotoxicité, diminution des processus neurotrophiques et perte de cellules gliales. Ainsi, l'augmentation du  $TNF_{\alpha}$  inhibe la voie métabolique cérébrale de l'acide kynurénique en modulant l'indolase, une de ses enzymes clef, et aboutit à une augmentation de l'inhibition exercée sur les récepteurs NMDA glutamatergiques (Dantzer et al., 2008). De même, les cytokines pro-inflammatoires activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui est suractivé chez les patients déprimés (O'Keane et al., 2005). Cette suractivation aboutirait à une élévation des taux de cortisol, qui elle-même majorerait l'inflammation systémique via la sécrétion de  $TNF_{\alpha}$  par les macrophages. Il est intéressant de noter que de nombreux facteurs de stress psycho-sociaux à même de précipiter des EDM aboutissent également à une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Le rôle clef du nerf vague dans l'ajustement systémique des taux de  $TNF_{\alpha}$  macrophagique, via le réflexe neuro-inflammatoire cholinergique, pourrait donc expliquer son efficacité particulière dans les dépressions résistantes. En effet, le rameau splénique du nerf vague projette sur le ganglion splénique qui, lui-même, contrôle le niveau de noradrénaline splénique (Figure 2). En aval, le niveau de noradrénaline splénique contrôle la synthèse d'acétylcholine par les lymphocytes T spléniques qui finalement contrôle la synthèse de  $TNF_{\alpha}$  systémique par les macrophages (Pavlov et al., 2012). Ainsi l'augmentation du tonus vagal

inhibe directement la production de  $TNF_{\alpha}$  systémique par les macrophages constituant ainsi une interface neuro-inflammatoire complète. Il est intéressant de rappeler que le nerf vague comprend également des fibres afférentes implémentant une boucle de rétrocontrôle du réflexe neuro-inflammatoire cholinergique, et dont l'activation amplifie l'inflammation et active l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette activation peut dépendre des récepteurs à interleukines ou aux lipopolysaccharides bactériens présents sur les neurones constitutifs des afférences du nerf vague (Pavlov et al, 2012), ou être dûe à la stimulation électrique directe par le SNV. Chez le rongeur, la SNV aboutit à une diminution modérée et inconstante du  $TNF_{\alpha}$  systémique. En revanche, une SNV directionnelle incorporant un blocage du nerf vague afférent par stimulation électrique haute fréquence et permettant d'activer sélectivement les fibres efférentes du nerf vague permet d'obtenir une réduction importante et robuste du  $TNF_{\alpha}$  systémique (Patel et al., 2017). En pratique clinique, il semblerait que la SNV (sans bloc directionnel) permette d'obtenir un effet anti-inflammatoire. Ce point est particulièrement bien illustré par la publication d'essais pilotes récents évaluant l'intérêt thérapeutique de la SNV dans le traitement des maladies inflammatoires du tube digestif et la polyarthrite rhumatoïde (Koopman et al., 2016). Par exemple, Bonaz et al (2016) ont rapporté la rémission de 5 patients atteints de maladie de Crohn après 6 mois de SNV associée à la normalisation de leur tonus vagal (sur 7 traités). De même, une étude pilote incluant 11 patients atteints de dépression résistante présentant une suractivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (taux d'ACTH accrus après stimulation à la CRH par rapport à un groupe contrôle) rapportait une normalisation de cette réponse ACTH/CRH après 3 mois de traitement par SNV (O'Keane et al., 2005).

***Effet neurotrophique de la SNV : cause ou conséquence ?***

La plasticité et le remodelage synaptique dans l'hippocampe et le cortex préfrontal sont souvent associés à l'efficacité thérapeutique des traitements antidépresseurs. La SNV augmente chez l'animal à court terme la neurogénèse dans le gyrus dentelé de l'hippocampe, sans affecter la survie des cellules progénitrices (Biggio et al., 2009). A long terme, la SNV a été associée à un plus grand nombre de nouveaux neurones dans l'hippocampe de rats bulbectomisés, un modèle de dépression chez le rongeur (Gebhardt et al., 2013). A long terme également, la SNV induit des augmentations durables du nombre de cellules positives au BDNF et au BFGF, facteurs neurotrophiques et de croissance, tant au niveau de l'hippocampe que du cortex cérébral (Follesa et al., 2007).

### 3) **Efficacité et tolérance de la SNV**

L'efficacité de la SNV dans la dépression résistante a été mise en évidence par de nombreuses études depuis les années 2000 (Aaronson et al., 2013; Muller et al., 2013; Conway et al., 2012, 2013; Cristancho et al., 2011; Bajbouj et al., 2010; Nierenberg et al., 2008; Schlaepfer et al., 2008; Rush et al., 2005a, 2005b, 2000; Nahas et al., 2005; George et al., 2005; Marangell et al., 2002; Sackeim et al., 2001). Un seul essai randomisé contrôlé en double aveugle comparant la SNV avec le traitement médical habituel (TMH) a été mené, mais sur une durée – bien trop courte - de 10 semaines (Rush 2005b). Celui-ci n'a pas conclu à la supériorité de la SNV associé au TMH versus le TMH seul. Depuis, toutes les autres études, ouvertes et méta-analyses, ont produit des résultats convergents qui soulignent la nécessité d'envisager les résultats de la SNV sur des durées d'au moins un an. La SNV a en effet démontré une amélioration progressivement croissante des symptômes dépressifs avec un bénéfice significatif après 6 à 12 mois de traitement, soutenu jusqu'à 2 ans au moins. Globalement, ces études ont rapporté des taux de réponse de 30 à 40% et des taux de rémission (définie par un score < 10 sur HDRS28, < 10 sur l'échelle Montgomery-Asberg

d'évaluation de la dépression MADRS, et < 14 sur Depressive Symptomatology Self-Report IDS-SR30) de 15 à 17% après 3 à 24 mois de traitement.

L'étude la plus importante à ce jour, tant en nombre de sujets qu'en durée d'observation, a été publiée en 2017 (Aaronson et al., 2017) (Tableau 1). Il s'agit d'une étude de registre portant sur 795 patients sur 61 sites aux Etats-Unis, durant 5 ans, comparant l'adjonction de la SNV au TMH par rapport au TMH seul. Les patients avaient plus de 18 ans, souffraient de dépression depuis plus de 2 ans ou avaient connu au moins 3 épisodes dépressifs caractérisés, et l'épisode dépressif actuel n'avaient pas répondu à au moins 4 traitements antidépresseurs bien conduits (incluant pharmacothérapie, psychothérapie et ECT). La réponse au traitement était définie comme une réduction de plus de 50% du score à la MADRS à l'inclusion, et la rémission comme un score inférieur à 9 à la MADRS. L'article rapporte, chez ces patients résistants, un taux de réponse cumulée sur 5 ans de 67,6% avec la SNV, contre 40,9% sans ( $p= 0.001$ ), et un taux de première rémission à 5 ans de 43.3% avec SNV contre 25.6% sans ( $p <0.001$ ). En outre, la durée de rémission était deux fois plus importante dans le groupe traité par SNV (40 mois contre 19,  $p=0.0065$ ). Enfin, les auteurs retrouvaient un taux plus faible d'idées suicidaires, de suicides et de mortalité dans le groupe traité par SNV. Il est intéressant de noter que l'efficacité du traitement par SNV ne différait pas entre les patients bipolaires et unipolaires, et qu'il permettait d'améliorer la réponse thérapeutique quelques soient les antécédents de réponse aux ECT (répondeurs : 71.3% dans le groupe traité par SNV contre 56.9%,  $p=0.006$ , non répondeurs : 59.6% contre 34.1,  $p < 0.001$ ), bien qu'un antécédent de réponse aux ECT soit un facteur de bon pronostic. **De plus, l'efficacité de la SNV chez les patients unipolaires et bipolaires restait comparable, même lorsque le critère clinique d'efficacité était modifié pour prendre en compte les épisodes maniaques, suggérant que la SNV pourrait avoir un effet thymorégulateur, plutôt qu'un simple effet antidépresseur (Nierenberg et al., 2008).**

Dans les études précédentes, l'effet antidépresseur de la SNV apparaissait progressivement sur 6 à 12 mois (environ un tiers de répondeurs à 12 mois (Rush et al., 2005), cohorte européenne (Schlaepfer 2008) et protocole DUNDEE (Christmas et al., 2013). La stabilité de l'effet antidépresseur avait déjà été identifiée : Sackeim et al. (2007) avaient montré chez 235 patients que 63,3% et 76,7% des répondeurs à 3 mois avaient une réponse maintenue à 12 et 24 mois respectivement, et 65,0% des répondeurs à 12 mois avaient une réponse maintenue à 24 mois. De plus, une méta-analyse (Olin et al., 2013) avait également montré que les taux de rémission à 12, 24, 48 et 96 semaines étaient respectivement, de 3%, 5%, 10% et 14% avec la SNV contre 1%, 1%, 2% et 4%, sans SNV. Le taux de rémission après les 5 ans de suivi dans l'étude de registre est encore plus élevé (43,3%), plaidant en faveur d'un effet progressif et à long terme de la SNV. Finalement, la réanalyse de ces études comparant le profil d'efficacité et de tolérance entre patients unipolaires et bipolaires concluait déjà en 2008 à une absence de différence entre ces deux groupes (en dehors des élévations thymiques transitoires un à trois après l'allumage initial du stimulateur, Nierenberg et al, 2008).

L'ensemble de ces études attribuent donc toutes le même profil d'efficacité thérapeutique à la SNV dans la dépression résistante : un effet antidépresseur cumulatif, non-incisif, qui se maintient sur le long terme chez des patients pour lesquels il était précédemment difficile d'obtenir une réponse et/ou une rémission prolongée, qu'ils soient unipolaires ou bipolaires.

--- Tableau 1 ---

La SNV est globalement bien tolérée et acceptée par les patients en bénéficiant. Ainsi, la plupart des études rapportent l'absence de demande de retrait de matériel pour cause d'effet indésirable. Cela est probablement dû à la nature réversible des effets secondaires induits par

la stimulation électrique du nerf vague, pour lesquels il suffit de diminuer l'intensité pour qu'ils disparaissent, et à la diminution progressive des événements indésirables jusqu'à 24 mois de traitement malgré l'augmentation progressive des intensités (Berry et al., 2013 ; Rush et al., 2005). Les risques directement liés à l'intervention neurochirurgicale sont liés à l'anesthésie générale, à un hématome sur le site opératoire (2%), ou à la mauvaise cicatrisation avec infection du site opératoire (3%) (Giordano et al., 2017).

Dans la méta-analyse de Martin et al. (2012), les effets indésirables induits par la stimulation rapportés avec la plus grande fréquence 12 mois après stimulation du nerf vague étaient les altérations du timbre de la voix (23% [6.7-55]), une dyspnée (15% [11-20]), une gêne/douleur/contracture en regard de l'électrode (13% [9.5-17]), des nausées et une dysphagie (6.4 [3.3-12.3]). Le tableau 2 reproduit l'intégralité des données sur la tolérance de la SNV issues de cette méta-analyse. Berry et al (2013) proposent une analyse de la tolérance de la SNV qui recoupe en grand partie les patients du registre de 2017 (Aaronson et al., 2017), dans ce groupe de patient traités pour dépression résistante, les auteurs retrouvent à 2 ans une altération de la voix chez 52% des patients, une dyspnée (20.6%), des douleurs cervicales (16%), une toux accrue ( 13.7%), des douleurs locales (11.9%), des paresthésies (11.3%), une dysphagie (9.3%) ou une hypertonie (9%). Il est important de noter que la fréquence des effets secondaires rapportés dans la littérature reflète des stratégies de réglage mises en place pour traiter des patients épileptiques, pour qui le contrôle rapide des crises est une priorité, ce qui n'est pas le cas dans les troubles de l'humeur, invitant à identifier d'autres stratégies de réglage mettant plus l'accent sur la tolérance. De plus, il existe une importante variabilité en termes de sévérité : les altérations du timbre de la voix, dues aux modifications du tonus des cordes vocales en phase ON, n'entraînent pas toutes une gêne sociale significative. Lorsqu'ils surviennent, le caractère entièrement réversible et rapidement contrôlable des effets indésirables induits par la SNV facilite leur acceptation par les patients souffrant de troubles

de l'humeur, d'autant que leur qualité de vie est massivement altérée par une dépression souvent prolongée, sévère et résistante. Les alternatives thérapeutiques à la SNV à ce niveau de résistance de la dépression présentent des tolérances comparables, puisque l'adjonction d'une nouvelle ligne de traitement antidépresseur sérotoninergique n'est pas tolérée dans 36% des cas et les antidépresseurs tricyclique ou IMAO potentiellement plus efficace sont moins bien tolérés (Rush et al., 2006). De même, les ECT restent malgré l'optimisation des procédures à l'origine de troubles mnésiques fréquent, principalement antérograde, et réversible à l'arrêt du traitement.

Finalement, la SNV peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, en particulier à l'allumage initial du stimulateur tout comme l'ECT (Y. Zhang & Mazgalev et al., 2011). **Ce risque est prévenu par la réalisation de tests d'allumage au bloc opératoire sous contrôle de l'anesthésiste-réanimateur.** En revanche, aucun changement significatif de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, du rythme respiratoire ou du poids n'a pu être noté (Bajbouj et al., 2010). Finalement, la SNV ne semble pas avoir d'effets délétères sur le plan neuro-cognitif et pourrait même avoir des effets positifs dans certaines tâches avec une composante mnésique importante (Christmas et al., 2013). Toutefois les données actuelles ne permettent pas de déterminer si cette amélioration est un effet direct de la SNV ou indirect via son effet antidépresseur.

**Globalement, la dépression a un impact majeur sur la qualité de vie, le fonctionnement socioprofessionnel, et la consommation de soins. Selon l'OMS, la dépression sera la seconde cause de dépense de santé dans le monde à partir de 2020. A elles seules, les dépressions résistantes représentent de 27.3 à 40.1% du coût annuel total de la dépression (Mrazek et al., 2014) (frais médicaux, absentéisme, perte de productivité, décès précoces). De plus, la dégradation de la qualité de vie des patients souffrant de maladie bipolaire est principalement imputable à la durée nécessaire pour obtenir la rémission des épisodes dépressifs (Zhang et**

al., 2006). L'adjonction de la SNV au traitement médical optimal se traduit par une amélioration significative et durable de leur qualité de vie (Conway et al., 2018 ; TrottierDuclos et al, 2018). De manière intéressante, dans la réanalyse des données du registre prospectif (Aaronson et al, 2018 ; Conway et al., 2018), cette amélioration de qualité de vie était significative chez de nombreux patients pourtant considérés comme étant non-répondeurs selon les critères cliniques habituels de réponse (diminution de 50% de la sévérité des symptômes de dépression mesurés par la MADRS par rapport à l'inclusion). Ainsi, il fallait abaisser ce critère habituel à 38% (au lieu de 50%) pour capturer l'ensemble des patients pour lesquels la SNV s'était suivi d'une amélioration significative de leur qualité de vie (Conway R et al., 2018). Finalement, plusieurs études médico-économiques nord-américaines montrent que cette amélioration de qualité de vie se traduit bien par une réduction -potentiellement très importante : 20 à 40.000\$ à 8 ans et par patient- des cout direct et indirect liés à la dépression résistante chez les patients bénéficiant de SNV en plus d'un traitement médical optimisé (Cohen et al, 2008 ; Feldman et al, 2013). En effet, les coûts directs de prise en charge des patients traités par SNV sont en moyenne du même ordre de grandeur que ceux des patients répondeurs au traitement médical de leur dépression (8749\$ vs 7663-8960\$) (Feldman et al, 2013). Cette diminution semble en partie explicable par le surcroît d'amélioration de la qualité de vie des patients bénéficiant de SNV en plus d'un traitement médical optimisé (Johnston et al, 2019).

Les guidelines internationales récentes mentionnant la SNV (ce n'est par exemple pas le cas des guidelines NICE qui datent de 2009) la propose toujours *en sus* d'un traitement médical optimisé, incluant médicaments psychotropes, psychothérapie, et neurostimulation non-invasive (ECT, rTMS). Ainsi, les guidelines de la société américaine de psychiatrie (APA ; 3<sup>e</sup> édition–2010 ; confirmée en 2015) suggèrent de proposer la SNV aux patients ayant résistés à 4 traitements bien conduits, et pour qui il est possible d'attendre plusieurs

mois que l'effet thérapeutique de la SNV se manifeste (niveau III). Ces guidelines mentionnent également l'intérêt potentiel de la SNV dans le traitement de maintenance prophylactique (i.e la stabilisation) de ces dépressions très résistantes (niveau III), et l'absence d'intérêt de la VNS lorsqu'un effet thérapeutique rapide est recherché. Plus récemment, les guidelines Canadiennes (CANMAT, Milev RV *et al*, 2016) ont renforcé ces recommandations en élevant le niveau de preuve de la SNV dans le traitement de maintenance des dépressions résistantes pour ces mêmes profils de patients (niveau II). En revanche, ces guidelines ne font aucunes recommandations quant à la place relative de la SNV par rapport aux ECT, à la rTMS, ou aux antidépresseurs IMAO. Les guidelines de la société américaine de psychiatrie rappellent néanmoins que les ECT sont le traitement de référence des dépressions résistantes, et que tout projet thérapeutique devrait donc être argumenté en tentant compte de la balance bénéfice-risque relative à ce traitement de référence (APA ; 3<sup>e</sup> édition–2010 ; confirmée en 2015).

#### **4) Perspectives : Ciblage de sous-populations spécifiques et freins au développement de la technique**

Prise dans son ensemble, la littérature suggère un rapport bénéfice-risque favorable à la SNV dans le traitement des dépressions résistantes uni ou bipolaires, en addition de la prise en charge médicale et psychologique habituelle. La technique est mini-invasive, réversible et permet une gestion simple et flexible des effets secondaires éventuellement induits par la stimulation. Le profil d'efficacité et de tolérance de la SNV est constant au travers des études. L'effet antidépresseur de la SNV est progressif et cumulatif, ne se manifestant qu'entre 6 et 12 mois de traitement, et nécessitant au moins 2 ans pour pouvoir être entièrement évalué. De plus, la SNV semble efficace chez des patients souffrant de dépression uni ou bipolaire très résistante (en moyenne ; 26 ans d'évolution, 7 traitements antidépresseur bien conduit

incluant des ECT, 3.4 hospitalisations et 1.3 tentatives de suicide vie entière) puisqu'après 5 ans de prise en charge, approximativement 70% des patients ayant bénéficié de SNV avaient répondu *versus* 40% sans SNV (Berry et al., 2013 ; Aaronson et al, 2017). Finalement, cet effet antidépresseur semble être suffisamment durable pour stabiliser les dépressions uni et bipolaires en prolongeant les périodes de rémission et en diminuant leur fréquence de récurrence (Aaronson et al, 2017).

Une place de choix pour la SNV semble donc être celle d'un traitement curatif et prophylactique en relai d'un autre traitement antidépresseur plus incisif, tel que les ECT ou la kétamine lorsque l'EDM est résistant (4-6 lignes de traitement), lorsque la réponse thérapeutique est partielle ou lorsque l'historique suggère que le trouble de l'humeur est difficile à stabiliser car très récurrent. Il est important de noter ici qu'une réponse, même partielle, aux ECT est un facteur pronostic de bonne réponse à la SNV, mais que tous les patients, y compris ceux résistant à une cure bien conduite vont bénéficier de l'adjonction de la SNV au décours de la cure (Aaronson et al, 2017). Il y a actuellement peu de données disponibles concernant l'usage concomitant de la SNV et des ECT, mais des séries de cas suggèrent que cet usage est sûr à condition d'utiliser le système d'interruption magnétique des stimulateurs durant la séance d'ECT (Baweja et al., 2013). De plus, ces données, bien que limitées, ne suggèrent pas d'élévation progressive des seuils de déclenchement des crises par l'ECT malgré l'effet antiépileptique avéré de la SNV. **Inversement, un cas clinique rapporte la mise en rémission d'un patient présentant un trouble unipolaire résistant, précédemment répondeur à la SNV, et remis en rémission après une cure d'ECT (Santermans L et al, 2010), illustrant ainsi les synergies possibles entre ces deux techniques.** Ces points nécessiteront de faire l'objet d'études bien conduites et de plus grande ampleur, mais sont suffisamment encourageant pour suggérer que la SNV est un traitement prometteur en relai des ECT chez des patients uni et bipolaires très résistant ou difficile à stabiliser. En effet, malgré

l'optimisation progressive des procédures d'ECT (CORE trial, Kellner et al. 2006), approximativement 40% des patients en rémission à l'issue d'une cure d'ECT auront rechuté après 6 mois et 60% après 12 mois (Sackeim 2000), que le relai soit assuré avec des ECT de continuation ou un traitement pharmacologique optimal. La dépendance aux ECT, leurs effets indésirables, et la mauvaise tolérance des patients bipolaires aux médicaments antidépresseurs constituent souvent de véritables impasses thérapeutiques, en particulier chez les personnes âgées (Jelovac et al, 2013). En effet, les ECT sont souvent mal tolérés par les patients du fait de la fréquence et de l'intensité des troubles mnésiques qui y sont associés, de sa stigmatisation sociale, et de la répétition des anesthésies et des hospitalisations, surtout lorsque les ECT sont administrés au long cours (entretien et maintenance). Les refus et les demandes d'arrêt d'ECT sont donc courants même lorsque les ECT sont efficaces, car ces contraintes sont parfois vécues comme insupportables à long terme et la qualité de vie comme étant médiocre. Avec le développement de la rTMS dans le traitement de la dépression résistante (une ou deux lignes de traitement antidépresseur et en amont des ECT), on peut anticiper l'émergence de patients répondeurs à la rTMS et traités au long cours par rTMS de maintenance lorsqu'un relai par un traitement psychotrope n'est pas possible du fait de leur inefficacité ou de problèmes de tolérance. cette situation clinique présente certaines similarités avec les ECT : un traitement incisif efficace mais dont le traitement de maintenance peut s'avérer complexe et astreignant. Par homologie, et bien qu'il n'existe à l'heure actuelle pas de littérature sur l'usage concomitant de la rTMS et de la SNV, la SNV pourrait potentiellement être utilisée en relai de ce type de traitement par rTMS, d'autant que l'usage concomitant des deux techniques n'est pas exclu des guidelines actuelles.

L'autre population de choix pour la SNV semble être les patients bipolaires présentant des récurrences fréquentes d'EDM, répondant mal au traitement médical et/ou évoluant sur un mode dysthymique. L'enjeu en termes de santé publique est ici important car la maladie

bipolaire fait partie des 5 maladies du cerveau les plus lourdes en termes d'impact socio-économique et de handicap (Collins et al., 2011), et dépasse celui du diabète (Judd et al., 2005). Celui-ci est principalement corrélé à la sévérité des épisodes dépressifs et à la présence de symptômes dépressifs résiduels entre épisodes thymiques (Judd et al., 2005). Alors que les traitements actuels de la maladie bipolaire permettent de traiter et de prévenir efficacement les épisodes maniaques, il n'en est pas de même pour les épisodes dépressifs (Geddes et al., 2013). Certains traitements se sont avérés efficaces pour traiter la dépression bipolaire, comme le lithium, la quètapine, et la lamotrigine, mais il n'existe actuellement pas de stratégie thérapeutique validée en cas de résistance à ces traitements (Nierenberg et al., 2006). Or, 60% des patients rechutent dans les 2 ans suivant la rémission du dernier épisode thymique malgré un traitement bien conduit, et 2/3 de ces rechutes sont des épisodes dépressifs (Geddes et al., 2013). De plus, ces traitements sont souvent insuffisants pour permettre une rémission totale des épisodes dépressifs. Globalement, les patients bipolaires passent donc 3 fois plus de temps au cours de leur vie à souffrir de dépression qu'à être en état maniaque (Geddes et al., 2013). Une part de ce retard provient peut-être de la réalisation récente que dépressions unipolaires et bipolaires sont des maladies distinctes ne répondant pas nécessairement aux mêmes traitements. Par exemple, les antidépresseurs se sont avérés peu efficaces et mal tolérés dans le traitement des dépressions bipolaires, bien qu'ils soient à la base du traitement des dépressions unipolaires (Geddes et al., 2013). Or, la SNV semble avoir le même profil d'efficacité et de tolérance dans la dépression unipolaire et bipolaire (Aaronson et al., 2017). De plus, ses effets sur la durée des rémissions et la fréquence des rechutes apparaissent particulièrement adaptés à la stabilisation des maladies bipolaires présentant des récurrences fréquentes d'EDM, et/ou ne répondant que partiellement au traitement médical. La SNV apparaît donc comme un traitement très prometteur pour deux

sous-populations : les patients bipolaires en phase dépressive résistante et les patients dont les épisodes dépressifs majeurs récidivent à l'arrêt des ECT.

Or, la SNV demeure confidentielle en France, où une dizaine d'implantations ont été réalisées en 20 ans pour le traitement de dépression. Les raisons sont probablement multiples. Les traitements neurochirurgicaux proposés initialement dans les pathologies psychiatriques résistantes consistaient à réaliser (plus ou moins précisément) des lésions cérébrales, irréversibles quelles qu'en soit les conséquences. Cette période ancienne, popularisée par de nombreuses œuvres de fiction, a sans doute nui aux méthodes neurochirurgicales fonctionnelles modernes pourtant réversibles, en générant une réticence certaine à y recourir. Pourtant, la SNV est un traitement mini-invasif et réversible utilisé depuis 40 ans pour traiter certaines formes d'épilepsie pharmacorésistante : le générateur d'impulsion peut être arrêté ou bien les paramètres de stimulation peuvent être ajustés à tout moment, l'explantation du matériel est simple si cela est nécessaire, et les complications chirurgicales sont très rares. Malgré cela, il est indéniable que les traitements neurochirurgicaux des pathologies résistantes restent fortement stigmatisés, y compris dans les communautés médicales, entretenant ainsi un déficit de connaissance et d'intérêt pour ces techniques de neuromodulation, voir des refus d'indications. En réalité, cette situation n'est pas propre à la SNV puisque le stigma associé aux ECT (bien que moins prévalent dans les milieux médicaux du fait d'un important travail de réhabilitation dans les années 80) se maintient malheureusement du fait des mêmes mécanismes. Un autre frein au développement de la SNV est probablement une méconnaissance de la fréquence, de la sévérité et de l'impact fonctionnel des effets secondaires de la SNV, ainsi que le retentissement de premiers essais cliniques peu concluant quant à l'efficacité de la SNV du fait de choix méthodologiques délétères (Rush et al, 2005). De plus, il n'y a jusqu'à présent pas eu de réflexion sur la place que devrait occuper cette technique dans nos algorithmes de traitement des dépressions et, en conséquence pas d'étude

pour nourrir cette réflexion. La SNV souffre donc, parmi les psychiatres qui en connaissent l'existence, de l'incertitude persistante quant à sa place dans l'arsenal des thérapeutiques antidépressives. Son accès est également limité par l'absence d'AMM, ce qui fait que sa prescription dépend actuellement de l'établissement d'un contrat de bon usage. En 2017, la Haute Autorité de Santé a rendu un avis négatif quant à l'octroi d'une AMM pour la VNS dans l'indication dépression résistante sur la base de l'absence d'étude de qualité de vie (Conway et al, 2018 ; TrottierDuclos et al, 2018), de l'absence d'essai clinique randomisé concluant et de critère principal basé sur des autoquestionnaires, ainsi qu'un *a priori* fort sur l'absence d'intérêt des psychiatres Français dans cette technique. A ces considérations s'ajoute probablement une certaine réticence à proposer des AMM pour les techniques de neurostimulation (rTMS et dépression résistante ; Stimulation Cérébrale Profonde du Noyau sous-thalamique et TOC sévère et résistant ...) sans essai médico-économique de grande ampleur Français car celles-ci sont perçues *a priori* comme étant coûteuses. Finalement, la SNV reste encore difficile d'accès, car elle requiert des centres multidisciplinaires incluant des psychiatres experts dans la prise en charge des dépressions résistantes, et capable d'assurer les réglages des stimulateurs, ainsi que des neurochirurgiens fonctionnels habitués à la pose de systèmes de neuromodulation périphérique (Sauvaget et al., 2018).

Dans le monde, La SNV reste encore sous-utilisée dans le traitement des dépressions résistantes. Celle-ci est pourtant autorisée aux États-Unis (depuis 2005) et au Royaume-Unis (depuis 2007), où la SNV a bénéficié d'une procédure d'autorisation précoce (*fast-track*) dès la parution des premières études cliniques, mais son utilisation a été ralentie par les assureurs qui, en l'absence de données médico-économiques, redoutent l'impact financier du déploiement de la technique. On estime à ce jour le nombre de patients souffrant de dépression résistante uni ou bipolaire traité par VNS à 4000 dans le monde, dont 1000 rapportés dans des publications, provenant d'Amérique du Nord et d'Allemagne. Cette

situation va probablement rapidement évoluer dans les années à venir puisque l'assurance maladie US (Medicare/Medicaid) a annoncé en 2019 soutenir un essai clinique multicentrique randomisé national visant à reproduire l'essai princeps de Rush (2005) avec un design amélioré, tenant compte du profil thérapeutique particulier de la SNV (RECOVER ; NCT03887715). L'Allemagne, quant à elle, prolonge le registre ouvert prospectif publié en 2017 (Aarson et al, 2017) grâce à un important réseau national universitaire afin d'y ajouter 500 patients supplémentaires (RESTORE-LIFE ; NCT03320304). En 2017, la Haute Autorité de Santé a -quant à elle- rendu un avis négatif quant à l'octroi d'une AMM en France pour la VNS dans l'indication dépression résistante dans l'attente d'étude d'efficacité et d'efficience supplémentaires.

## Conclusions

La stimulation du nerf vague (SNV) est une option thérapeutique prometteuse dans le traitement des dépressions résistantes existant maintenant depuis quinze ans et qui reste très peu utilisée en France. Une faiblesse majeure de la VNS est son absence de positionnement clair au sein de l'arsenal thérapeutique antidépresseur, cette revue a pour but de débiter cette réflexion. Nous proposons ici que les patients souffrant de dépression bipolaire en phase dépressive résistante et les patients dont les épisodes dépressifs majeurs récidivent à l'arrêt des ECT semblent être les plus à même de bénéficier de cette thérapie, mais de nouvelles études évaluant spécifiquement ces sous-populations sont nécessaires. C'est dans cette perspective qu'un réseau de centres hospitaliers regroupant des psychiatres spécialistes des troubles de l'humeur et des neurochirurgiens fonctionnels pourrait se constituer afin de mener les études cliniques demandées par la HAS (projet de recherche médico-économique évaluant l'efficacité de la SNV dans le contexte du système de soin Français) et de proposer ce soin à titre compassionnel aux patients sévères pour lesquels une impasse thérapeutique a été atteinte.

## REFERENCES

- Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, Reimherr FW, Lisanby SH, Schwartz TL, Moreno FA, Dunner DL, Lesem MD, Thompson PM, Husain M, Vine CJ, Banov MD, Bernstein LP, Lehman RB, Brannon GE, Keepers GA, O'Reardon JP, Rudolph RL, Bunker M. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. *Brain Stimul.* 2013 Jul;6(4):631-40.
- Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, Bunker M, Conway CR, Dougherty DD, Reimherr FW, Schwartz TL, Zajecka JM. A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. *Am J Psychiatry.* 2017 Jul 1;174(7):640-648.
- Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, O'Keane V, Corcoran C, Adolfsson R, Trimble M, Rau H, Hoff HJ, Padberg F, Müller-Siecheneder F, Audenaert K, van den Abbeele D, Matthews K, Christmas D, Eljamel S, Heuser I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun;30(3):273-81.
- Baweja R, Singareddy R. Concomitant use of maintenance ECT and vagus nerve stimulation for more than 10 years in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry.* 2013 Sep;170(9):1059-61.
- Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl).* 2013;6:17-35.
- Biggio F, Gorini G, Utzeri C, Olla P, Marrosu F, Mochetti I, Follesa P. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 Oct;12(9):1209-21.
- Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Vercueil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jun;28(6):948-53.
- Christmas D, Steele JD, Tolomeo S, Eljamel MS, Matthews K. Vagus nerve stimulation for chronic major depressive disorder: 12-month outcomes in highly treatment-refractory patients. *J Affect Disord.* 2013 Sep 25;150(3):1221-5.
- Cohen LJ, Allen JC. Estimating the potential savings with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a payer perspective. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2203–17.
- Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS; Scientific Advisory Board and the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health, Anderson W, Dhansay MA, Phillips A, Shurin S, Walport M, Ewart W, Savill SJ, Bordin IA, Costello EJ, Durkin M, Fairburn C, Glass RI, Hall W, Huang Y, Hyman SE, Jamison K, Kaaya S, Kapur S, Kleinman A, Ogunniyi A, Otero-Ojeda A, Poo MM, Ravindranath V, Sahakian BJ, Saxena S, Singer PA, Stein DJ. Grand challenges in global mental health. *Nature.* 2011 Jul 6;475(7354):27-30.
- Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, Bucholz RD, Price JL, Gangwani S, Mintun MA. Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder. *Brain Stimul.* 2012 Apr;5(2):163-71.
- Conway CR, Chibnall JT, Gebara MA, Price JL, Snyder AZ, Mintun MA, Craig AD, Cornell ME, Perantie DC, Giuffra LA, Bucholz RD, Sheline YI. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression. *Brain Stimul.* 2013 Sep;6(5):788-97.
- Conway CR, Kumar A, Xiong W, Bunker M, Aaronson ST, Rush AJ. Chronic Vagus Nerve Stimulation Significantly Improves Quality of Life in Treatment-Resistant Major Depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79.
- Cristancho P, Cristancho MA, Baltuch GH, Thase ME, O'Reardon JP. Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcomes at 1 year. *J Clin Psychiatry.* 2011 Oct;72(10):1376-82.

- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9(1):46-56.
- Das UN. Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Sep;32(9):2053-4.
- Debonnel G, Dorr AE. Effect of vagus nerve stimulation (VNS) on dorsal raphe serotonergic neurons: an electrophysiological study in the rat. Poster presented at the Society for Neuroscience Annual Meeting 2004. San Diego, CA.
- Demitrack MA. Clinical perspectives on antidepressant drug development: a critical discussion. *Curr Pharm Des*. 2005;11(2):227-31.
- Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Aug;318(2):890-8.
- Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000 Dec;42(2-3):203-10.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Apr 15;53(8):649-59.
- Feldman RL, Dunner DL, Muller JS, Stone DA. Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *J Med Econ* 2013;16:62-74.
- Follesa P, Biggio F, Gorini G, Caria S, Talani G, Dazzi L, Puligheddu M, Marrosu F, Biggio G. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res*. 2007 Nov 7;1179:28-34.
- Furmaga H, Shah A, Frazer A. Serotonergic and noradrenergic pathways are required for the anxiolytic-like and antidepressant-like behavioral effects of repeated vagal nerve stimulation in rats. *Biol Psychiatry*. 2011 Nov 15;70(10):937-45.
- Gebhardt N, Bär KJ, Boettger MK, Grecksch G, Keilhoff G, Reichart R, Becker A. Vagus nerve stimulation ameliorated deficits in one-way active avoidance learning and stimulated hippocampal neurogenesis in bulbectomized rats. *Brain Stimul*. 2013 Jan;6(1):78-83.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013 May 11;381(9878):1672-82.
- George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1;58(5):364-73.
- Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 2017 Apr;58 Suppl 1:85-90.
- Grimonprez A, Raedt R, Baeken C, Boon P, Vonck K. The antidepressant mechanism of action of vagus nerve stimulation: Evidence from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Sep;56:26-34.
- Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005 May;29(3):493-500.
- Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Nov;38(12):2467-74.
- Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of Affective Disorders* 2019;242:195-210.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Dec;62(12):1322-30.

Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, Biggs M, Bailine SH, Malur C, Yim E, McClintock S, Sampson S, Fink M. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Dec;63(12):1337-44.

Krahl SE, Senanayake SS, Pekary AE, Sattin A. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in a rat model of antidepressant action. *J Psychiatr Res*. 2004 May-Jun;38(3):237-40.

Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, Mehta AD, Levine YA, Faltys M, Zitnik R, Tracey KJ, Tak PP. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 19;113(29):8284-9.

Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*. 2007 ;357:1939-45.

Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(4):280–287.

Matthews K, Eljamel MS. Status of neurosurgery for mental disorder in Scotland. Selective literature review and overview of current clinical activity. *Br J Psychiatry*. 2003 May;182:404-11.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of Major Depression. *Biol Psy*. 2009;65:732-741.

Mrazek DA, Hornberger JC, Altar A, Degtiar I. A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996–2013. *Psychiatr Serv*. 2014 Aug 1;65(8):977-87.

Müller HH, Reulbach U, Maler JM, Kornhuber J, Sperling W. Facilitative effects of VNS on the motor threshold: implications for its antidepressive mode of action? *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Oct;120(10):1507-10.

Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1097-104.

Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995 Sep;22(1):53-62.

Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jul;31(7):1345-55.

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR, Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):210-6.

Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):455-60.

O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 15;58(12):963-8.

Olin B, Jayewardene AK, Bunker M, Moreno F. Mortality and suicide risk in treatment-resistant depression: an observational study of the long-term impact of intervention. *PLoS One* 2012;7:e48002.

Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*. 2004 Mar;20(1):13-20

Patel YA, Saxena T, Bellamkonda RV, Butera RJ. Kilohertz frequency nerv block enhances anti-inflammatory effects of vagus nerve stimulation. *Scientific Reports*. 2017 ; ????

Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:743-754.

Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S40-3.

Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):276–286.

Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR\*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):237.

Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1;58(5):355-63.

Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1;58(5):347-54.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.

Sackeim HA, Luber B, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS. Electrophysiological correlates of the adverse cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2000 Jun;16(2):110-20.

Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Nov;25(5):713-28.

Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:817-826.

Santermans L, Vanderbruggen N, Baeken C, Acute Relapse After Successful Vagus Nerve Stimulation Therapy: A Case Report of Last-Resort ECT Treatment, *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(3): PCC.09100840.

Sauvaget A, Poulet E, Mantovani A, Bulteau S, Damier P, Moutaud B, Paternoster M, de Bartolomeis A, D'Urso G. The Psychiatric Neuromodulation Unit: Implementation and Management. *J ECT*. 2018 Dec;34(4):211--219.

Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med*. 2008;38(5):651–661.

Shah A, Carreno FR, Frazer A. Therapeutic modalities for treatment resistant depression: focus on vagal nerve stimulation and ketamine. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014 Aug;12(2):83-93.

Trottier-Duclos F, Desbeaumes Jodoin V, Fournier-Gosselin M-P, Richer F, Desjardins N, Tieu S, et al. A 6-Year Follow-up Study of Vagus Nerve Stimulation Effect on Quality of Life in Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study. *J Ect* 2018;34:e58–e60.

Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME; Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) Investigators. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry*. 2006 May-Jun;47(3):161-8.

Zhang Y, Mazgalev TN. Arrhythmias and vagus nerve stimulation. *Heart Fail Rev*. 2011 Mar;16(2):147-61.

Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, Biersack HJ, Maier W, Broich K. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res*. 2005 Aug 30;139(3):165-79.

## Figures et Légendes

**Figure 1 : Stimulation du nerf vague.** (A) Le système de neurostimulation comprend un générateur d'impulsions électriques implanté en position sous-claviculaire (Modèle Demi-Pulse, Liva Nova<sup>®</sup>). Celui-ci est connecté à une électrode ancrée à la branche gauche du nerf vague qui délivre la stimulation électrique. (B) Illustration des paramètres de stimulation pouvant être ajustés. (C) La SNV est appliquée de manière intermittente, alternant des périodes ON (en vert) et des périodes OFF (en rouge). Le ratio ON/OFF peut-être ajusté afin d'optimiser l'effet thérapeutique en augmentant progressivement la durée relative de stimulation. (D) Stratégie standard de réglage de la SNV. Le stimulateur est allumé 2 semaines après l'implantation (phase 1), et l'intensité de stimulation est rapidement augmentée durant la première semaine, puis une fois par mois, jusqu'à tolérance afin d'atteindre progressivement la fenêtre thérapeutique (1.5-2 mA). Puis, en l'absence d'effet thérapeutique, le ratio ON/OFF peut-être progressivement augmenté par palier de 2-3 mois (phase d'usage).

**Figure 2: Anatomie du reflexe inflammatoire, Le nerf vague en tant qu'interface entre le cerveau et les viscères.** Le nerf vague, qui prend naissance dans la moelle épinière allongée (Noyau moteur dorsal et noyau ambiguus), est composé de 80% de fibres efférentes à destination du cœur, du foie, de l'estomac, de l'intestin ou de la rate (via le ganglion cœliaque), ainsi que de 20% de fibres afférentes, dont les corps cellulaires sont localisés au niveau d'un ganglion appelé *nodose*, et qui projettent sur le noyau du tractus solitaire. Les marqueurs inflammatoires, tels que les cytokines, sont produites par les cellules immunitaires, telles que les macrophages, sous le contrôle d'une interface neuro-inflammatoire à acétylcholine reflétant le tonus du nerf vague efférent. Les fibres afférentes du nerf vague détectent ces marqueurs, implémentant ainsi un rétrocontrôle (adapté à partir de Pavlov *et al.*, 2012).

	<b>SNV</b>	<b>Traitement médical habituel</b>	<b>p-value</b>
Taux de réponse à 5 ans (%)	67.6	40.9	<0.001
Taux de rémission à 5 ans (%)	43.3	25.7	<0.001
Durée écoulée à la première réponse (médiane en mois)	12	48	<0.001
<b>Durée de la première phase de réponse (médiane en mois)</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>0.001</b>

Table 1 : Profil d'efficacité de la stimulation du nerf vague par rapport au traitement médical habituel pour le traitement des dépressions résistantes. D'après Aaronson et al., 2017.

<b>Effets Indésirables</b>	<b>A moins de 3 mois</b>	<b>A 12 mois</b>
<b><i>Corps entier</i></b>		
douleur au site opératoire	19.3	
céphalées	11.9	3.7
douleur	15.8	6.2
douleur thoracique	10.8	
cervicalgie	15.5	13.1
infection	5.6	
<b><i>Système respiratoire</i></b>		
modification de la voix	67.3	22.9
pharyngite	11.6	5.2
dyspnée	15.2	15
toux	23.4	6
<b><i>Système digestif</i></b>		
dysphagie	13.2	4.1
dyspepsie	7.1	3.3
nausée	5.9	2.3
<b><i>Système Nerveux</i></b>		
vertiges	7	
paresthésie	6.9	4.3
hypertonie	10	3.3
insomnie	4.5	0.95

Table 2 : Effets indésirables de la stimulation du nerf vague à moins de 3 mois et à 12 mois. D'après Martins et al., 2012.