



Stimulation du nerf vague et rapports avec l'électroconvulsivothérapie dans la dépression résistante

Valériane Michel

► To cite this version:

Valériane Michel. Stimulation du nerf vague et rapports avec l'électroconvulsivothérapie dans la dépression résistante. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03649199

HAL Id: dumas-03649199

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03649199v1>

Submitted on 20 Jun 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 - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 169

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 19 octobre 2020

Par

Valériane MICHEL

**Stimulation du nerf vague et rapports avec
l'électroconvulsivothérapie dans la dépression résistante**

Dirigée par M. le Docteur Philippe Domenech

JURY

M. le Professeur Antoine Pelissolo

Président

M. le Professeur Philippe Fossati

Directeur

M. le Docteur Fabien Vinckier

Membre du jury

M. le Docteur Corentin Rabu

Membre du jury

M. le Docteur Philippe Domenech

Directeur

Remerciements

Je remercie en premier lieu le Docteur Philippe Domenech, de m'avoir encadrée et accompagnée dans ce travail de thèse en tant que directeur. Je suis très admirative de ses compétences et de son investissement dans son métier. J'espère avoir pu m'imprégner dans nos échanges, de ses grandes qualités pédagogiques et humaines. J'aimerais pouvoir les incarner lorsque je serai amenée à mon tour à transmettre à des plus jeunes.

Je remercie le Professeur Antoine Pelissolo de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, le Professeur Philippe Fossati, et les Docteurs Fabien Vinckier et Corentin Rabu d'intervenir en tant que rapporteurs.

Je leur suis très reconnaissante qu'ils aient accepté immédiatement et simplement, de constituer ce jury, preuve de leur disponibilité, de leur confraternité, et de leur dévouement à la mission d'enseignement.

Je tiens à témoigner toute ma gratitude aux médecins qui ont grandement participé à la richesse de mon apprentissage lors de l'internat, et à l'élaboration de mes représentations du soin psychique. Je pense ici tout particulièrement aux Professeurs Bernard Golse, Philippe Jeammet et Alain Braconnier, pédopsychiatres et psychanalystes de renom, que j'ai eu la chance de côtoyer lors de supervisions et de séminaires. Ils m'ont donné à contempler l'art de la rencontre et de la relation thérapeutique, avec chaque fois un respect immense pour la singularité et la subjectivité de leurs patients. Je nomme également les Professeurs François Ansermet, auteur de l'ouvrage Neurosciences et psychanalyse qui m'a beaucoup inspiré, et Yves Sarfati, pour son séminaire de psychodynamique, lors duquel il présentait les points de convergence des discours neuroscientifiques, cognitivistes et psychanalytiques. J'ai eu le privilège de les rencontrer et de découvrir leur ouverture d'esprit et leur exigence, qui vont selon moi de paire avec le désir de justesse, d'humilité et de modernité, afin qu'au-delà de la recherche du courant de pensée qui résonne en nous, nous puissions sonder les formes de langage qui parlent à nos patients. Je suis infiniment heureuse d'avoir croisé sur ma route les Docteurs Dominique Lusignan, Catherine Liermier, Juliette Drouard et Camille Boutouyrie,

dont l'humanité m'a sincèrement impressionnée, et avec qui j'entretiens désormais une profonde amitié. Je remercie le Professeur Christoph Correll, qui m'a aidée à obtenir l'équivalence du statut de médecin en Allemagne, dans l'espoir d'un jour pouvoir y exercer. Mon internat a également bien-sûr été marqué par les liens tissés avec mes co-internes, notamment Fatma, Margaux, Anna, Chloé et Julia, et mon amie Guillermina, psychanalyste argentine. J'ai par ailleurs eu le bonheur de m'engager dans un travail analytique auprès du Professeur Guy Briole, que j'admire pour sa générosité et sa finesse d'esprit.

Bien-sûr je tiens à remercier mes proches. Nicolas, mon futur mari, un être merveilleux, solide et tendre, qui m'a soutenue et encouragée au quotidien. Ma mère, de m'avoir persuadée d'emprunter le parcours médical à l'époque où j'hésitais avec une prépa littéraire. Finalement j'ai choisi la discipline pédopsychiatrique, qui se situe aux carrefours de bien d'autres champs de réflexion et invite à les explorer. Elle m'a transmis une part de sa force, de sa rigueur de travail et de son ambition pour passer différentes épreuves. Mon père, pour sa hauteur de vue, ses précieux conseils, son calme et son sens moral, qui m'ont permis de faire des choix et de considérer les difficultés avec davantage de clarté et de confiance. Mon frère, pour son grand respect vis-à-vis de ma profession, et qui a saisi pour lui-même le sens de la revisite de son enfance et de son adolescence, pour agir en conscience, en sensibilité et en responsabilité dans sa vie d'adulte. Ma sœur, qui du haut de ses 16 ans, m'émeut de son courage, de sa lucidité, de sa spontanéité et de sa bonté dans son rapport aux autres. Mes grands-parents paternels, pour leur intérêt à comprendre le métier que j'ai choisi, leur formidable affection, leur sens du travail et leurs valeurs humaines qui ont pu rayonner jusqu'à moi. Ma meilleure amie, Maggi, qui fait preuve d'une loyauté à toute épreuve et croit en moi. Mes meilleurs amis, les ABIBACs, un groupe infailible dont j'ai la joie de faire partie depuis plus de 10 ans, et qui est la source d'énormément de gaieté, essentielle pour voir la vie avec enthousiasme, notamment le travail. Mes amis de Lille avec lesquels j'ai fait mes études et qui partagent avec moi l'amour de la médecine.

Enfin je remercie le Docteur Marie-Odile Pérouse de Montclos, de me faire confiance pour intégrer au mois de novembre prochain, son service à l'hôpital Sainte-Anne en tant que pédopsychiatre.

-

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE	13
CHAPITRE 1 : DEPRESSION RESISTANTE	13
1.1 DE LA DEPRESSION...	13
1.2 A LA DEPRESSION RESISTANTE.....	13
1.3 LIMITATION DES ALTERNATIVES PSYCHOPHARMACOLOGIQUES EMERGENTES...	16
1.4 LA DEPRESSION <i>DIFFICILE-A-TRAITER</i>	18
1.5 PHYSIOPATHOLOGIE.....	23
CHAPITRE 2 : INTRODUCTION DES TECHNIQUES	28
2.1 HISTOIRE.....	28
2.1.1 ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE (ECT)	28
2.1.2 STIMULATION DU NERF VAGUE (VNS).....	30
2.2 APPROBATION DANS LA DEPRESSION RESISTANTE	32
CHAPITRE 3 : PROCEDURES	35
3.1 VNS.....	35
3.1.1 PRE-TRAITEMENT	35
3.1.2 CHIRURGIE.....	37
3.1.3 PARAMETRES.....	37
3.1.4 VNS TRANSCUTANEE.....	39
3.2 ECT	40
3.2.1 PRE-TRAITEMENT	40
3.2.2 DEROULEMENT.....	41
3.2.3 CRISE	42
3.2.4 MODALITES.....	44
3.2.5 RYTHME	44
3.2.6 ENTRETIEN.....	45
3.2.7 MAINTENANCE	45
3.3 UTILISATION CONCOMITANTE.....	46
CHAPITRE 4 : MECANISMES D’ACTION	49
4.1 ANATOMIE.....	49
4.2 L’HYPOTHESE MONOAMINERGIQUE	51
4.3 NEUROIMAGERIE	55
4.4 L’HYPOTHESE ANTICONVULSIVANTE	60
4.5 L’HYPOTHESE NEUROTROPHIQUE.....	67
4.6 L’HYPOTHESE INFLAMMATOIRE ET L’AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN	73
4.7 ECT ET STIMULATION VAGALE	75
CHAPITRE 5 : EFFICACITE	77
5.1 ECT.....	77

5.1.1	DONNEES GENERALES SUR L'ECT SEULE	77
5.1.2	DONNEES DE COMPARAISON	79
5.1.3	PREDICTEURS DE REPONSE	81
5.1.4	MODALITES DE DELIVRANCE DU TRAITEMENT	82
5.1.5	DEPRESSION BIPOLAIRE	84
5.1.6	UN APARTE SUR LES AUTRES ETATS THYMIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE	85
5.1.7	LA LIMITE DE LA RECHUTE	86
5.1.8	ECT DE MAINTENANCE	89
5.1.8.1	PREUVES	89
5.1.8.2	TEMPORALITE	91
5.1.8.3	TROUBLE BIPOLAIRE	92
5.1.8.4	LIMITES	93
5.2	VNS.....	95
5.2.1	ETUDES D'APPROBATION... ..	95
5.2.2	ETUDES EUROPEENNES... ..	99
5.2.3	REGISTRE	102
5.2.4	META-ANALYSE	103
5.2.5	SUIVI LONG	104
5.2.6	DOSE VNS.....	104
5.2.7	TROUBLE BIPOLAIRE	105
5.2.8	QUALITE DE VIE	107
5.2.9	LIMITES.....	108
5.2.9.1	PROBLEMATIQUE DE L'ESSAI CONTROLE RANDOMISE	108
5.2.9.2	ALTERNATIVES D'EFFICACITE	110
5.2.9.3	TROUBLE BIPOLAIRE	111
5.3	VNS ET ECT.....	113
5.3.1	SOUS-ANALYSES.....	113
5.3.2	CAS.....	115
5.4	IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE.... ..	119
CHAPITRE 6	: EFFETS INDESIRABLES	121
6.1	VNS.....	121
6.2	UTILISATION CONCOMITANTE VNS+ECT.....	123
6.2.1	SUR LE PLAN CARDIOVASCULAIRE... ..	123
6.2.2	SUR LE PLAN PULMONAIRE... ..	127
6.2.3	SUR LE PLAN PSYCHIATRIQUE	127
6.2.4	SUR LE PLAN DES CO-PRESCRIPTIONS... ..	128
6.2.5	SUR LE PLAN COGNITIF.....	131
6.2.5.1	ECT	131
6.2.5.1.1	PREUVES.....	131
6.2.5.1.2	PREDICTEURS.....	133
6.2.5.1.3	ATTENUATION	134
6.2.5.2	VNS	135
DEUXIEME PARTIE	: VIGNETTES CLINIQUES	139
TROISIEME PARTIE	: RESULTATS.....	164
CHAPITRE 1	: DESCRIPTION DES PATIENTS	165
CHAPITRE 2	: EFFICACITE DE LA VNS	174

2.1 SYMPTOMATOLOGIE THYMIQUE.....	174
2.1.1 EVOLUTION DU TEMPS PASSE PAR PHASE THYMIQUE.....	174
2.1.2 EVOLUTION DU TEMPS PASSE PAR PALIER DE DEPRESSION.....	176
2.1.3 EVOLUTION DU NOMBRE D'EPISODES DEPRESSIFS.....	178
2.1.4 EVOLUTION DE LA DUREE DES EPISODES DEPRESSIFS.....	179
2.1.5 EVOLUTION DU NOMBRE D'EPISODES MANIAQUES.....	180
2.1.6 EVOLUTION DE LA DUREE DES EPISODES MANIAQUES.....	181
2.1.7 EVOLUTION DU TEMPS PASSE EN DEPRESSION PAR PERIODES.....	181
2.1.8 EVOLUTION DE L'INTENSITE DE LA DEPRESSION.....	183
2.2 REPONSE ET REMISSION.....	190
2.2.1 EVOLUTION DE LA REPONSE.....	190
2.2.2 EVOLUTION DU NOMBRE DE PERIODES DE REPONSE.....	191
2.2.3 EVOLUTION DE LA DUREE DES PERIODES DE REPONSE.....	192
2.2.4 EVOLUTION DE LA REPONSE PAR PERIODES.....	192
2.2.5 EVOLUTION DE LA REMISSION.....	194
2.2.6 EVOLUTION DU NOMBRE DE PERIODES DE REMISSION.....	195
2.2.7 EVOLUTION DE LA DUREE DES PERIODES DE REMISSION.....	196
2.2.8 EVOLUTION DE LA REMISSION PAR PERIODES.....	197
2.2.9 DELAIS POST-VNS.....	198
2.2.9.1 PREMIERE SEMAINE DE REPONSE.....	198
2.2.9.2 PREMIERE SEMAINE DE RECHUTE APRES LA REPONSE.....	199
2.2.9.3 PREMIERE SEMAINE DE REMISSION.....	199
2.2.9.4 PREMIERE SEMAINE DE RECHUTE APRES LA REMISSION.....	200
2.2.10 LA VIE DES PATIENTS POST-VNS.....	200
2.3 EVOLUTION DES TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS.....	201
2.4 EVOLUTION DES TRAITEMENTS THYMOREGULATEURS.....	207
2.5 EVOLUTION DES INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES SUPPLEMENTAIRES.....	212
CHAPITRE 3 : TOLERANCE DE LA VNS	220
CHAPITRE 4 : UTILISATION VNS+ECT.....	221
4.1 EVOLUTION DE LA FREQUENCE DES SEANCES D'ECT.....	222
4.1.1 NOMBRE DE SEANCES PAR MOIS PAR PERIODES.....	222
4.1.2 ESPACEMENT DES SEANCES D'ECT.....	224
4.1.3 ARRET DES ECT.....	228
4.2 EVOLUTION DE LA QUALITE DES CRISES ECT.....	230
4.2.1 EVOLUTION DE LA CHARGE ECT.....	231
4.2.2 EVOLUTION DE LA DUREE DES CRISES ECT.....	235
4.3 DISPOSITIFS.....	240
4.4 EVOLUTION DES PARAMETRES VITAUX (LORS DES SEANCES D'ECT).....	241
4.4.1 EVOLUTION DE LA TENSION ARTERIELLE.....	242
4.4.2 HYPOTENSION ARTERIELLE.....	246
4.4.3 EVOLUTION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE.....	246
4.4.4 BRADYCARDIE.....	250
4.4.5 AUTRES ANOMALIES SUR L'ELECTROCARDIOGRAMME.....	251
4.4.6 EVOLUTION DE LA SATURATION EN OXYGENE.....	252
4.4.7 HYPOXEMIE.....	256
4.5 EVOLUTION DES AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX ECT.....	257
 QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	259
 CONCLUSION.....	272

<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>275</u>
<u>ANNEXE</u>	<u>296</u>

Introduction

La dépression résistante demeure aujourd'hui un fléau, bien décrit sur le plan épidémiologique et médico-économique, qui bouleverse le quotidien des patients concernés et pousse les praticiens et chercheurs à persévérer et innover pour résoudre ou parfois ne serait-ce qu'en atténuer l'expression symptomatique. Devant, comme le nom de cette pathologie l'indique, une pharmacothérapie à bout de souffle, les dernières décennies voient les techniques de stimulation cérébrale se développer, dans leur diversité et l'objectif de vulgarisation de leur pratique, sous-tendue par la compréhension de leurs mécanismes d'action qui va de paire avec celle de la physiopathologie de la dépression.

La stimulation du nerf vague (VNS) est la première technique non pharmacologique à avoir été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) comme traitement de la dépression résistante, après l'électroconvulsivothérapie (ECT). L'ECT est la plus ancienne, la plus étudiée et la plus communément prescrite, tandis que la VNS est encore réservée à une population de patients bien spécifique majoritairement adressée vers des services universitaires, et fait l'objet d'une recherche qui à bien des niveaux en est encore à un stade expérimental.

La considération de l'ECT en tant que stratégie thérapeutique est multiple, puisqu'elle intervient tant en première ligne face à des présentations dépressives aiguës et sévères, que dans des intentions ultérieures en cas de dépressions étiquetées résistantes, ainsi qu'en entretien pour des patients qui nécessiteront un sevrage progressif des séances afin d'obtenir une stabilisation durable de leur état, voire développeront une sismodépendance. Toutefois, peu importe la temporalité de l'indication de l'ECT, on peut en général rapidement juger de son efficacité, en observant alors une régression prompte des symptômes dépressifs chez les patients. L'indication de la VNS quant à elle entre en jeu à un stade plus tardif, car tant une durée significative passée en maladie en vie-entière que la preuve de l'échec de plusieurs lignes thérapeutiques bien conduites doivent mener vers une consultation spécialisée et y être vérifiées, avant d'assurer que la décision de cette intervention invasive soit raisonnable au regard de la littérature émergente. Cette décision peut également être prise de manière plus

prudente, car le plus probable est que les bénéfices de la VNS n'apparaissent que plusieurs mois après l'implantation du dispositif.

Ces deux techniques de neuromodulation que plusieurs points semblent donc opposer, peuvent pourtant logiquement dans la réflexion, et couramment dans la pratique en proportion du nombre d'indications effectivement posé de VNS dans la dépression résistante, être administrées de manière concomitante. En effet, chez des patients si résistants, que la prescription de traitements médicamenteux seuls en post-cure d'ECT ne suffit pas, une sismodépendance peut régulièrement survenir. Ce cas de figure peut être non seulement soumis aux effets de fin de dose qui signifient que ces patients restent en sursis et les praticiens en alerte pour la mise en place d'interventions d'urgence le cas échéant, mais oblige naturellement aux inconvénients que représentent les hospitalisations itératives, et à la persistance des effets indésirables notamment cognitifs couramment associés aux ECT. En ce sens, bien qu'après les séances on puisse prévoir chez ces patients pour lesquels les ECT sont efficaces, une amélioration clinique rapide, on peut également qualifier cette situation d'« impasse thérapeutique ». C'est notamment à cet endroit que la VNS devient une option. Or, puisque l'on présume que l'obtention des effets thérapeutiques attendus après l'implantation astreindra à une certaine patience, un temps pendant lequel ces mêmes patients devront poursuivre les séances d'ECT sera nécessairement requis.

Malgré le besoin apparent de cette coprescription en pratique clinique, les ressources actuelles de la littérature concernant l'utilisation conjointe de la VNS et de l'ECT sont notablement pauvres.

Aussi, on suppose que la représentation spontanée par les praticiens (plus ou moins familiers de la VNS puisqu'elle demeure encore peu répandue) du traitement simultané par ces deux techniques puisse facilement aboutir à d'importantes interrogations.

Sur le plan de la mise en place en parallèle de ces deux procédures de traitement, on peut se demander si un protocole bien défini est authentifiable. L'immersion dans un service dédié à la VNS relève que des éléments manquent pour qu'il puisse en être ainsi. Sur le plan anesthésique, on pourrait en imaginant que les effets indésirables liés à ces deux techniques se

cumulent, envisager un problème de tolérance. Par ailleurs, qu'en est-il de la viabilité d'un dispositif éventuellement fragile placé dans un corps soumis à une crise épileptique généralisée, qui plus est un générateur d'impulsions électriques bordant la région cervicale alors que l'ECT délivre une stimulation électrique à travers le crâne ? La littérature relative à ces questions se résume à la description de quelques cas.

En ce qui concerne les mécanismes d'action de ces deux traitements, la supposition de paramètres contradictoires peut rendre perplexe. Par exemple, la VNS a d'abord été introduite en tant que traitement de l'épilepsie réfractaire (ce qui peut rappeler l'effet d'un traitement antiépileptique tel que la lamotrigine dans la dépression), alors qu'une séance d'ECT revient à produire une crise convulsive chez le patient. Puisqu'il s'agit de deux traitements approuvés dans le cadre de la dépression résistante, on pourrait plus instinctivement espérer qu'entre autre au niveau physiopathologique, des effets synergiques puissent se produire. Cela aurait-il une influence directe dans la pratique, contraignant à modifier la charge délivrée en ECT au vu de l'effet antiépileptique à long terme de la VNS ? On ne retrouve pas d'article qui se consacrerait à l'impact éventuel de la présence du dispositif VNS sur les paramètres de l'ECT. Or, une modification de charge et/ou de durée de crise pourrait bel et bien avoir un retentissement important, entre autres sur le fonctionnement cognitif des patients.

Sur le plan de la stratégie thérapeutique, on peut réfléchir sur la temporalité à privilégier pour l'administration de l'une et de l'autre technique, et sur la potentialité d'attribution du statut de relai à la VNS une fois son efficacité prouvée. Si cet objectif peut être pensé comme tel, la VNS sera-t-elle également capable de le remplir en cas de dépression bipolaire ? En effet, la dimension thymorégulatrice du traitement d'entretien par ECT est d'autant plus utile que l'atteinte de la rémission lors d'états dépressifs constitue le principal défi thérapeutique dans le cadre du trouble bipolaire. Outre la prise en compte de l'efficacité distincte de ces deux thérapies, on peut se demander si l'ajout de la VNS chez un patient traité par ECT entraîne un avantage significatif par rapport à la période durant laquelle il bénéficiait d'ECT seuls. Ceci n'a pas encore été typiquement élucidé.

La problématique susmentionnée s'attache donc aux rapports entre la VNS et l'ECT dans la dépression résistante, car elle constitue une lacune dans la littérature scientifique actuelle.

Par ailleurs, il est important de souligner que la VNS possède également ses propres indications dans la dépression résistante, chez des patients pour lesquels le traitement par ECT n'est pas préconisé, ou encore qui le refusent. Il apparaît donc opportun de décrire cette population particulière de patients. En effet, on sait que des sujets différant de ceux cités plus haut puisqu'ils souffrent d'une pathologie d'intensité plus modérée ne justifiant pas de sismothérapie, plongent également dans une chronicité suite à leur résistance à plusieurs lignes de traitements à visée antidépressive. Ils se retrouvent à leur niveau invalidés à long terme dans leur quotidien, souvent dans l'incapacité de travailler, et recourent fortement aux soins, sans résultats satisfaisants. La VNS pourrait étayer les possibilités thérapeutiques chez ces non-répondeurs.

Proposer de pointer les avantages respectifs et les limites de ces deux procédés, VNS et ECT, revient à proposer d'éclairer une part du champ obscur que forment les alternatives en notre possession dans la dépression résistante.

Ce travail de thèse présentera, après avoir resitué la notion de dépression résistante, tout d'abord ce que la littérature peut actuellement nous dire des points précédemment énumérés dans un but à la fois de comparaison des deux techniques, VNS et ECT, et de description des liens qu'elles entretiennent entre autres dans leur utilisation concomitante. Cette première partie exposera volontiers de façon plus détaillée et spécifique l'étude des publications relatives à la VNS, centre de ce sujet de thèse.

La deuxième partie décrira sous forme de vignettes cliniques les six patients dépressifs résistants pour lesquels la VNS a été indiquée dans le groupe hospitalier universitaire Mondor, à Créteil, puisque ce travail a été réalisé dans le service intersectoriel de psychiatrie de cette structure.

La troisième partie consistera en l'étude de cette série de cas, composée de quatre patients traités par VNS+ECT et de deux patients traités par VNS seule. Les analyses tenteront de répondre aux questions d'efficacité - mesurée en fonction de l'évolution de la symptomatologie, des objectifs de réponse et de rémission, et des prescriptions à visée antidépressive - et de tolérance. Les comparaisons d'évolution porteront à la fois sur les périodes avant-après VNS, et sur des temps plus précis de la période post-VNS. Les résultats des quatre premiers patients seront étudiés de façon différenciée, et s'intéresseront bien-sûr

également à l'influence éventuelle de l'introduction de la VNS sur la prise en charge par ECT déjà en place selon les aspects pertinents.

La quatrième partie correspondra à la discussion de ce travail.

Première partie : Revue de la littérature

Chapitre 1 : Dépression résistante

1.1 De la dépression...

La dépression est reconnue dans le monde entier comme une maladie psychiatrique très répandue. [1] Puisqu'elle y affecte plus de 350 millions de personnes (Organisation mondiale de la santé [OMS], 2012) [2], elle touche environ 9% de la population mondiale. La prévalence vie-entière reportée aux États-Unis est d'environ 20%, avec deux femmes pour un homme ; la prévalence annuelle étant de près de 9%. [3]

Outre les symptômes thymiques, la dépression majeure est directement associée avec des taux élevés de suicidalité (le risque de suicide en vie entière chez les patients présentant un trouble de l'humeur étant de 6 à 15% [4], et restant le principal pourvoyeur de décès liés à une maladie chez les jeunes gens âgés de 15 à 40 ans aux États-Unis [5]) et de mortalité globale avec un risque accru bien établi de décès dû à des troubles somatiques comorbides, tels qu'infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral. Par conséquent, il avait déjà été prédit que la dépression serait la deuxième cause d'invalidité et de handicap d'ici 2020. [1]

En termes médico-économiques, selon l'OMS, la dépression serait également la seconde cause de dépense de santé. En effet, les coûts directs et indirects liés à la dépression représentent déjà 110 milliards de dollars par an aux États-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). [6]

1.2 ...à la dépression résistante

La pathologie dépressive est d'autant plus grave que 50 à 60% des patients présentant un épisode dépressif majeur, ne répondent pas au premier traitement antidépresseur.[7] Un épisode dépressif majeur évolue vers un schéma chronique et/ou récurrent dans 50% des cas,

[8] avec une évolution chronique après chaque 3ème épisode, [9] et environ 80% des patients rechutent un an après le traitement d'un épisode dépressif caractérisé. [10]

Aussi, lorsque les médicaments antidépresseurs sont efficaces, leur effet est léger à modéré, et proportionnel à la sévérité de l'épisode dépressif, avec pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine des tailles d'effet pour la réponse en aigu allant de 0,20 à 0,40. [6] Environ 40% des patients répondant à la médication présenteront des symptômes dépressifs résiduels plus tard. [11] De plus, beaucoup souffrent d'effets indésirables modérés à sévères liés aux antidépresseurs [10].

Pour rappel, la «réponse au traitement» est définie comme une réduction cliniquement significative des symptômes dépressifs habituellement observés avec une meilleure humeur, une réduction de la détresse et une amélioration quotidienne du fonctionnement. Elle a été définie comme une diminution de $\geq 50\%$ de la sévérité des symptômes observés avant le traitement, sur les échelles de cotation de la sévérité de la dépression telles que l'échelle de Hamilton (HDRS) ou l'échelle Montgomery-Asberg d'évaluation de la dépression (MADRS).

Le terme de «rémission » est utilisé lorsque les signes et symptômes de la dépression sont absents ou presque absents. Basée sur l'échelle d'évaluation de Hamilton de la dépression, la rémission nécessiterait un score ≤ 5 ou 7 (un score final très faible indiquant tout au plus des symptômes résiduels minimes).

Le « rétablissement » suggère une prolongation de la période de rémission, indiquant qu'un épisode dépressif majeur n'est pas probable dans le futur proche. [12]

La MADRS est une échelle populaire en raison de sa fiabilité inter-évaluateur élevée et de sa haute sensibilité pour détecter les changements dans les effets de traitement.

En raison de ces caractéristiques, la MADRS a été largement utilisée dans les études sur les troubles de l'humeur. Des scores plus élevés indiquent une gravité symptomatique plus importante. [1]

Les résultats de la première phase du programme STAR-D, le plus grand essai clinique sur la dépression à ce jour, (*The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study ; NB : qui n'incluait pas de patients bipolaires*) sont illustratifs et communément pris en exemple [13]. Ce très large échantillon de patients ambulatoires souffrant de dépression majeure (n = 2876), qui a été conçu pour être représentatif de la moyenne de la population clinique en termes de gravité et de comorbidité, a été traité avec du citalopram à dosage

optimisé pendant 8 à 12 semaines. Bien que presque 70% des patients aient atteint une dose de citalopram de 40 mg ou plus, le taux de réponse ultime au point final de l'étude était inférieur à la moitié (47%) et le taux de rémission n'était que de 28%. [5]

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 [14].

Une autre façon de dire cela est qu'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 de « dose et durée adéquates »). [7]

L'essai STAR*D confirme que les taux de réponse cumulée et de rémission après l'échec de deux traitements antidépresseurs sont respectivement de 73% et de 47%, et après 4 lignes thérapeutiques de 19% et 13%. [15]

Pour précision dans cet essai STAR*D, les taux de rémission avec des stratégies de médication séquentielles ont donc été étudiés, c'est-à-dire qu'en cas d'échec du traitement de niveau 1, les patients ont reçu un traitement de niveau 2, et ainsi de suite. Ces séquences étaient les suivantes : niveau 1 : citalopram ; niveau 2 : sept traitements possibles impliquant quatre switchs de traitements (citalopram -> bupropion à libération prolongée / thérapie cognitive / sertraline / venlafaxine à libération prolongée), et trois options d'augmentation (citalopram + bupropion / buspirone / thérapie cognitive) ; niveau 3 : deux stratégies de switch, par mirtazapine ou nortriptyline, et deux stratégies d'augmentation par lithium ou tri-iodo-thyronine [25 mg] ; niveau 4 : une seule randomisation : tranylcypromine ou venlafaxine à libération prolongée + mirtazapine.

On note que dans le trouble bipolaire (qui concerne 4% de la population), la dégradation de la qualité de vie est principalement imputable à la durée nécessaire pour obtenir la rémission des épisodes dépressifs [16], et que les options thérapeutiques en cas de résistance sont encore plus réduites que pour les dépressions unipolaires [4]. [255] [256]

Une stadification de la dépression résistante a été proposée [14] :

Stade I: Échec d'au moins un essai adéquat d'un antidépresseur d'une classe majeure

Stade II: Résistance au stade I et échec d'un essai adéquat d'un antidépresseur dans une classe différente de celle utilisée dans le stade I

Stade III: Résistance au stade II et échec d'un essai adéquat d'un antidépresseur tricyclique

Stade IV: Résistance au stade III et échec d'un essai adéquat d'un inhibiteur de la monomane oxydase (IMAO)

Stade V: Résistance au stade IV et échec d'une cure d'ECT bilatérale

A noter qu'en Europe, les ECT sont tendanciellement proposées avant les IMAO (contrairement aux Etats-Unis), car la balance bénéfice-risque y est perçue différemment.

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 défi thérapeutique. À elles seules, les dépressions résistantes représentent de 27,3 à 40,1% du coût annuel total de la dépression [17].

1.3 Limitation des alternatives psychopharmacologiques émergentes

Certains progrès ont été accomplis dans le développement de nouvelles molécules efficaces et sûres telles que la vortioxétine ou plus anciennement l'agomélatine, mais on ne peut pas dire qu'elles aient véritablement surpassé les antidépresseurs standards. Des nouveaux traitements basés sur la stratégie pharmacothérapeutique sont apparus, tels que la kétamine ou les antagonistes sélectifs du récepteur NMDA du sous-type 2B (NR2B) [18] avec des mécanismes autres que l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs monoaminergiques. Le constat que la kétamine pouvait réduire les symptômes dépressifs en quelques heures d'administration a appuyé le rôle important du glutamate dans le développement de la dépression [19]. Elle vient d'être commercialisée sous forme de spray nasal. Cependant, les données sur les taux de rémission et de récurrence sous kétamine font toujours défaut. On peut également nommer un intérêt général pour les drogues psychédéliques comme la psilocybine.

Bref il ne semble actuellement pas y avoir d'innovations fondamentales pour le traitement à long terme de la dépression avec une pharmacothérapie antidépressive.

Les stratégies complémentaires non invasives et de soutien sont mises en évidence, telles que la luminothérapie et l'exercice physique (aérobie, plus de 30 minutes, 2 fois par semaine) ainsi que des stratégies alternatives, telles que les méthodes de relaxation en général incluant notamment la sophrologie et des programmes structurés de méditation. Dans les traitements complémentaires, on retrouve également la vitamine D, les omégas 3 et l'aspirine.

Cependant, leur statut dans les schémas thérapeutiques actuels reste à établir, et nombreuses sont les stratégies difficiles à appliquer en programme ambulatoire. Il existe notamment en France un problème d'accès à ces traitements, étant donné le peu de professionnels formés, et le coût que cela représente.

Bien que les interventions psychosociales fondées sur des preuves [20] soient également en sous-développement, malheureusement, jusqu'à 50% de tous les patients atteints de dépression n'obtiennent pas de rémission avec les traitements actuellement disponibles [21].

On note que la population de non-répondeurs unipolaires n'est pas uniquement constituée de patients souffrant de dépression d'intensité sévère ayant leur place principalement en hospitalisation, mais aussi de patients marqués par une dépression d'intensité légère pour lesquels les antidépresseurs n'ont pas d'efficacité supérieure au placebo et qui devraient bénéficier en première intention d'une indication psychothérapeutique. [1]

Cet éventail restreint d'alternatives thérapeutiques est consternant si l'on adhère au modèle conceptuel le plus couramment utilisé et qui forme la base de la plupart des directives de pratique clinique pour la dépression, souligné notamment par Bakish, à savoir que « la rémission complète devrait être l'objectif dans le traitement des patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé et est d'ailleurs actuellement considérée comme le gold standard pour les résultats des traitements, car elle conduit à un état sans symptômes et à un retour à des niveaux pré-morbides de fonctionnement » [14]. Ce postulat s'attache notamment au principe que les patients qui présentent moins de symptômes résiduels après le traitement auront également dans l'avenir moins de symptômes dépressifs. [6] C'est-à-dire que l'importance pronostique et fonctionnelle de cet objectif est bien établie.

Un défi critique dans la prise en charge des patients dépressifs résistants est de maintenir la rémission et de minimiser les rechutes. Les résultats de STAR * D démontrent que la probabilité de se remettre et de maintenir la rémission pendant un an chez les patients aux niveaux 3 et 4 de l'essai était décevante (5% et 3% respectivement [22]).

Bien que la référence soit une rémission symptomatique soutenue, les paragraphes précédents soulignent cependant qu'elle est très improbable après plusieurs tentatives de traitement. Ce modèle pousse de nombreux cliniciens à continuer à changer ou ajouter des traitements malgré le peu de chances de rémission ou de restauration fonctionnelle complète et malgré le risque croissant d'événements indésirables dû à la polypharmacie.

Même quand la rémission est obtenue, les sujets correspondants peuvent parfois témoigner d'une déficience fonctionnelle persistante avec une qualité de vie réduite indépendamment des symptômes dépressifs [23].

Il apparaît important d'énoncer que cela a conduit à envisager un modèle alternatif nommé «dépression difficile à traiter». [24]

1.3 La dépression « difficile-à-traiter » (*difficult-to-treat depression*)

En effet, d'un côté cet autre modèle invite à repenser le concept-même de dépression résistante en pointant ses limites, et propose des angles d'approche espérés de meilleure qualité dans le traitement des patients. Et d'un autre côté la naissance-même de ce modèle, s'il est supposé prétendre à un objectif moins ambitieux, met encore en exergue l'insuffisance des options actuelles.

Il accepte que le traitement vise chez certains patients dépressifs à pouvoir passer à un contrôle optimal des symptômes plutôt que de cibler une rémission. Lorsqu'une dépression difficile à traiter est suspectée, les nombreuses causes traitables de dépression persistante doivent être évaluées et traitées (étant donné l'importance de la rémission lorsqu'elle est possible) avant qu'une dépression difficile à traiter puisse être désignée.

Ce modèle fournit une base pratique pour déterminer quand mener une évaluation dédiée.

Une fois que la dépression difficile à traiter est confirmée, le traitement peut mieux se concentrer sur une prise en charge optimale de la maladie (contrôle des symptômes et amélioration fonctionnelle).

Le traitement de la dépression est actuellement conçu en trois phases. Phase aigüe : le traitement amène idéalement le patient à un état sans symptôme, visant une rémission plutôt que de se contenter d'une réponse si possible. Phase de consolidation : vouée à empêcher la résurgence de l'épisode index (une rechute). Phase de maintenance : en cas de dépression récurrente - trois ou plus d'épisodes - les recommandations de traitements de phase d'entretien sont indiquées pour éviter un nouvel épisode (une récurrence). [25] [26]

Cette conceptualisation actuelle des phases de traitement a plusieurs limites. Premièrement, elle ne s'applique pas aux nombreux patients pour qui la rémission est difficile à obtenir ou à maintenir.

Deuxièmement, elle a favorisé une pratique de prescription de lignes thérapeutiques successives avec peu de preuves sur la façon de séquencer ou d'associer les divers traitements disponibles. Cela ne résout pas le problème du moment où renoncer à la rémission comme objectif du traitement et à la place, se concentrer sur l'optimisation du contrôle des symptômes, du fonctionnement et de la qualité de vie.

L'implication est que les révisions et ajouts de traitement doivent être poursuivis même avec les risques d'une polymédication qui n'est pas fondée sur des preuves et qui risque d'entraîner des événements indésirables plus graves. La notion de dépression résistante est dérivée de cette conceptualisation basée sur les phases de traitement.

La notion de dépression résistante présente en elle-même des limites supplémentaires. Premièrement, elle ne désigne pas un groupe biologiquement homogène. Quand nous la définissons par le nombre d'essais thérapeutiques ayant échoué, la définition devrait logiquement évoluer au fur et à mesure que l'on introduit plus de pharmacologie, psychothérapie, neuromodulation et autres traitements.

Deuxièmement, les traitements inefficaces définissent probablement des groupes assez différents. Autrement dit, des dépressions qui résistent à des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et celles qui résistent à l'ECT sont sans doute assez distinctes.

Troisièmement, la définition des «essais infructueux», utilisée pour définir la dépression résistante, ignore le risque plus élevé bien connu de rechute / récurrence chez les patients pour lesquels le nombre de traitements tenté a été le plus élevé. Ceci dit, au regard de STAR * D et de nombreux autres essais à long terme, il apparaît deux voies qui mènent vers la dépression résistante: (1) l'échec de réponse et (2) l'incapacité de maintenir la réponse. Puisque les définitions actuelles se concentrent exclusivement sur les échecs des essais de traitement aigu sans tenir compte des patients qui rechutent sous médication, elles ne capturent pas une très grande proportion de dépressions pour lesquelles les traitements échouent.

Quatrièmement, les nombreuses tentatives de traitements échoués doivent délimiter les frontières de la dépression résistante [22] [27]. Cependant, le fait que le diagnostic d'une résistance au traitement légère, modérée ou sévère repose également sur le contexte clinique indépendamment du nombre d'échecs, n'a pas été reconnu. Par exemple, des preuves concernant l'efficacité et la sécurité des prochaines étapes de traitement possibles doivent être considérées non seulement au regard du nombre mais aussi des types d'échec antérieur. Par exemple, la stimulation cérébrale profonde ne serait pas conseillée sans essai sur un modèle établi, moins invasif et mieux étudié tel que la TMS ou l'ECT. Le degré de dépression résistante requis pour prendre une décision peut être tout-à-fait différent du degré nécessaire pour en prendre une autre, comme l'a aussi récemment suggéré McAllister- Williams et coll. (2018).

Cinquièmement, le type de résistance est important à considérer en clinique. Les dépressions sont, après tout, biologiquement et étiologiquement hétérogènes. Ainsi, les personnes traitées par quatre ISRS différents peuvent accéder à une palette différente de traitements par rapport à celles traitées avec un ISRS, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, une psychothérapie et un agent d'augmentation dopaminergique comme le pramipexole ou l'aripiprazole.

Ces limitations dans la conceptualisation et l'opérationnalisation de la dépression résistante ont conduit à proposer la reconceptualisation suivante: «dépression difficile-à-traiter» (DTD).

Alors que la réponse et la rémission sont utiles dans des délais brefs, chez de nombreux patients des symptômes dépressifs varient considérablement au fil du temps : de «pratiquement aucun», à «sous-syndromique» et à «des symptômes qui atteignent les seuils pour la dépression mineure ou majeure» [28].

En cas de suspicion de DTD, les cliniciens peuvent agir pour évaluer et corriger tous les obstacles qui empêchent l'accomplissement d'un état asymptomatique soutenu avec une récupération fonctionnelle complète.

Ces efforts produiront une rémission chez certains patients, mais pas chez d'autres.

Alors que l'on note l'absence d'une preuve universellement acceptée pour une ligne de démarcation de la dépression résistante, plusieurs publications mettent en évidence la présentation et l'évolution des patients chez qui une dépression difficile-à-traiter est suspectée sinon confirmée [25] [29].

Un autre avantage du concept de DTD est qu'il reconnaît à la fois les résultats à court et long termes (problème de la chronicité), alors que la dépression résistante se concentre sur les traitements de phase aiguë échoués uniquement.

Les patients DTD traversent leur premier épisode dépressif avant d'atteindre l'âge de 30 ans, ont des épisodes plus chroniques et fréquents, une probabilité plus élevée d'antécédents familiaux de dépression et plus de symptômes résiduels. L'évolution de la dépression est marquée par la chronicité, la polymédication, le mauvais fonctionnement et la qualité de vie dégradée, un niveau élevé de suicidalité, et un haut niveau de comorbidité psychiatrique et médicale avec un fort recours aux services de soins. Autrement dit, les principales caractéristiques de la DTD impliquent une combinaison de chronicité et de gravité, une altération de la capacité fonctionnelle, des problèmes psychiatriques et médicaux

généraux comorbides concomitants, et une réponse aiguë plus faible avec un plus grand risque de rechute.

Les chercheurs ont tenté de reconnaître ces personnes avant le début du traitement car la détection précoce pourrait accélérer la considération de traitements alternatifs, un plan d'action particulier ou un adressage vers des consultations spécialisées. Actuellement, il n'est pas possible d'identifier de manière fiable les individus avec DTD sans démontrer que plusieurs traitements n'ont pas été soldés par une réussite et que la présence de causes traitables de dépression a été éliminée. [24]

L'absence de réponse ou de rémission peut en effet être due à une multitude de causes. Les facteurs qui ont été déterminés comme contribuant à la résistance [9] se retrouvent dans ces causes, telles qu'un diagnostic incorrect, un traitement inadéquat (dose, durée), le défaut d'observance, la pharmacogénétique, les comorbidités psychiatriques (trouble anxieux en premier lieu, troubles de personnalité, abus de substance), les comorbidités médicales, et les facteurs de stress psychosociaux.

De plus, la dépression peut contribuer à sa propre perpétuation avec ses effets néfastes sur l'activité, l'exercice et le régime alimentaire, et la propension à l'automédication avec de l'alcool ou d'autres substances. Aussi, marginalement les bénéfices secondaires à être déprimé peuvent motiver l'exposition de sa maladie par une personne dans le but d'acquérir une invalidité ou de modifier les attitudes et solliciter le soutien de ses proches.

Il est nécessaire de juger de l'adéquation ou non de la médication préalable, en vérifiant exactement ce que le patient a pris, à quelle dose et pour combien de temps. Même dans les premiers stades de la résistance au traitement, l'adhésion et la tolérance peuvent être des obstacles majeurs. Il est également nécessaire de vérifier les taux plasmatiques des traitements.

Evaluer les pathologies médicales générales concomitantes, ainsi que les traitements utilisés pour les soigner, qui peuvent (1) provoquer des symptômes dépressifs, par exemple comme pour certains cancers, démence ou troubles endocriniens; ou (2) interférer avec la capacité des antidépresseurs à agir en affectant des facteurs pharmacocinétiques (absorption chimique, distribution, contrôle de la réponse cellulaire), sera également d'intérêt.

L'objectif principal revient, une fois la pathologie donc examinée au plus près au plan individuel, à utiliser toutes les interventions disponibles pour maîtriser la dépression et les symptômes associés tels que les plaintes somatiques et l'anxiété, restaurer le plus de fonction possible, et réduire le risque de futures exacerbations de symptômes en cas d'obtention d'une efficacité partielle. Ces efforts peuvent notamment permettre aux patients d'appréhender les variabilités de leur état au quotidien et de mieux adapter leur environnement à leurs capacités et difficultés. [24]

Pour soutenir le développement de stratégies thérapeutiques efficaces et circonscrire leurs mécanismes d'action, la recherche avance bien-sûr dans le sens d'une compréhension de la physiopathologie de la dépression.

1.4 Physiopathologie

Malgré les progrès dans notre connaissance de la neurobiologie du trouble dépressif, actuellement aucun mécanisme établi ne peut expliquer toutes les facettes de la maladie. Les modèles animaux disponibles ont permis la découverte de nombreuses voies potentiellement impliquées, bien que l'applicabilité de ces résultats chez l'homme soit encore embryonnaire. Par conséquent, la description des modèles physiopathologiques de la dépression est représentée par les résultats des études cliniques, en privilégiant les aspects confirmés dans les méta-analyses. [2]

Du point de vue génétique, nous savons depuis plus d'un siècle qu'il existe des clusters de dépression au sein des familles. Les parents au premier degré des patients dépressifs présentent un risque multiplié par trois et l'héritabilité de ce trouble a été quantifiée à environ 35% [30]. De plus, le chevauchement génétique entre la dépression et d'autres troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie et le trouble bipolaire, a été identifié [31]. Cependant, dans la recherche des principaux effets génétiques jusqu'à présent, la dépression n'a pas révélé de résultats cohérents et de réplification significatifs, comme l'indique une analyse de divers GWAS incluant 9240 cas et 9 519 témoins [32]. Des études de taille similaire sur d'autres pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, qui a héritabilité plus élevée, ont impliqué de manière convaincante au moins quelques loci génétiques. Le

risque de trouble dépressif majeur est hautement polygénique et implique de nombreux gènes avec de petits effets [33], qui, associés à l'hétérogénéité des phénotypes de dépression, nécessite de hauts nombres de patients pour déceler des associations significatives. Une étude récente d'association pangénomique chez des patients chinois avec une approche phénotypique plus homogène (trouble dépressif récurrent nécessitant des soins ambulatoires) a pu confirmer deux loci génétiques significatifs [34]. De plus, 15 loci génétiques avec une signification à l'échelle du génome ont été associés avec un risque de dépression auto-déclarée chez 75607 patients versus 231 747 contrôles d'origine européenne [35].

En ce qui concerne les facteurs environnementaux, les premières études épidémiologiques se sont concentrées sur les événements de vie stressants qui sont temporairement liés au trouble dépressif majeur, généralement dans l'année précédant son commencement; les principaux événements documentés (tels que perte d'emploi, insécurité financière, problèmes de santé chroniques ou potentiellement mortels, exposition à la violence, séparation et deuil) [36] surviennent le plus souvent à l'âge adulte.

Cependant, des données plus récentes se sont concentrées sur l'exposition à des événements dans l'enfance comme antécédent d'un épisode dépressif survenant plus tard dans la vie. Ces événements comprennent des abus physiques et sexuels, une négligence psychologique, une exposition à la violence domestique ou une séparation prématurée des parents à la suite d'un décès ou d'une séparation, avec une preuve claire d'une relation dose-dépendante entre le nombre et la gravité des événements de vie indésirables et le risque, la gravité et la chronicité du trouble dépressif. [37] Il s'agit également d'une interaction épigénétique. Les personnes ayant des antécédents de traumatisme infantile ont plus de deux fois plus de risque de développer un trouble dépressif. En outre, les patients atteints de dépression et ayant des antécédents de traumatisme infantile présentent une sévérité plus élevée, une évolution plus défavorable et plus de non-réponse au traitement que les patients sans histoire traumatique [38]. Pour certains patients, les traumatismes antérieurement subis ont été si accablants qu'un trouble de stress post-traumatique est associé à la dépression. Ce double diagnostic nécessite une gestion différente de celle de la dépression seule. Ces personnes peuvent avoir développé une plus grande sensibilité à des stress «mineurs» ou être moins en mesure de s'en remettre, et des stress même modestes peuvent les déstabiliser. Dans ces cas la psychothérapie peut être le pilier du traitement.

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est au centre du modèle neurobiologique qui cherche à expliquer les conséquences durables d'un traumatisme précoce. Beaucoup d'études sur les animaux ont montré que le stress au début de la vie produit une augmentation de l'activité de libération de corticotropine au sein des circuits neuronaux [39].

Aussi, la résistance aux glucocorticoïdes, l'hyperactivité de l'axe HPA et une inflammation accrue sont toutes évidentes dans la dépression [40] [41].

Les récepteurs au cortisol sont largement répartis dans le cerveau, spécialement dans l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus, des régions qui sont atteintes dans la dépression. Les études cliniques mettent en évidence la suractivité de cet axe HPA chez les patients dépressifs (avec de hauts taux de cortisol sériques, et une élévation exagérée du cortisol après le test à la dexaméthasone). Le cortisol peut diminuer l'activité du cortex cérébral, particulièrement dans les régions à forte densité de récepteurs aux stéroïdes, ceci conduisant à des dépressions « endogènes » plus sévères. [10]

Un rôle du dysfonctionnement immunitaire périphérique et des mécanismes neuro-immunologiques dans cette pathologie a été soutenu par une grande étendue de preuves issues d'études animales. Ces modèles ont également fourni des informations intéressantes sur la façon dont les cytokines peuvent, directement et indirectement, affecter les circuits cérébraux, en lien avec le comportement et l'humeur. Les cytokines périphériques peuvent être transportées à travers la barrière hémato-encéphalique pour agir directement sur les cellules résidant dans le système nerveux central (SNC), y compris les astrocytes, la microglie et les neurones. De plus, les signaux inflammatoires peuvent être acheminés vers le SNC par des mécanismes cellulaires (infiltration du SNC par les cellules immunitaires périphériques) ou la signalisation via le nerf vague (le « réflexe »). Les modèles animaux ont montré que ces voies convergent dans le SNC pour modifier les programmes moléculaires (par exemple, l'expression de récepteurs), la neurogenèse et la plasticité [42]. Les observations cliniques suggèrent que des mécanismes de l'inflammation pourraient également être d'intérêt dans le développement d'une dépression chez les patients. Par exemple, une étude basée sur la population a montré que les infections sévères et les maladies auto-immunes en augmentent le risque [43].

A l'égard de notre sujet plus précisément, la dépression résistante, l'origine inflammatoire constitue une hypothèse actuellement très discutée [44]. 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 l'IL-1 et le TNFα. 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 TNFα. Dans ce contexte, il a été proposé qu'une inflammation chronique à bas niveau puisse être impliquée dans 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. 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 TNFα 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 [45]. De même, les cytokines pro-inflammatoires activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui est suractivé chez les patients déprimés [86]. Cette suractivation aboutirait à une élévation des taux de cortisol, qui elle-même majorerait l'inflammation systémique via la sécrétion de TNFα 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. [7]

La contribution de la neuroplasticité est soulignée. Le terme de « plasticité neuronale » englobe un ensemble de mécanismes, depuis la naissance, la survie, la migration et l'intégration de nouveaux neurones à l'excroissance des neurites, la synaptogenèse et la modulation des synapses matures. [87] Des niveaux bas de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) ont été mesurés dans les sérums de patients atteints de trouble dépressif. Le BDNF et d'autres régulateurs de la neuroplasticité pourraient affecter le comportement par leur contrôle de la neurogenèse. L'expression de BDNF est associée à la survie et la différenciation neuronales, alors qu'un manque en BDNF aboutit à l'apoptose. De plus, le BDNF joue un rôle-clef dans la potentialisation à long terme de la fonctionnalité des neurones, pour faciliter la transmission synaptique dans des aires cérébrales où les neurones sont constamment sollicités. [10] Les niveaux d'ARNm de BDNF sont également réduits dans

les leucocytes des patients atteints de trouble dépressif majeur, et il a été présenté que les traitements antidépresseurs pharmacologiques et non pharmacologiques normalisent les niveaux de BDNF. Chez les rongeurs, une neurogenèse adulte efficace survient après un traitement antidépresseur qui réduit la réactivité au stress. [46]

Le rôle des monoamines a notamment été soutenu par la découverte dans les années 1950 et, plus tard, de l'interrogation mécanistique des premiers antidépresseurs : tricycliques (TCA) et inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO). Ces résultats entre autre ont stimulé le développement d'une longue série de traitements à base de composés monoaminergiques, qui continuent à dominer le domaine de la psychopharmacologie moderne dans la dépression. [2] Sur le plan physiopathologique, selon l'hypothèse monoaminergique, les antidépresseurs (1960) ont une activité synaptique dans des circuits contrôlés par des neurotransmetteurs (norépinéphrine, dopamine et sérotonine). Dans la dépression, les concentrations de monoamines dans la fente synaptique sont basses. Bien que cela semble corroborer l'activité pharmacologique des traitements antidépresseurs, ce n'est pas suffisant pour expliquer d'autres observations, telles que le délai de temps pour obtenir une action thérapeutique, et le fait que les symptômes dépressifs ne soient pas directement reliés aux taux de monoamines synaptiques. [10]

On évoque dans la dépression des altérations structurelles du cerveau. Il va de soi qu'une combinaison des mécanismes moléculaires et cellulaires de la pathobiologie mentionnés pourrait finalement contribuer à des changements de morphologie dans la structure cérébrale détectés par neuroimagerie. On peut par exemple citer une méta-analyse sur 143 études, dans laquelle 88 ont confirmé des volumes plus faibles chez les patients avec état dépressif majeur par rapport aux témoins dans les noyaux gris centraux, le thalamus, l'hippocampe l'amygdale et plusieurs régions frontales. En outre, ces changements de volume hippocampique ont été corrélés avec la durée de la maladie et ont été inversés ou empêchés par un traitement antidépresseur chronique chez des patients atteints. [87] Ceci définit l'hypothèse neurogénique. Aussi, les études de neuroimagerie ont identifié des anomalies dans l'activation ou la connectivité au sein du réseau pariétal préfrontal médial en mode par défaut et dans le circuit de contrôle cognitif frontopariétal. [2] Les études fonctionnelles démontrent un haut niveau d'activité dans le cortex préfrontal ventromédial et un niveau faible dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Les patients dépressifs présentent une plus faible excitabilité dans le cortex moteur gauche et une activité cérébrale plus importante

dans le cortex droit. Par exemple, le retard psychomoteur et la déficience des fonctions exécutives sont liés au cortex préfrontal dorsolatéral, les sentiments de culpabilité et la perte d'espoir sont liés à la dysfonction de l'amygdale et de l'hippocampe, l'anhédonie est liée au noyau accumbens, et le jugement émotionnel négatif au déséquilibre droit-gauche. [10] Ces résultats suggèrent que la dépression soit associée à l'activation de régions qui médient les réponses aux émotions et au stress, alors que les aires qui inhibent l'expression émotionnelle présentent des altérations fonctionnelles qui pourraient interférer avec la modulation de la réponse au stress. [11]

Compte tenu du besoin évident d'options de traitement supplémentaires et durables pour les patients dépressifs, notamment sévères et chroniques, résistants aux traitements standards, et des connaissances émergentes sur les circuits cérébraux dysfonctionnels sous-jacents dans la dépression, des avancées technologiques se sont consacrées à l'élaboration d'un champ thérapeutique prometteur dans la dépression résistante appelé « neuromodulation ». [47] [259] En la matière, on peut d'ailleurs opposer à STAR * D la limite de l'absence de données sur l'efficacité des interventions de neurostimulation. [24]

Ce travail de thèse se concentre sur l'une d'entre elles, la stimulation du nerf vague, et examine ses rapports avec l'électroconvulsivothérapie.

Chapitre 2 : Introduction des techniques

2.1 Histoire

2.1.1 Electroconvulsivothérapie (ECT)

Pendant plus de 50 ans, l'électroconvulsivothérapie (ECT) a été le seul traitement non pharmacologique, somatique des troubles psychiatriques à large usage.

On peut rappeler que d'autres modalités, telles que le coma insulinaire, les chocs thermiques, la malariathérapie, ont été utilisées pendant des périodes variables. Ces fameuses

« thérapies de choc » du 20ème siècle correspondent à une période sombre de la discipline, et n'ont plus de place dans la psychiatrie clinique.

Cette situation a considérablement changé puisque la recherche dans le domaine de la stimulation cérébrale a forgé une perspective nouvelle dans le traitement des troubles psychiatriques en général et de la dépression en particulier. Les deux premières décennies du millénaire actuel ressemblent d'ailleurs aux décennies de la stimulation cérébrale en psychiatrie.

Plusieurs approches différentes sont à l'étude. Certaines ont le potentiel de franchir le seuil d'utilisation clinique, tandis que d'autres sont encore à un stade d'application très limité dans le contexte de la recherche uniquement. [41]

L'utilisation des crises induites chimiquement remonte aux années 1930, époque où le neuropsychiatre hongrois Meduna a émis l'hypothèse d'un « antagonisme biologique » entre la schizophrénie et l'épilepsie chez les patients, de sorte que les crises devaient être « protectrices » vis-à-vis la psychose. Malgré le succès de Meduna dans le traitement des patients atteints de schizophrénie avec des crises induites par le camphre, l'utilisation de cette modalité a été douloureuse et peu fiable.

En 1938, les médecins italiens Cerletti et Bini ont administré avec succès la première crise thérapeutique induite électriquement à un patient [48]. Par la suite, la pratique de l'ECT s'est rapidement répandue dans toute l'Europe et aux États-Unis, devenant une forme dominante de thérapie pour une variété de troubles psychiatriques et neurologiques.

L'utilisation de l'ECT (jusqu'alors régulièrement de 1ère intention) a diminué dans les années 1950 avec l'arrivée des traitements médicamenteux antipsychotiques et antidépresseurs, fruit de l'enrichissement des connaissances en neurophysiologie et psychopathologie.

Des idées fausses promulguées par des représentations sensationnalisées de l'ECT, tel que dans le film *Vol au dessus d'un nid de coucou*, et des échos médiatiques négatifs, ont accru le désintérêt du public (Jenkusky 1991) et continuent d'en faire un objet de controverse. [49]

Bien que plus tôt les tentatives de traitement aient été accompagnées de blessures et de complications, les techniques ont considérablement évolué avec l'utilisation systématique d'agents anesthésiques, de relaxants musculaires, l'oxygénation et la surveillance des crises. [26] Le taux de mortalité a été estimé à moins de 1 décès pour 73440 traitements. [50] Aussi, aucune étude clinique n'a démontré de dommages aux structures cérébrales liés à l'administration de l'ECT.

Au cours des dernières décennies, l'ECT a connu une résurgence, en partie à la lumière d'une reconnaissance croissante de ses avantages et de son profil de sécurité, et en partie en raison des limites des modalités pharmacologiques existantes. Le développement de l'ECT moderne a marqué les années 80. [49] On estime qu'un à deux millions de personnes sont traitées chaque année par ECT dans le monde. [51]

Il s'agit de la 1ère technique de stimulation cérébrale et de la plus étudiée dans la dépression résistante. [10] Il est établi que dans le cas de résistance, des traitements physiques doivent être tentés, en particulier les ECT, qui sur plusieurs décennies se sont avérées efficaces et ont souvent sauvé des vies, [52]. Elles demeurent le traitement de choix pour les patients résistants à la pharmacothérapie. [53]

Elle est un traitement conventionnel avec peu de contre-indications, érigé au statut de « gold-standard » réservé au groupe contrôle dans les études d'évaluation de nouveaux traitements (par exemple, la magnéto-sismothérapie). [47]

2.1.2 Stimulation du nerf vague (VNS)

Quant à elle, la stimulation du nerf vague (VNS) n'appartenait initialement pas à la discipline psychiatrique.

Le neurologue américain James L. Corning (1855-1923), a été décrit par Lanska (2002) comme «une figure énigmatique et controversée». La controverse entoure des allégations de plagiat, et pourtant Lanska (2002) a observé que plusieurs des contributions scientifiques de Corning n'ont pas été reconnues, parmi lesquelles son développement d'un dispositif primitif pour la stimulation du nerf vague ayant pour but l'amendement des crises épileptiques. Corning croyait que les crises étaient causées par l'« hyperémie veineuse » et

que la compression manuelle de l'artère carotide les corrigerait, en diminuant la fréquence cardiaque et en abaissant ainsi le débit cardiaque. Bien que Corning ait signalé que cette forme de VNS était considérablement efficace pour la suppression des crises, il n'était pas largement accepté par ses contemporains et a été largement oublié pendant un siècle.

En 1938 (*coïncidence de la même année que celle citée plus haut pour la première crise électriquement délivrée par Cerletti et Bini*), Bailey et Bremer ont reconnu le potentiel d'utilisation de la VNS pour son influence directe sur le système nerveux central, plutôt que pour ses effets physiologiques indirects (hypothèse de Corning). Ils ont rapporté que, chez le chat, la VNS a entraîné l'activité synchronisée du cortex préfrontal orbitaire.

Maclean et Pribram, en 1949, ont appliqué la VNS à des primates anesthésiés et ont rapporté que des ondes lentes étaient provoquées par la VNS, générées au niveau du cortex préfrontal latéral.

En 1951, Dell et Olson ont signalé que la stimulation électrique du nerf vague provoquait des réponses dans le complexe ventral postérieur et les régions intralaminaires du thalamus chez le chat éveillé.

En 1985, Zabara a raisonné à partir de l'anatomie humaine et de ces rapports antérieurs, et fait l'hypothèse que la VNS aurait un potentiel clinique pour le contrôle de l'épilepsie. Il a démontré que la VNS a non seulement atténué les convulsions motrices induites par la strychnine et les tremblements induits par le pentylènetétrazole chez les chiens, mais que les effets bénéfiques de la VNS dans la suppression des crises se prolongeaient au-delà de la stimulation aiguë (Zabara, 1992).

Le premier implant rapporté d'un dispositif VNS chez l'homme pour le traitement d'une épilepsie résistante à long terme remonte à 1988, et fut bientôt suivi par davantage d'implants humains (Rutecki, 1990, Penry et Dean, 1990). [54]

Ce traitement non pharmacologique a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'épilepsie en 1997. [55]

Or, une amélioration significative de l'humeur, indépendante de l'activité critique, chez des patients atteints d'épilepsie traités par VNS a été notée par Elger et al., qui a suggéré que d'autres recherches devraient étudier l'utilisation de la VNS comme traitement de la dépression. [54]

Cette observation clinique incidente conduit à une étude prospective pilote sur l'humeur des patients épileptiques traités soit par VNS soit par médicaments antiépileptiques. Une amélioration significative de l'humeur dans le groupe VNS à trois mois, semblant indépendante de toute amélioration dans le contrôle des crises aboutit à la conclusion que la VNS a un effet distinct sur les symptômes dépressifs. [56] La même conclusion était rapportée dans une étude européenne conduite à peu près au même moment dans un groupe de patients épileptiques (N = 11) avec une dépression d'intensité légère. [57]

L'observation de Gerda Elger a mené à la première étude, pilote, ouverte, multicentrique, des effets de la VNS chez les patients atteints de dépression, publiée par Rush Et coll. (2000). [58] Les 30 patients n'avaient pas d'antécédents d'épilepsie et tous ont eu un diagnostic d'épisode dépressif d'intensité sévère conforme au DSM-IV. Ils avaient tous souffert de quatre ou plus épisodes dépressifs majeurs au cours de leur vie et l'épisode dépressif actuel ne répondait pas au traitement (en moyenne 16 échecs de traitements antidépresseurs, score de Hamilton 36.8+/-12,6, durée d'épisode 9,9+/-10.8ans). Douze patients (40%) ont présenté une amélioration thymique après seulement dix semaines de VNS.

Ces données ont incité la FDA à approuver l'étude clinique d'un an dirigée par le Dr L. Marangell [59] - proposant de suivre ces mêmes 30 patients pendant encore 9 mois. Le taux de réponse de 40%, rapporté à l'origine par Rush et al. (2000), était maintenu sur cette période prolongée. C'est pourquoi Marangell et al. (2002) ont conclu que la VNS avait un bénéfice symptomatique soutenu après un an et que des études cliniques complémentaires, longitudinales, avec des cohortes de patients plus importantes devaient être menées. [54]

2.2 Approbation dans la dépression résistante

En 2001, le système VNS Therapy (Cyberonics Inc., Houston, TX) a été approuvé pour être utilisé chez les patients dépressifs résistants ou intolérants au traitement, incluant la dépression unipolaire et bipolaire, au Canada et dans l'Espace économique européen.

Conformément à la Loi de 1997 sur la modernisation de la FDA, les traitements qui répondent aux besoins médicaux non satisfaits sont admissibles à l'approbation accélérée (par exemple, les agents antirétroviraux pour l'infection à VIH). En conséquence, la FDA a accéléré l'approbation concernant la thérapie VNS en raison du manque de médicaments approuvés et des préoccupations concernant l'efficacité à long terme et l'innocuité de l'ECT. De plus, le processus de la FDA pour l'approbation d'un nouveau médicament exige l'efficacité et l'innocuité démontrées par deux études randomisées, contrôlées par placebo. Cependant, la FDA requiert un standard différent pour les dispositifs médicaux conformes aux normes avec des règles moins contraignantes. En effet, 55% des dispositifs nouvellement approuvés sont soutenus par des données provenant d'essais cliniques non randomisés (Kahan, 2000), étant donné les difficultés inhérentes de réalisation d'une étude en aveugle. [60]

En juillet 2005, la thérapie par stimulation du nerf vague (VNS Therapy *) est devenue le premier traitement approuvé par la FDA spécifiquement pour la dépression résistante (TRD), chez les patients de 18 ans et plus qui connaissent un épisode dépressif et ne répondent pas adéquatement à 4 traitements antidépresseurs ou plus. [61]

On note que cinq traitements ont reçu l'approbation réglementaire aux États-Unis pour la dépression résistante, dont 3 dispositifs [(ECT), (VNS), (stimulation magnétique transcrânienne TMS)], un médicament (l'aripiprazole, antipsychotique atypique) et un aliment médicinal (l'acide folique).

Dans le report de ces approbations, l'ECT est décrite comme restant le traitement aigu de référence de la dépression résistante et de la dépression sévère, avec de grandes tailles d'effet dans des études de comparaison contrôlées et actives avec la pharmacothérapie. [61] Elle est associée au délai d'action le plus rapide, bien que les taux élevés de rechute à l'arrêt et les effets secondaires cognitifs soient préoccupants. [62] La VNS intervient à long terme et en adjonction dans le traitement de la dépression chronique ou récurrente chez les patients qui ont manifesté une réponse inadéquate à quatre traitements antidépresseurs bien conduits ou plus.

Les trois autres traitements approuvés s'adressent a priori à des patients moins sévères. En octobre 2008, le CDRH (Center for Devices and Radiological Health) de la FDA a

approuvé le système NeuroStar TMS en monothérapie pour les patients dépressifs légers à modérés qui ont échoué à répondre à un antidépresseur antérieur à ou au-dessus de la dose minimale efficace. En 2007, l'aripiprazole a été approuvé sur la base de deux essais contrôlés par placebo positifs de 6 semaines chez des patients atteints d'épisode dépressif majeur qui ont montré une réponse insuffisante à 2 à 4 traitements antidépresseurs (dont un essai mené prospectivement pendant 8 semaines). L'acide folique, sous le nom de marque Deplin, est classé comme aliment médicinal approuvé pour l'augmentation des antidépresseurs. L'indication de la FDA est destinée aux patients ayant une faible concentration plasmatique en acide folique, en particulier pour les personnes qui ont un trouble dépressif majeur qui n'a pas pleinement répondu ou peut ne pas répondre complètement au traitement antidépresseur. Bien que chacun de ces traitements ait été étudié chez des patients répondant à une large définition catégorielle de la dépression résistante, l'hétérogénéité des populations de patients et des plans d'étude spécifiques rend difficile la comparaison directe de ces thérapies. Aussi, notons que deux essais pivots soutenus par l'industrie sur la stimulation cérébrale profonde (DBS) ont été interrompus du fait d'effets indésirables graves et d'efficacité insuffisante (cg25 et VS). [61]

Les guidelines internationales récentes mentionnant la VNS (ce n'est par exemple pas le cas des guidelines NICE qui datent de 2009) la proposent 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 ; 3e édition – 2010 ; confirmée en 2015 [63]) suggèrent de proposer la VNS aux patients ayant résisté à 4 traitements bien conduits, et pour qui il est possible d'attendre plusieurs mois que l'effet thérapeutique de la VNS se manifeste. Cela correspond à l'indication de niveau III : « peut être recommandé en fonction des circonstances individuelles ». Ces guidelines mentionnent également l'intérêt potentiel de la VNS dans le traitement de maintenance prophylactique (i.e la stabilisation) de ces dépressions très résistantes 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 VNS dans le traitement de maintenance des dépressions résistantes pour ces mêmes profils de patients, au niveau II. En revanche, ces guidelines ne font aucune recommandation quant à la place relative de la VNS 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 tenant compte de la balance

bénéfice-risque relative à ce traitement de référence (APA ; 3e édition – 2010 ; confirmée en 2015). [7]

Bien que les places de la VNS et de l'ECT l'une par rapport à l'autre dans l'arsenal thérapeutique ne soient pas clairement délimitées, la pratique clinique confronte à la rencontre de patients dépressifs résistants qui constituent des candidats à la VNS et soit requièrent dans le même temps un traitement par sismothérapie, soit pour lesquels la possibilité d'épisodes d'acutisation futurs à soumettre au traitement par sismothérapie ne peut être écartée.

Nous pouvons d'abord pour situer la mise en application de ces deux techniques de stimulation cérébrale dans la pratique, faire un point sur ce qu'elles signifient en termes de procédure, prises séparément, puis prises ensemble à l'aune des quelques éléments disponibles dans la littérature.

Chapitre 3 : Procédures

3.1 VNS

3.1.1 Pré-traitement

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 et 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 VNS est alors discutée avec le patient et de proches dans l'idéal, 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. [7]

Les contre-indications absolues étudiées dans cette consultation sont une vagotomie bilatérale ou unilatérale préalable, l'utilisation concomitante de dispositifs de stimulation

électromagnétique et de dispositifs de diathermie à ondes électromagnétiques, la préexistence de troubles de la déglutition manifestes, les antécédents de troubles du rythme cardiaque importants et cliniquement symptomatiques, en particulier les blocs auriculo-ventriculaires. En raison de la nature de l'implant, les patients doivent être conscients que les IRM du rachis ou des articulations sont interdites. C'est pourquoi les patients pour lesquels ces explorations sont prévisibles ne sont pas éligibles à cette procédure. Avec une bobine spéciale, il est toujours possible d'obtenir une IRM cérébrale ; dans le cas contraire un scanner devra entrer en substitution de l'IRM. Par ailleurs, l'indication ne devrait être posée qu'avec une grande réserve en cas d'antécédents d'autres maladies cardiaques ou pulmonaires ainsi que d'ulcères gastriques aigus, d'utilisation avec des défibrillateurs externes, des dispositifs de radiothérapie, des lithotripteurs ou dispositifs de thérapie par ultrasons, des dispositifs de diathermie par ultrasons, des dispositifs d'électrochirurgie. [9]

Sur le plan psychiatrique, la VNS n'a pas été approuvée pour la dépression majeure psychotique ou la phase dépressive du trouble schizoaffectif. Dans de telles situations, l'ECT restera le traitement de choix dans le cadre de la dépression résistante. De même, la présence d'idéation paranoïaque doit être examinée puisqu'elle pourrait militer contre la mise en place d'un dispositif implanté. Les troubles instables de l'axe II, comme la personnalité limite ou d'autres troubles, pourraient être considérés comme des contre-indications relatives, dès lors que le patient témoigne d'une stabilité insuffisante pour adhérer aux exigences d'une intervention chirurgicale avec une lente trajectoire de réponse. La VNS n'a pas été étudiée pendant la grossesse, mais en tant que traitement non systémique son potentiel d'effets directs sur le fœtus devrait être limité. Dans l'éventualité de l'échec d'un essai prolongé de VNS à apporter un bénéfice thérapeutique, le patient peut choisir de garder en place l'appareil éteint, ou que le dispositif soit explanté en quittant l'électrode de stimulation in situ. L'électrode n'est pas retirée en raison de préoccupations que les adhérences autour du nerf vague lui-même puissent augmenter le risque de blessure lors de ce retrait. Les autres appareils technologiques, tels que les téléphones portables, fours à micro-ondes ou les systèmes de sécurité dans les aéroports ne devraient pas avoir d'effet indésirable sur le fonctionnement du dispositif VNS. [5]

L'indication de la VNS 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 indiqué de justifier la décision multidisciplinaire par écrit dans le dossier médical, en précisant le rapport bénéfice-risque, et la littérature sur laquelle son évaluation repose. 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 peut avoir lieu et une date est proposée pour la chirurgie. L'intervention est achevée lors d'une courte hospitalisation en neurochirurgie. [7]

3.1.2 Chirurgie

La VNS comprend l'implantation sous-cutanée d'un générateur de courant pulsé. L'intervention est réalisée par le neurochirurgien sous anesthésie générale. Elle dure environ 1 heure, sous couvert d'antibiothérapie. Le dispositif, de la taille d'une montre de poche, est implanté dans la paroi thoracique antérieure gauche. Il est connecté à des électrodes qui délivrent des impulsions intermittentes (une stimulation pulsée (0.5-3mA)) au nerf vague cervical gauche (fibres afférentes). [11] Les électrodes bipolaires sont connectées à ce nerf par deux incisions réalisées à gauche : une de 3 cm de long en regard du muscle sterno-cléido-mastoïdien (C3– C6) afin d'implanter une électrode souple et hélicoïdale qui s'enroule autour du nerf, et l'autre en région pectorale pour implanter le stimulateur dans une poche sous-cutanée de 5 cm² ; et tunnelisées sous la peau vers la poitrine. [7] En outre, l'électrode bipolaire de stimulation est configurée avec la cathode au niveau de la sonde proximale et l'anode au niveau de la sonde distale de manière à diriger la propagation du potentiel d'action au système nerveux central en créant un bloc d'anode au niveau de la sonde distale. [11] Le nerf vague droit n'est potentiellement pas stimulé car il innerve le nœud sinusal situé au niveau de l'oreillette qui est chargé de la fonction régulatrice du cœur. [64]

3.1.3 Paramètres

Les paramètres de stimulation qui peuvent être ajustés par le médecin comprennent l'intensité du courant, la largeur d'impulsion, la fréquence d'impulsion et la durée des périodes d'activation et de désactivation du stimulateur (soit le cycle de travail ou cycle d'usage). [48]

En effet, 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.

L'allumage du stimulateur se fait habituellement deux semaines après l'implantation, et après contrôle par le neurochirurgien de la qualité de la cicatrisation, puisque 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, on admet qu'il soit préférable d'effectuer cet allumage initial au cours 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'élévation de l'humeur (quelques heures), spontanément résolutifs sans ajustement des traitements médicaux, ni ajustement des paramètres de SNV (9/25 patients dans [65]). Par ailleurs, il existe un risque théorique (mais exceptionnellement observé) de trouble du rythme cardiaque à l'allumage de la VNS [66]. 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 ms, 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 [67].

Durant la semaine d'allumage initial, 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 (il s'agit d'un titrage du courant de stimulation à la valeur maximale tolérable).

Si l'intensité cible 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. Les principales stratégies pour limiter les effets indésirables sont la réduction de la fréquence de 30 à 20 Hz, la réduction de la largeur d'impulsion de 500 à 250 ms, et enfin la réduction de l'intensité du courant par palier de 0,25 mA [68]. Dans un deuxième temps et en l'absence d'effet thérapeutique, surtout

si l'intensité cible n'a pu être atteinte sans induire d'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). [7] Si le patient montre une réponse partielle ou inexistante au traitement, l'expérience suggère qu'une augmentation de la quantité de charge délivrée au fil du temps a la plus grande influence sur le résultat. Ceci peut être réalisé soit en augmentant la durée de «marche» soit en diminuant le temps «off» entre les impulsions. [49] Cette modification ne doit pas être plus rapide que tous les 3 mois car une augmentation précipitée de ce ratio peut léser le nerf. [7] Un cycle supérieur à 50% du temps «marche» égal ou d'une durée supérieure au temps «off» n'est pas recommandé. On note que l'augmentation de la quantité de charge délivrée dans un laps de temps donné diminuera également plus rapidement la durée de vie de la batterie. [49]

Ainsi, cette optimisation des paramètres de VNS 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, d'anticiper le remplacement du système, ainsi que de vérifier l'impédance de l'électrode.

Le système de VNS de LivaNova® est actuellement le seul sur le marché à disposer du marquage CE dans l'indication de la dépression résistante. Sa durée de vie est comprise entre 6 et 8 ans. 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. [7]

Précisons que le générateur est conçu pour s'arrêter en présence d'un champ magnétique, et que le patient reçoit un aimant qui peut désactiver la stimulation lorsqu'il est maintenu en regard.

3.1.4 VNS transcutanée

Soulignons qu'un développement relativement nouveau peut faciliter l'utilisation de la stimulation du nerf vague

Il a été établi que la branche auriculaire du nerf vague est proche de la surface de l'oreille, en particulier du tiers moyen et du tiers inférieur de la zone médiale de la surface de

l'auricule. Cette observation a conduit à l'utilisation de clips d'oreille pour stimuler le vague à cet endroit. En outre, d'autres zones auriculaires ne reçoivent pas d'innervation vagale, comme le scapha supérieur, et cela permet de simuler une stimulation. Cette stimulation non invasive du nerf vague est appelée VNS transcutanée (tVNS). Elle produit des potentiels évoqués sensoriels enregistrés à partir du cuir chevelu [69], qui justifient que cette technique pourrait être utilisée pour affecter la fonction cérébrale.

Plusieurs études ont montré que la tVNS à court terme génère des activations du signal en IRM fonctionnelle dépendant de la concentration d'oxygène dans le sang des zones limbiques et du tronc cérébral [70]. De plus, la tVNS provoque des changements dans la connectivité fonctionnelle cérébrale chez les patients dépressifs, mesurés par IRMf [71]. Dans ces dernières études, la stimulation a été effectuée pendant 30 min deux fois par jour pendant 5 jours chaque semaine sur 4 semaines. Comme pour la procédure de VNS invasive, il existe à la fois une logique anatomique et fonctionnelle menant à l'étude des effets de la stimulation auriculaire du nerf vague dans différents types de troubles cérébraux. [6]

3.2 ECT

3.2.1 Pré-traitement

Lors de la consultation dédiée à la prescription d'ECT, il est nécessaire de vérifier que le diagnostic du patient est connu pour y répondre, avec un degré de sévérité adéquat ; d'évaluer l'histoire médicale générale et le statut médical actuel du patient (physique, neurologique, préanesthésique) pour maximiser la sécurité pendant le traitement ; et d'accomplir le processus de consentement, suite à une information éclairée formulée en présence de la famille. Une éducation thérapeutique doit être amorcée, tandis que les effets indésirables et notamment le retentissement mnésique sont discutés. *Une prochaine sous-partie sera dédiée aux effets indésirables.*

Un bilan sanguin comprenant une numération formule sanguine, une analyse biochimique, un test de grossesse, et un ECG doivent être réalisés. L'examen dentaire permet d'indiquer une extraction pour éviter le risque d'aspiration. Un scanner cérébral permettra d'éliminer la présence d'une masse intracrânienne. [72] L'ECT est un procédé sûr pour lequel il n'existe pas de contre-indication absolue. Les contre-indications relatives sont une pression

cérébrale élevée, des malformations de vaisseaux cérébraux, une fonction myocardique instable ainsi qu'un risque anesthésique évidemment élevé. [9]

Les traitements actuellement prescrits sont à relever, car ils peuvent affecter le seuil de crise, ou interagir avec d'autres médicaments utilisés pendant la cure tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance. [48] Les traitements antidépresseurs sont souvent interrompus au préalable, mais l'expérience clinique suggère qu'au moins certains de ces traitements devraient être utilisés prudemment pour réduire le risque de rechute dépressive une fois le traitement par ECT achevé. [4] Les traitements à effet anticonvulsivant sont diminués ou arrêtés (benzodiazépines, antiépileptiques). L'administration concomitante de lithium peut augmenter le risque de troubles cognitifs, de délire et de crises spontanées, bien que des revues de cas récentes et des études prospectives l'aient contesté (Dolenc et Rasmussen 2005; Thirthalli et coll. 2011) *Nous préciserons ultérieurement ces aspects de prescription médicamenteuse conjointe et successive du traitement par ECT.*

Les préparations au préalable des séances comprennent le jeûne de 6 à 12 heures, le retrait de prothèses dentaires ou autres objets de la bouche du patient, l'insertion d'un cale-dents dans la bouche et une préoxygénation (100% O₂ à un débit de 5 L / min). Parfois de la caféine est administrée au patient en pré-ECT pour favoriser les crises. [48]

3.2.2 Déroulement

L'ECT est réalisée sous anesthésie générale afin de prévenir les blessures et de contrôler la réponse sympathique prononcée et les modifications hémodynamiques ultérieures associée à une activité de crise. [49] Lors de l'anesthésie, les patients ne sont typiquement pas intubés, mais une ventilation supplémentaire au masque est réalisée. [4] Les agents anesthésiques doivent provoquer une perte de conscience et une récupération toutes deux rapides, et peu affecter peu les paramètres hémodynamiques ou le seuil de crise. L'agent anesthésique le plus couramment utilisé car correspondant à ces critères est le méthohexital (0,75 à 1,0 mg / kg). Les autres comprennent le thiopental, le propofol et l'étomidate. L'anesthésie est associée à l'administration d'un myorelaxant, administré 1 à 2 minutes après l'agent anesthésique. Le relâchement musculaire prévient la contraction des muscles squelettiques et élimine les blessures résultant de l'activité motrice pendant la séance, et revêt

une importance particulière chez les patients à risque de fracture ou de hernie discale. La succinylcholine, un agent dépolarisant à courte durée d'action (0,5 à 1,0 mg / kg), est utilisée chez la plupart des patients. Avant d'administrer le myorelaxant, un brassard de pression artérielle est gonflé au-dessus de la pression artérielle systolique à une cheville, pour permettre l'observation d'une crise motrice. Un anticholinergique à action périphérique tel que le glycopyrrolate peut être utilisé pour augmenter la fréquence cardiaque avant le traitement, surtout si le patient est bradycarde. [48]

La tension artérielle, la fréquence respiratoire et la fréquence cardiaque sont monitorées pendant la procédure. [11] L'électroencéphalogramme (EEG) permet d'observer la crise et sa durée. [4] L'électromyogramme est monitoré. [72]

La crise motrice se compose de deux phases: la phase tonique dure 10 à 20 secondes et implique une contraction de la mâchoire et des muscles faciaux, une extension plantaire et une forte activité EEG haute fréquence. La deuxième phase, la phase clonique, implique des contractions rythmiques et des éclats de polypointes-ondes sur l'activité EEG qui persistent quelques secondes après que les mouvements cloniques s'arrêtent. Une crise est efficace si elle dure au moins 20 à 25 secondes. Les crises prolongées peuvent être interrompues avec des benzodiazépines intraveineuses. [48]

3.2.3 Crise

Un faible courant électrique externe (100-800mA) est délivré directement au cerveau à travers le crâne par des électrodes placées sur le cuir chevelu en regard de différentes régions cérébrales pour induire une crise tonicoclonique généralisée. Le stimulus est une brève forme d'onde pulsée (bidirectionnelle, impulsion rectangulaire). L'intensité du stimulus ECT est évaluée en fonction de la charge totale livrée. Cette charge (Q, mesurée en unités de millicoulombs) peut être définie comme: $Q = (I / 1000) * PW * 2F * D$ où I est le courant (milliampères), PW est la largeur d'impulsion (millisecondes), F est la fréquence (hertz, cycle par seconde) et D est la durée (secondes). [48] L'ECT moderne consiste à délivrer des impulsions rectangulaires à courant constant (800 ou 900 mA) et à polarité alternée. [72] La largeur d'impulsion standard utilisée dans l'ECT est de 1 milliseconde ou plus. [48] Les largeurs d'impulsion dans la plage de 0,5 à 2 ms sont appelées «brèves» et les largeurs

d'impulsions <0,5 ms sont appelées « ultra-brèves ». [51] Il a récemment été constaté qu'un stimulus ultra-bref, en utilisant 0,3 milliseconde de largeur d'impulsion, nécessitait moins d'énergie pour produire une crise généralisée. Cela peut être lié au fait que la dépolarisation des neurones est de 0,3 à 1,0 millisecondes et qu'une longue durée d'impulsion peut entraîner une stimulation excessive après que les neurones aient été allumés et sont en phase réfractaire ou réfractaire relative. Le parcours électrique du stimulus comprend le dispositif ECT de sortie, les électrodes de stimulation, le cuir chevelu, le crâne, le liquide céphalorachidien et le tissu cérébral. L'obstacle le plus variable est l'impédance du patient (principalement le cuir chevelu et le crâne), mesurée en ohms. L'énergie est une autre unité qui évalue l'intensité du stimulus électrique total. Elle dépend de l'impédance pendant la stimulation, et peut être calculée par $U = (Q / 1000) * (I / 1000) * R$ où Q est la charge (millicoulombs), I est l'intensité (milliampères), et R est la résistance (ohms).

Le seuil de crise, défini comme l'intensité minimale du stimulus nécessaire pour produire une crise, diffère jusqu'à un facteur 40 chez les patients. Par exemple, le seuil de crise est plus élevé chez les hommes que chez les femmes et est plus élevé chez les plus âgés que les jeunes adultes. Le seuil de crise est également modifié par les facteurs mécaniques qui entravent la trajectoire du stimulus et augmentent la résistance. Ce seuil peut changer chez le même patient pendant la cure d'ECT, et tend à augmenter.

La détermination de l'énergie de stimulation nécessite une méthode pour estimer le seuil de crise du patient lors de la première séance de traitement. Le titrage empirique implique l'administration d'intensités sous-convulsives la première fois et de révéler l'énergie de stimulation qui produit une crise. Lors des séances suivantes, un stimulus fixe au-dessus du seuil de crise est administré. À chaque séance, jusqu'à trois essais de stimulation peuvent être menés. Le titrage empirique détermine précisément le seuil de crise. Une autre méthode pour estimer le seuil, la méthode de dosage présélectionnée, résulte des prédicteurs connus du seuil de crise tels que le placement des électrodes, l'âge et le sexe. Sur la base de ces critères, une dose supérieure au seuil est présélectionnée et administrée d'emblée, excepté en cas de troubles cognitifs graves secondaires. Cette approche élimine le passage par des stimulations subconvulsives, mais est moins précise que le titrage. L'intensité optimale du stimulus pendant l'ECT est importante dans la mesure où une stimulation électrique excessive augmente les déficits cognitifs. En revanche, une alimentation électrique insuffisante, à peine supérieure au seuil de crise, réduit l'efficacité. [48]

3.2.4 Modalités

Il existe deux principales modalités de l'ECT, différenciées par le placement des électrodes: l'ECT bilatérale avec un placement symétrique bitemporal et l'ECT unilatérale dans laquelle une électrode est placée sur la tempe droite et l'autre sur le côté droit du vertex. Dans l'ECT bilatérale, le stimulus électrique traverse les deux hémisphères cérébraux, tandis qu'en unilatéral seul l'hémisphère cérébral non dominant est stimulé. Dans les deux cas, un traitement efficace nécessite qu'une crise généralisée soit déclenchée. Bien que l'ECT unilatérale entraîne moins d'effets indésirables cognitifs, son efficacité par rapport à l'ECT bilatérale a été une source de controverse pendant de nombreuses années. [73] Récemment, Sackeim et ses collègues ont découvert que l'ECT unilatérale à haute dose (dosage électrique 500% au-dessus du seuil de crise) et l'ECT bilatérale à dose modérée en supra-seuil (dosage électrique 150% au-dessus du seuil de crise) sont équivalentes en taux de réponse. Ils ont conclu que le dosage électrique optimal est de 2,5 fois le seuil de crise pour l'ECT bilatérale et de 4 à 6 fois le seuil de crise pour l'ECT unilatérale. Dans la stimulation ultrabrève (largeur d'impulsion 0,3 milliseconde), le dosage électrique peut être plus élevé. [48] Deux autres configurations moins fréquentes existent également. Le placement bifrontal est aussi symétrique mais placé à 2,5cm devant les tempes : la région couverte correspond à 50% de celle recouverte par le placement bitemporal. Dans la configuration LART, les électrodes sont dans la même position, sauf que l'électrode gauche est placée à 5cm devant le site temporal gauche, ce qui donne un placement asymétrique et interfère moins avec le comportement cognitif. Les électrodes sont placées en position antérieure et de ce fait sont séparées du lobe temporal et du cortex préfrontal dorsolatéral. [11]

3.2.5 Rythme

Aux États-Unis, l'ECT est généralement administrée trois fois par semaine. Dans d'autres parties du monde, l'administration à deux fois par semaine est plus courante, définie expérimentalement pour être un optimum du calendrier pour l'ECT bilatérale, compte tenu de l'effet antidépresseur maximal et de la déficience cognitive minimale. [74] Si les indications cliniques nécessitent un effet antidépresseur plus rapide, une administration trois fois par semaine peut être utilisée.

Une cure d'ECT typique (cure d'attaque) va généralement de 8 à 12 séances. Le nombre réel de séances dépend de la réponse clinique du patient et des effets secondaires. Le traitement prend fin lorsqu'un plateau d'amélioration est atteint, généralement lorsque le patient ne continue pas à s'améliorer sur le plan clinique après deux séances consécutives. [48]

Puisqu'une interruption prématurée de la cure peut entraîner une rechute, il est important de monitorer la symptomatologie dépressive de façon systématique avec une échelle ou une évaluation de la sévérité des symptômes ciblés. [4] Dans l'idéal le monitoring clinique devrait être réalisé par HDRS, MADRS et MMS à la baseline et par la suite au moins une fois par semaine. [72]

3.2.6 Entretien

Compte tenu d'un risque important de rechute des symptômes (*nous parlerons plus tard spécifiquement de la rechute*), tous les patients doivent bénéficier d'un traitement d'entretien, soit pharmacologique, soit par ECT, soit des deux (Association psychiatrique 2001). S'ils sont proposés en maintenance, les traitements ECT peuvent être progressivement diminués en fréquence.

Ce processus reste très empirique en raison du manque de données sur l'intervalle d'entretien optimal. Il n'y a pas d'études enquêtant sur le schéma de décroissance optimale ECT, donc le calendrier doit être adapté aux besoins de chaque patient. Le calendrier le plus couramment utilisé dans les études de C- / M-ECT (ECT de consolidation / ECT de maintenance) favorise des séances hebdomadaires pendant 4 semaines, puis toutes les deux semaines pendant 8 semaines, puis une fois par mois. Si des signes de rechute apparaissent, des séances plus fréquentes sont généralement prévues. [49]

3.2.7 Maintenance

Bien que les ECT soient reconnues comme un traitement très efficace dans la dépression résistante [26] [75] [62] et qu'il soit plus probable d'obtenir une efficacité qu'avec d'autres traitements [76], maintenir l'amélioration symptomatique peut être difficile.

Une fois qu'un patient a atteint la rémission avec des ECT en cure d'attaque, la réalisation de traitements par ECT supplémentaires / ECT d'entretien est communément appelée C-ECT (ECT de consolidation) ou M-ECT (ECT de maintenance). L'APA (*American Psychiatric Association*) a fait la distinction selon laquelle la C-ECT survient dans les 6 mois suivant une cure d'attaque, pour prévenir les rechutes, considérant que la M-ECT se poursuit au-delà de ces 6 mois pour empêcher la récurrence (nouvel épisode de maladie) [77]. En pratique avec ces critères, dans la M-ECT on identifie une dépendance.

La distinction entre ces 2 types de traitements est souvent considérée comme arbitraire, et les termes sont régulièrement interchangeables dans la littérature. En fait, les guidelines canadiennes de la dépression ne font aucune distinction entre la rechute et la récurrence ou entre la C-ECT et la M-ECT, en se référant uniquement à la M-ECT. [53]

Chez certains patients, l'amélioration de courte durée, les effets secondaires et les coûts du plan d'action des ECT d'entretien rendent cette technique non idéale [78].

L'APA recommande en particulier chez les patients dépressifs résistants, la poursuite d'un traitement par ECT après la cure d'attaque ou la prescription d'une médication adéquate. [79]

Intéressons nous désormais à ce que la littérature peut actuellement nous dire de ces deux procédures, VNS et ECT, quand elles interviennent ensemble.

3.3 Utilisation concomitante

A l'instar du pacemaker, le générateur pulsé VNS est un mécanisme à batterie contenu dans un boîtier métallique qui produit des signaux électriques. Des rapports précédents de la littérature suggèrent que le courant généré durant l'ECT a un petit effet ou pas d'effet sur les générateurs d'impulsion implantés [80].

Les recommandations pratiques à ce jour pour l'utilisation concomitante VNS-ECT relèvent que le générateur VNS devrait être éteint avant la séance d'ECT. Après l'ECT,

le générateur devrait être interrogé et les câbles testés d'après ce que le fabricant préconise. Malgré ce conseil, dans au moins un cas l'ECT a été administrée avec le stimulateur resté allumé, et les tests successifs sur ce dernier n'ont pas découvert d'effet nuisible. [81] Ensuite les paramètres VNS devraient être rétablis comme en pré-ECT.

Bien que le fabricant recommande d'éteindre le stimulateur avant l'ECT, les publications relatives à ce maniement simultané dans la réalité sont notablement restreintes.

Pendant les 12 premiers mois de l'étude pivot VNS (*qui sera plus tard décrite*), 14 patients 205 recevaient des ECT concomitamment (6.8%). Dans cette étude, l'administration d'ECT n'affectait pas le dispositif VNS (éteint pendant la procédure) et vice-versa. [82]

Les autres articles correspondent à des rapports de cas. Nous pouvons choisir de les exposer puisqu'ils sont seuls à fournir de plus amples détails sur les deux pratiques conjointes dans la réalité.

Le cas raconté le plus récemment et correspondant au traitement synchrone de la durée la plus longue, est celui d'un homme de 57 ans [83] traité par VNS pour une épilepsie réfractaire qui bénéficiait d'ECT de maintenance dans le cadre d'une dépression résistante depuis plus de 10 ans. Aussitôt que les séances d'ECT étaient trop espacées, l'intensité de sa dépression se majorait et les idées suicidaires refaisaient surface. Les M-ECT étaient d'autant plus incontournables que les antidépresseurs étaient médiocrement tolérés, et conduisaient donc à des hospitalisations fréquentes en psychiatrie.

En ce qui concerne l'épilepsie, il avait eu un diagnostic de crises partielles complexes avec une généralisation secondaire à l'âge de 40 ans. L'IRM cérébrale ne révélait pas d'anomalie. L'implantation du stimulateur du nerf vague avait été réalisée au décours de sa 46^{ème} année de vie, avec une bonne réponse. Les paramètres étaient : 0.5mA : constatons que cette intensité maximale tolérée était faible, 250µs, 30 secondes on 5 minutes off.

A cause des rechutes dépressives symptomatiques fréquentes, il était traité par M-ECT chaque semaine. Pendant la procédure, un aimant était placé sur le générateur pour arrêter la VNS temporairement.

Chez un patient assimilant un traitement antiépileptique à long terme, obtenir une durée de crise efficace « semblait être un défi » (traduction de l'article). Cependant, les

praticiens en charge de ce patient supposent que le prétraitement systématique avec de la caféine, de l'aminophylline et une hyperventilation l'ait permis.

Il s'agit dans la littérature de la seule mention de la potentialité d'un impact de la VNS sur les paramètres ECT, mais ce prétraitement systématique ne permet pas de savoir si la durée de la crise aurait été différente sans. De plus, on ne retrouve pas de précision sur la charge ECT.

L'une des attentes était d'espacer les séances d'ECT, mais l'aggravation de l'idéation suicidaire et des troubles du sommeil représentait la limitation principale.

Le fonctionnement du générateur n'a pas été altéré, et la présence de l'implant n'a pas empêché la réalisation des ECT.

On retrouve également trois autres cas correspondant à des indications plus typiques de ce travail de thèse. Il s'agit de trois femmes de respectivement 66 ans, 57 ans [84], et 60 ans [81], avec de lourds et longs historiques de trouble de l'humeur résistant, pour lesquelles soit le traitement par ECT - pour deux d'entre elles en unilatéral droit et pour la troisième en bilatéral - était en cours lors de l'implantation, soit ont nécessité ce traitement a posteriori de l'implantation. Les deux types de thérapie avaient donc été indiqués dans le cadre-même du trouble thymique. En ce qui concerne purement l'impact des deux techniques l'une sur l'autre, impact que nous questionnons dans cette sous-partie dédiée à la procédure concomitante, l'interrogation du stimulateur VNS et son rallumage n'ont pas dévoilé de changement dans le fonctionnement. Ces rapports de cas ne spécifient pas de modifications particulières des paramètres de l'ECT, et la tolérance a été bonne.

Si l'administration combinée de ces deux procédés de neurostimulation apparaît d'après les quelques informations concrètement préservée d'aléas techniques, puisqu'ils font tous deux partie du peu de traitements approuvés dans l'indication spécifique de la dépression résistante, on peut se questionner sur les mécanismes d'action qui sous-tendent leur efficacité vis-à-vis de cette pathologie. Puisqu'une neurostimulation entre en jeu dans les deux cas, passer en revue les différentes hypothèses émises pour expliquer par quelles voies ils opèrent s'avère judicieux. D'autant plus quand ces traitements sont utilisés de façon concomitante, on peut légitimement se demander si leurs effets au niveau physiopathologique peuvent se conjuguer et alors nous pousser à dire qu'il s'agit là d'une forme de double traitement, ou alors si leurs effets sont différents voire opposés et devraient plutôt nous mener à aborder ces deux traitements bien distinctement. Pour cela, nous pouvons reprendre les modes d'action

actuellement supposés de ces deux techniques, en les joignant aux points que nous avons évoqués plus haut dans la sous-partie ‘physiopathologie’ de la dépression. Encore une fois, le report des hypothèses relatives à la VNS sera plus fourni, mais évidemment, respectera tant que faire se peut l’étendue de ce qui a été décrit pour chacune des deux techniques en fonction de chaque hypothèse.

Chapitre 4 : Mécanismes d’action

Il est inévitable d’écrire en préambule que tant le mode d’action de l’ECT, le procédé le plus efficace et le plus documenté dans les dépressions, que celui de la VNS, plus moderne et donc moins analysée, demeurent pour le moment incomplètement compris, et qu’il est évident qu’une seule explication ne suffise pas à rassembler tout ce que ces deux traitements peuvent entraîner dans le traitement de la dépression notamment résistante. [9]

Attachons nous premièrement au plan anatomique, prérequis pour saisir en quoi la stimulation du nerf vague - disposée en périphérie contrairement à l’ECT pour laquelle on observe directement qu’elle cible le cerveau - peut intervenir dans le traitement de l’humeur.

4.1 Anatomie

Le nerf vague est le plus long des nerfs crâniens. [7] Sa fonction principale est de relayer l’information vers et depuis le système nerveux central (SNC) en rapport au contrôle des systèmes gastro-intestinaux, cardiovasculaires et respiratoires. [85] [45] [12] [54]

Il sort du crâne à travers le trou déchiré postérieur/le foramen jugulaire, se prolongeant distalement à travers les ganglions jugulaire (supérieur) et inférieur (nodosum) du nerf vague, après quoi il se déplace entre la veine jugulaire et l’artère carotide et de là au larynx, à l’œsophage, à la trachée, aux organes gastro-intestinaux, et à l’aorte. Les fibres efférentes parasympathiques régulent ces derniers éléments anatomiques. Le nerf vague droit innerve le nœud sino-atrial (impliqué dans la stimulation du cœur), tandis que le nerf vague gauche innerve le nœud atrio-ventriculaire (régulant la force de contraction du muscle cardiaque en

fonction du volume de sang revenant au cœur, avec moins d'influence sur la fréquence cardiaque). Randall et Ardell (1985) ont montré chez le chien que la stimulation du nerf vague droit, par rapport au gauche, a entraîné une réduction plus importante du rythme cardiaque, et Woodbury et Woodbury (1990) ont signalé que la stimulation du nerf vague gauche n'a eu aucun effet sur le cœur. Les efférences somatiques motrices vers les cordes vocales et les muscles laryngés striés sont hautement myélinisées et correspondent à une conduction rapide du nerf vague cervical, en contraste avec les efférences parasympathiques non myélinisées à conduction lente. Traditionnellement, le nerf vague était considéré comme un nerf efférent parasympathique, contrôlant et régulant des fonctions autonomes, telles que le rythme cardiaque et le tonus gastrique. Cette perception a changé en 1938, avec l'observation que la VNS a entraîné des changements dans l'EEG (Bailey et Bremer, 1938) (c'est pourquoi c'est son effet antiépileptique qui a initialement été mis en évidence) et il est maintenant admis qu'il s'agit d'un nerf mixte.

Les fibres afférentes du nerf vague, soit environ 80% du nombre total de ses fibres, portent des informations sensorielles de la tête, du cou, de l'abdomen et du thorax au complexe vagal dorsal (CVD) (centre intégrateur et modulateur de divers réflexes neurovégétatifs, qui est situé en position dorsale du tronc cérébral). Le péricaryon des fibres afférentes vagales est situé dans le ganglion inférieur (ganglion nodosum) du nerf vague. Les fibres afférentes du nerf vague gauche se divisent en pénétrant dans la moelle allongée/le bulbe rachidien au niveau de l'olive et traversent le tractus solitaire, se terminant principalement dans le noyau du tractus solitaire (NTS), situé dans le tronc cérébral. Ses synapses se forment bilatéralement dans le NTS. Par conséquent, l'information afférente vagale est traitée dans le SNC de manière bilatérale. Cependant le nerf vague gauche ne forme des synapses qu'ipsilatéralement sur les autres noyaux du complexe vagal dorsal. Les fibres ascendantes provenant du NTS se projettent largement sur le noyau parabrachial du pont (PBN). Beaucoup de fibres du NTS contournent le noyau parabrachial du pont et remontent au noyau thalamique gustatif / viscéral, qui reçoit également l'apport du PBN. A partir du PBN, les informations vagales sont relayées à de nombreuses structures, y compris l'hypothalamus, le noyau central de l'amygdale, le noyau du lit de la strie terminale et le noyau thalamique intralaminaire. Enfin, le noyau thalamique viscéral porte une information afférente vagale au cortex insulaire antérieur. Le cortex insulaire communique alors avec des régions plus rostrales du cortex : cortex préfrontal orbitaire et ventrolatéral, et communique aussi indirectement avec le cortex préfrontal médial.

Le NTS projette les informations vagales également directement sur le cervelet, le noyau raphé dorsal, le locus coeruleus et la substance grise périaqueducale. Il existe plusieurs projections à partir de ces aires primaires vers les régions limbiques notamment l'hippocampe, paralimbiques et corticales. Les projections du NTS atteignent donc des structures associées à la régulation de l'humeur et de l'émotion, à l'activité de crise, l'anxiété, l'activité intestinale, la sensation de satiété et de douleur. (Berthoud and Neuhuber, 2000; George et al, 2004, 2000a, b; Henry, 2002). [85] [45] [12] [54]

Nous venons de nommer le noyau raphé dorsal et le locus coeruleus dans l'approche anatomique des afférences du nerf vague. Or, ces structures contiennent respectivement le péricaryon des projections de neuromodulateurs sérotoninergiques, et le péricaryon des projections de neuromodulateurs noradrénergiques. Aussi, l'hypothèse monoaminergique, abordée plus haut dans la physiopathologie de la dépression, arrive jusqu'alors en première place dans les études sur la VNS.

4.2 L'hypothèse monoaminergique

En ce qui concerne la VNS, elle stipule que celle-ci modifie les concentrations de monoamines dans des régions du système nerveux central. Particulièrement, elle altère les taux des neurotransmetteurs sérotoninergiques, noradrénergiques, GABA et glutaminergiques qui sont associés à la dépression. [11] En effet la diminution de l'activité des monoamines, due à une disponibilité réduite, à des récepteurs postsynaptiques altérés et/ou à une réduction de l'activité des seconds messagers, est un mécanisme des troubles dépressifs et représente la principale cible pour le développement d'un traitement antidépresseur (Kanner et Balabanov, 2002; Millan, 2004; Gronli et al., 2005). Presque tous les traitements médicamenteux antidépresseurs actuellement disponibles sont basés sur l'amélioration de la neurotransmission monoaminergique, principalement les systèmes noradrénergique et/ou sérotoninergique (augmentation la concentration de noradrénaline et/ou de sérotonine dans la fente synaptique par (1) Inhibition de recapture (2) antagonisme des autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs ou (3) inhibition de monoamine oxydase (Millan, 2004; Moret et Briley, 2011). [45]

Ainsi les fibres afférentes du nerf vague gauche se terminent dans le noyau du tractus solitaire (NTS) [57]. Le NTS dans lequel se terminent les fibres afférentes du nerf vague gauche, 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 [50].

Chez le rongeur, la VNS 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, comme le montre la microdialyse, ainsi que dans les noyaux sérotoninergique et noradrénergique du tronc cérébral (NRD et LC) [88]. Cette augmentation de l'activité neurale est confirmée par l'analyse immunohistochimique de cerveaux de rats. Une ébauche de cartographie des substrats neuronaux a ainsi été conçue, en déterminant les zones du cerveau activées en réponse à la VNS aiguë par coloration immunohistochimique de tranches de cerveau pour le c-fos, un produit de gène immédiat précoce [89] [90]. Ces études ont été suivies d'une coloration immunohistochimique pour Δ FosB, un indicateur de neuroadaptation à long terme, dans des tranches de cerveau de rats traités chroniquement (2-3 semaines) par VNS. [12]. Elles mettent en évidence un nombre plus élevé de cellules positives cFosB dans le NRD chez des rats traités par VNS que chez des rats traités par antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine [91] [92]. 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 VNS.

Aussi, le test de nage forcée (FST) a une validité prédictive pour les médicaments ou thérapies qui améliorent considérablement la symptomatologie dépressive chez l'homme. Ce test est un modèle rongeur classique de la dépression, dans lequel les deux traitements VNS aigu et chronique ont réduit le temps que ces animaux passent immobiles, ce qui est cohérent avec un effet antidépresseur de la VNS [91] [93] [89]. Ce même test a permis de mettre en évidence l'abolition de cet effet antidépresseur de la VNS par la lésion des noyaux sérotoninergiques, établissant un lien direct et causal entre monoamine et effet antidépresseur de la VNS. [7]

L'effet antidépresseur de la VNS semble dépendre d'un mécanisme distinct de celui des antidépresseurs inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine (ISRS) [50] [20]. Les ISRS sont censés exercer leur effet antidépresseur grâce à un processus en deux étapes: premièrement, les ISRS augmentent les concentrations de sérotonine (5HT) en bloquant la recapture de 5HT, augmentant l'occupation des autorécepteurs 5HT_{1A} par la 5HT, ce qui diminue la fréquence de décharge des neurones en sérotonine, et inhibe la libération de la sérotonine; et deuxièmement, en « downrégulant » les autorécepteurs et en favorisant la libération de sérotonine par le neurone pré-synaptique [94]. La sérotonine est densément concentrée dans les neurones du noyau raphé dorsal dans le mésencéphale. Les effets de la VNS dans les études électrophysiologiques sur les taux de décharge des neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal chez des rats exposés à la VNS aiguë et chronique ou à la stimulation fictive ont été décrits dans un rapport préliminaire présenté à la Society for Neuroscience Réunion annuelle. Contrairement aux ISRS, la VNS n'était pas associée à une réduction de la fréquence de décharge/taux d'activation des neurones sérotoninergiques. Au contraire, les taux de décharge des neurones du NRD augmentent progressivement sur 2 semaines [95], ce qui est compatible avec l'augmentation progressive de la réponse antidépressive observée dans les études cliniques de la VNS [96]. [97] Il a été montré que la stimulation à long terme du nerf vague augmente à la fois le nombre de pics par rafale et la longueur de la salve [98] [92]. Une autre découverte, selon laquelle la VNS n'a pas entraîné de downrégulation des autorécepteurs 5HT_{1A}, suggère que la VNS modifie la disponibilité de la sérotonine par un mécanisme qui est distinct des ISRS. [97] Les effets neurochimiques de la VNS s'accordent avec les résultats d'études électrophysiologiques chez les rats qui ont montré que la VNS augmente le taux d'activation des neurones noradrénergiques du LC. En outre, la VNS augmente significativement le pourcentage de neurones LC déchargeant « en rafale », ce qui conduit à une plus grande libération de noradrénaline comparée à des décharges simples. Manta et al (2009) a montré que la stimulation à long terme du nerf vague augmente à la fois le nombre de pics par rafale et la longueur de la salve, contribuant à l'augmentation du taux d'activation moyen des neurones noradrénergiques du LC, ce qui suggère que les effets de la VNS sur le LC sont une plus grande facilitation des voies excitatrices du noyau tractus solitarius vers le LC par rapport aux voies inhibitrices. Dans cette hypothèse, on suppose que le VNS active le noyau du tractus solitaire. La diminution de l'efficacité synaptique observée dans le noyau tractus solitarius après une vagotomie [99] fournit des preuves indirectes supplémentaires de cette hypothèse. [87]

Les éléments précédents soutiennent l'idée que le traitement par VNS agit directement en stimulant les structures du tronc cérébral et indirectement en régulant l'activité des neurones dans les régions limbiques et corticales impliquées dans l'humeur. [12]

La différence entre les modes d'action de la VNS et des traitements antidépresseurs médicamenteux pourrait expliquer l'effet thérapeutique de la VNS sur des dépressions ayant démontré leur résistance aux antidépresseurs.

Cette supposition coïncide avec l'observation chez 21 patients souffrant de dépression résistante d'une augmentation significative (de 21%) après 10 semaines de VNS de la concentration d'acide homo-vanillique dans le liquide céphalo-rachidien (par rapport à 10 sujets simulacres), reflet de l'activité dopaminergique [100]. Chez le rat, la VNS continue répétitive active le système dopaminergique dans la zone tegmentale ventrale et la substantia nigra en réponse à 2 semaines de VNS. [91] Par conséquent, contrairement aux méthodes traditionnelles antidépressives, la VNS semble avoir des effets sur les neurones dopaminergiques.

Les neurotransmetteurs utilisés par les afférents vagues comprennent également des peptides tels que la substance P, le peptide généré par la calcitonine et le transmetteur excitateur d'acide aminé L-glutamate. [6]

La théorie monoaminergique est incluse dans les 4 théories principales visant les mécanismes d'action de l'ECT. [72] Elle signifie que l'ECT entraîne une augmentation de la disponibilité des neurotransmetteurs ou des modifications de la sensibilité des récepteurs : de la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, du GABA, et du glutamate, semblablement à ce qui a été mentionné dans le premier paragraphe pour la VNS. [101]

Des changements dans l'expression de sous-types de récepteurs de la sérotonine qui pourraient indiquer une sensibilisation aux récepteurs 5-HT1 sont décrits.

Des études électrophysiologiques suggèrent qu'un important effet de l'ECS (stimulation électroconvulsive, un modèle animal d'ECT) sur les systèmes sérotoninergiques cérébraux chez les rongeurs, est la sensibilisation des récepteurs postsynaptiques de la sérotonine (5-HT) 1A et une augmentation consécutive de la transmission sérotoninergique.

Il existe une grande variabilité, cependant, dans l'effet global de l'ECS sur les récepteurs de la sérotonine ainsi que des différences régionales. [102]

Dans le système noradrénergique, la densité des récepteurs postsynaptiques β -adrénergiques est réduite par l'ECS, tout comme l'inhibition apparente des autorécepteurs des neurones noradrénergiques dans le locus coeruleus. L'effet net peut être une augmentation de la transduction du signal postsynaptique, ce qui entraîne une augmentation de la libération de noradrénaline et de dopamine. [72]

L'ECT réduit également l'inhibition des autorécepteurs dopaminergiques dans la substantia nigra, ce qui entraîne également une augmentation de la libération de dopamine. [103] La fonction dopaminergique augmentée postsynaptiquement est compatible avec l'effet antiparkinsonien de l'ECT mais difficile à concilier avec ses actions antipsychotiques. [48]

Il est intéressant de noter que l'étude de la VNS dans le test de natation forcée chez le rat de Krahel et al. [93] avec 30 min de VNS continue, administrée quotidiennement pendant 4 jours, a pointé son effet antidépresseur en signalant par comparaison la même efficacité que la thérapie par ECT (administrée 3 fois par jour sur 4 jours) et l'antidépresseur tricyclique désipramine. [91]

D'après les observations précédentes, la VNS et l'ECT sont toutes deux associées à l'hypothèse monoaminergique. En outre, différentes études de la VNS en neuroimagerie fonctionnelle objectivent des modifications de l'activité dans plusieurs régions corticales notamment préfrontales et démontrent l'impact cortical de l'augmentation d'activité monoaminergique [87] [104] [105] [7].

4.3 Neuroimagerie

Les modèles actuels du trouble dépressif majeur font l'hypothèse d'une dysrégulation de plusieurs des structures interconnectées dans les circuits frontal et limbique, associés aux troubles de l'humeur. Les structures-clefs de ce réseau comprennent le cortex préfrontal

(médial, orbital et dorsolatéral), l'amygdale, le cortex insulaire, le cortex cingulaire, l'hippocampe, le striatum, le thalamus dorsal et l'hypothalamus. [106] [87]

Les paragraphes qui suivent exposent les différents résultats retrouvés dans les études de neuroimagerie de la VNS.

La connaissance des projections en amont du nerf vague ainsi que les études de neuroimagerie chez des patients traités chroniquement par VNS dans le cadre d'une dépression résistante, ont démontré que la réponse antidépressive peut être associée à des changements graduels au niveau du flux sanguin et du métabolisme (et donc de l'activité fonctionnelle) de ces structures d'amont. [85]

La VNS modifie très probablement les activités synaptiques au niveau des terminaisons afférentes vagales, stimule les zones cérébrales profondes et module ainsi les circuits neuronaux antidépresseurs dans de multiples structures du système limbique. Les études d'imagerie cérébrale révèlent certaines de ces modifications suspectées. [48]

Tomographie par émission de positons (TEP) :

Une étude pilote de TEP de VNS en phase aiguë chez 4 patients souffrant de dépression résistante a détecté dans plusieurs régions des changements significatifs de rCBF (flux sanguin cérébral régional), y compris les cortex orbitofrontal, antérieur cingulaire et insulaire [107].

Les conclusions quant aux réductions du métabolisme du glucose (18 FDG TEP) sont observées dans une étude présentée lors de la 58e convention scientifique annuelle de la société de psychiatrie biologique (Hagen et al, 2003; Cheikh Et al, 2003). Après 1 an de thérapie VNS chez huit patients, une diminution du métabolisme par rapport à la baseline a été notée dans la substantia nigra, le tegmentum ventral, l'hypothalamus, les gyrus frontal moyen et inférieur, l'insula / le claustrum, et le gyrus temporal supérieur. Une augmentation du métabolisme du glucose comparativement à la baseline est survenue dans le cervelet, le précuneus- BA7, le gyrus fusiforme-BA37, et le gyrus frontal moyen-BA6 (Sheikh et coll., 2003). Dans cette même cohorte, cinq patients témoignaient d'une amélioration clinique à 1 an et d'augmentations plus importantes du métabolisme dans les lobes occipitaux et

temporaux, le gyrus frontal moyen et le gyrus frontal inférieur et de réductions plus grandes dans le mésencéphale (substantia nigra, ventral Tegmentum), le cervelet, le cingulum postérieur, le cingulum pré-génual et l'hippocampe, par rapport à trois patients qui ne s'amélioreraient pas (reporté dans [97])

Une étude élargit le travail pilote [107] à l'aide d'un échantillon plus large (N = 13) et de [150] H₂O TEP pour identifier les changements aigus de rCBF induits par la VNS chez des patients atteints de dépression résistante.

L'analyse post-hoc a trouvé des corrélations petites à modérées entre la variation aiguë du rCBF (à 5 jours de stimulation de VNS) et la réponse antidépressive après 12 mois de VNS. [85]

Les mesures du débit sanguin cérébral en tomographie par émission de positons chez 10 patients épileptiques avant et pendant le traitement VNS aigu (de faible et forte stimulation) ont démontré une augmentation du flux sanguin dans la médullaire rostrale, centrale dorsale, le gyrus postcentral droit, bilatéralement dans l'hypothalamus et le thalamus, et les cortex insulaires, et dans les hémisphères cérébelleux inférieurs. Une diminution du flux sanguin a été démontrée bilatéralement dans l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus cingulaire postérieur. [108] Des changements similaires du débit sanguin cérébral ont également été observés pendant un traitement VNS prolongé. [109] Certains de ces résultats partagent des caractéristiques avec les changements régionaux de flux sanguin cérébral précédemment associés à l'administration de médicaments antidépresseurs (tels que les inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine). [104] [48]

Tomographie par émission photonique (TEMP) :

Dans la présentation de Devous et al. (2002) des données de 11 patients atteints de dépression lors de la 40e réunion annuelle de l'ACNP, un traitement de 10 semaines de VNS a été associé à la résolution de certaines anomalies du flux sanguin cérébral (rCBF) dans les régions limbiques et corticales (par exemple, l'insula, le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), le cortex temporal) qui sont associées à la dépression. Le rCBF thalamique et le rCBF hippocampique après 10 semaines de traitement ont augmenté comparativement aux témoins (Devous et al, 2002). Il existait une corrélation entre le score HAMD (échelle de

dépression de Hamilton) et l'augmentation du rCBF dans le cortex temporal médian chez les patients après 10 semaines de traitement VNS.

Zobel et al (2005) ont présenté des résultats chez 12 patients atteints de dépression résistante au traitement à la baseline et après 4 semaines de traitement VNS : les analyses de cartographie statistique paramétrique (SPM) montrent une augmentation du rCBF dans le gyrus frontal moyen gauche et une réduction dans l'hippocampe, l'amygdale, le noyau caudé gauche, la partie dorsale du tronc cérébral, et d'autres zones. Les analyses des régions d'intérêt (ROI) montrent des réductions significatives du rCBF dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit, le cortex cingulaire subgénual gauche, le cortex cingulaire antérieur ventral bilatéral, le cortex cingulaire antérieur dorsal droit, l'amygdale bilatéralement, l'hippocampe gauche, le thalamus droit, le noyau gauche caudé, et le tronc cérébral. [97]

Le débit sanguin cérébral régional (rCBF) a été évalué par TEMP avant et après 10 semaines de VNS chez des patients participant à une étude européenne multicentrique ouverte et non contrôlée portant sur l'efficacité et la sécurité de la VNS [110] [111] [112]. Après 10 semaines de VNS, le rCBF s'est trouvé augmenté dans le cortex préfrontal dorsolatéral / ventrolatéral gauche (zones de Brodmann 46 et 47) et diminué dans l'aire cingulaire postérieure droite, le gyrus lingual gauche et l'insula gauche. Ces résultats sont conformes aux résultats antérieurs qui ont montré que la VNS augmente le rCBF dans le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. La modulation de l'activité dans cette région pourrait être associée à l'efficacité antidépressive de la VNS. Les diminutions les plus significatives de rCBF ont été observées dans l'aire cingulaire postérieure droite (zones de Brodmann 23 et 31). L'aire cingulaire postérieure fait partie d'un système cortical étendu incluant le cortex préfrontal antérolatéral dorsomédial / dorsal, des parties du gyrus temporal antérieur supérieur et le cortex entorhinal et postérieur parahippocampique. Ce système cortical est particulièrement impliqué dans des fonctions introspectives telles que les réactions thymiques, émotionnelles et viscérales aux stimuli émotionnels [113]. D'autres aires où une diminution de rCBF a été observée sont l'insula gauche et le lobule lingual droit.

La diminution de fonction des régions insulaires, structures faisant partie des réseaux cortico-limbiques impliqués dans la régulation de l'humeur et des émotions, a été associée dans plusieurs études à un traitement antidépresseur efficace avec des inhibiteurs sélectifs des récepteurs de la sérotonine [114]. [55]

IRM fonctionnelle :

Le signal BOLD (signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin) fMRI est considéré pour être analogue aux changements de rCBF observés avec la TEP et la TEMP (Casey, 2000), mais ce n'est pas tout-à-fait certain. Les études d'IRM fonctionnelle avec signal BOLD ont révélé des changements similaires dans les régions préfrontales [115]. [85]

Une étude de faisabilité du (BOLD) fMRI chez neuf patients qui ont été traités chroniquement par VNS et antidépresseurs a également révélé des changements dans la fonction cérébrale. (Bohning et al, 2001) L'IRMf chez ces patients après un cycle de stimulation de 13 s on et 103 s off affichait une activation bilatérale du cortex orbitofrontal et pariéto-occipital, et une activation du cortex temporal gauche (tel que rapporté par Devous et al, 2002), de l'amygdale gauche (tel que rapporté par Conway et al, 2002), et de l'hypothalamus (contrairement aux résultats de Sheikh Et al, 2003). [97]

Les études en IRM fonctionnelle ont suggéré que la VNS à différentes fréquences a des effets modulateurs fréquence- ou dose-dépendants sur les activités cérébrales. [48]

Une limitation de telles études, et en fait de toutes les études cliniques impliquant la VNS, est le fait que la population étudiée reste sous son régime médicamenteux, ce qui peut impliquer que plusieurs médicaments puissent changer au cours de l'étude. Le flux sanguin cérébral et le taux d'oxygène sanguin mesurés notamment en IRMf révèlent que la VNS aiguë provoque assez systématiquement des changements au niveau du cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur, dorsolatéral, préfrontal, des cortex insulaires, ainsi que du striatum, du cervelet et du tronc cérébral. En ce qui concerne les effets chroniques de la VNS au niveau cérébral, des changements ont été notés dans le thalamus, le cortex préfrontal (PFC), le système limbique, l'hypothalamus, la moelle épinière et le cervelet, bien qu'il y ait des incohérences quant au sens du changement causé par la VNS. [6]

Les changements sont bilatéraux dans certaines études alors qu'ils sont unilatéraux dans d'autres. D'autres observations contradictoires des changements fonctionnels régionaux (tel que dans l'amygdale) peuvent être dues à une petite taille d'échantillon et à des différences dans la durée et les paramètres de traitement VNS utilisés pour les études. En

outre, il peut y avoir une influence des différents traitements pharmacologiques que les participants étaient en train de suivre. [12]

Ainsi, les études de neuroimagerie fonctionnelle chez des patients souffrant de dépression utilisant la TEP, la TEMP ou l'IRMf ont identifié distinctement les régions du cerveau qui sont touchées par la VNS. Il s'agit d'une littérature émergente qui, à l'heure actuelle, est difficile à interpréter. L'hétérogénéité des méthodes d'imagerie, de petites tailles d'échantillons, des diagnostics variés (P. Ex. Dépression majeure unipolaire, trouble bipolaire), des types de thérapies antidépresseurs et des calendriers différents au cours desquels les scans ont été obtenus, excluent certaines conclusions sur cette littérature. [97]

En ce qui concerne l'électroencéphalogramme (EEG), chez un échantillon de 13 patients, il a été démontré que le P300 (potentiel évoqué mesuré en EEG) est renforcé chez les répondeurs à la VNS dans le traitement de la dépression. [11]

Les données d'imagerie fonctionnelle et d'EEG de l'ECT quant à elles sont souvent mises en relation avec une prochaine théorie d'explication de son mécanisme d'action antidépresseur, dénommée 'théorie anticonvulsivante'. Cet aspect, puisque l'on se souvient de l'indication antiépileptique de la VNS chez l'homme antérieure à son indication dans la dépression, fait instinctivement écho à cette technique.

4.4 L'hypothèse anticonvulsivante

L'association entre les conséquences anticonvulsives et antidépresseurs de l'ECT est rapportée dans des études cliniques, pharmacologiques, neurophysiologiques et d'imagerie. La théorie anticonvulsivante de l'ECT postule que les processus inhibiteurs centraux qui mènent à la fin de la crise tonico-clonique sont impliqués dans son effet antidépresseur. Cela signifie que la crise provoquée par l'électrostimulation conduit spontanément à l'induction de processus anticonvulsifs. [9] Les crises ne se terminent pas en raison d'un apport insuffisant en glucides ou d'un épuisement neuronal, ou d'autres processus passifs (l'état de mal épileptique indique que le cerveau est capable de maintenir l'activité convulsive pendant des jours). La résolution de l'épisode est un processus inhibiteur actif essentiel pour l'efficacité de

l'ECT. [116] Ce processus réactionnel d'inhibition permettrait, entre autres conséquences neurobiologiques, de libérer du GABA, principal neurotransmetteur stabilisateur de l'excitabilité neuronale. [64] En effet, puisque plusieurs expériences ont démontré que les substances qui bloquent la neurotransmission gaba-ergique génèrent des crises dans les tissus contrôles et que les différents potentialisateurs du système gaba-ergique ont une action antiépileptique chez les patients, il a été émis que l'activité gaba-ergique empêche les crises. [116]

Cliniquement il s'agit d'un phénomène fréquemment observé : lors d'un traitement par ECT, le seuil épiléptogène augmente (de 40 à 100% en moyenne lors d'une cure [117] et la durée de la crise diminue [9]. Dans deux essais cliniques différents (1987 et 1993) [118] [119] avec un total de 145 patients, Sackeim a démontré que le pourcentage d'augmentation du seuil de crise est plus élevé dans le groupe de patients qui peuvent être considérés comme répondeurs à l'ECT que dans le groupe de patients avec une réponse limitée.

Sur le plan neurophysiologique, la stimulation magnétique transcrânienne diagnostique pouvait déjà après une séance d'ECT manifester une augmentation de l'activité des interneurons inhibiteurs, qui prédisait l'effet antidépresseur successif [120]. De manière concomitante, les données EEG affichent une plus grande proportion d'ondes lentes delta et thêta. Il est supposé que ces ondes lentes proviennent de dipôles orientés verticalement dans les couches corticales II, III, IV, qui reflètent l'activité GABAergique des interneurons. Dans la tomographie par émission monophotonique, on observe une augmentation de l'activité des récepteurs GABAergiques après électroconvulsivothérapie dans les cortex frontal, pariétal et occipital [121]. [9] La puissante propriété anticonvulsivante de l'ECT a également été illustrée par des réductions régionales et/ou globales du flux sanguin cérébral et de l'indice métabolique cérébral. La majorité des études d'imagerie cérébrale indiquent que l'ECT entraîne des réductions persistantes du débit sanguin cérébral et du taux métabolique cérébral d'oxygène et de glucose. Des découvertes ont mis en évidence la covariation du changement de seuil de crise avec l'amplitude de la réduction globale du CBF au cours d'un traitement. [52]

Une autre principale hypothèse neurobiologique du mécanisme antidépresseur de l'ECT à considérer successivement est celle de la généralisation des crises; l'hypothèse d'une stimulation diencephalique a évolué vers un sous-type de celle-ci. [122]

Elle se distingue car elle n'invoque pas de mécanismes neurochimiques mais plutôt neurophysiologiques. Elle propose que plus l'activité de crise cérébrale induite par l'ECT est étendue (et en quelque sorte plus efficace), meilleure sera la réponse clinique antidépressive. La construction hypothétique de la généralisation des crises intègre plusieurs constatations ciblant les relations complexes entre les aspects techniques de l'administration de l'ECT et l'impact thérapeutique. Sackeim et coll. (1996) ont observé que l'activité antidépressive de l'ECT a été associée à une augmentation de la suppression inter-ictale dans les régions préfrontales antérieures. [123] Dans le même ordre d'idées, les résultats précédents ont relié la réduction du flux sanguin cérébral induite par l'ECT (dans les mêmes zones anatomiques) avec la réponse clinique. La réduction du métabolisme régional du glucose produite dans les lobes frontaux après l'ECT bitemporale est également en accord avec ces résultats. [124]

L'hypothèse diencephalique de l'ECT est actuellement contenue dans l'hypothèse de généralisation des crises. Elle postule que pour le développement complet de l'effet thérapeutique de l'ECT, les crises induites devraient être suffisamment généralisées pour inclure les centres diencephaliques impliqués dans la régulation et la modulation des comportements appétitifs, les rythmes diurnes, la libération d'hormones et l'homéostasie physiologique. [122] La prédiction la plus facilement démontrable de cette hypothèse est que les crises ECT-induites qui ne sont pas associées au développement d'une tachycardie réflexe et d'un pic du débit cardiaque (résultat de la stimulation du centre cardio-accélérateur au niveau diencephalique) se traduiront par une réponse clinique antidépressive limitée. [125]

L'ampleur des réductions du flux sanguin cérébral (CBF) dans le cortex préfrontal spécifiquement est liée à l'efficacité de l'ECT, et les répondeurs à ce traitement ont plus de probabilité de suppression post-ictale et de développement d'une activité ondes lentes delta sur l'EEG que les non-répondeurs. Sackeim et al. (1996), [123] dans une étude randomisée de 62 patients avec trouble dépressif majeur se sont intéressés aux différentes conditions d'administration de l'ECT, et ont conclu que l'induction de l'activité ondes lentes dans le cortex est associée à l'efficacité de l'ECT.

Grâce à l'amélioration des techniques, la possibilité d'identifier des réseaux fonctionnels spécifiques associés à l'efficacité a augmenté. Il a été proposé que l'ECT unilatérale à haute dose implique des réductions significatives du CBF dans la partie antérieure du cortex préfrontal. L'ECT bilatérale est caractérisée par un gradient

antéropostérieur, concentré près du pôle préfrontal où il est plus probable que les crises soient déclenchées. Ces observations sont importantes pour clarifier les régions du cerveau déterminantes dans l'efficacité du traitement et pour comprendre la réponse dose-dépendante à la stimulation électrique. [126]

Combiner les différents modèles permet de donner plus de sens aux hypothèses neurophysiologiques, puisqu'elles représentent différentes phases des crises provoquées par l'ECT: le modèle préfrontal spécifie les régions anatomiques du déclenchement de la crise et le modèle de généralisation spécifie les différentes caractéristiques de l'expansion de la crise et de la participation diencephalique.

La théorie anatomico-ictale est une unification des hypothèses neurophysiologiques de l'ECT. Sa valeur heuristique lui donne plus de possibilités d'être correcte que les composantes individuelles prises séparément. Elle suppose que les crises épileptiques précipitées par l'ECT auront un meilleur effet clinique antidépresseur si elles sont initiées dans les régions préfrontales du cerveau et s'étendent largement vers le cortex et le sous-cortex, impliquant les centres diencephaliques. [122]

- **Activité polypointes.** La première phase qui peut être observée pendant la crise est souvent caractérisée par une activité polypointes élevée. Cette phase coïncide avec les premiers composants toniques et cloniques de la réponse motrice et dure généralement de 10 à 15 secondes.

- **Ondes lentes et complexes polypointes-ondes.** Pendant la phase clonique de la réponse motrice ictale, l'activité des polypointes évolue vers des ondes lentes répétitives et des complexes polypointes-ondes, qui sont synchrones avec les mouvements cloniques et qui diminuent en fréquence à mesure que la phase clonique progresse.

- **Phase terminale (suppression postcritique).** L'amplitude et la régularité du motif polypointes-ondes et d'ondes lentes diminuent progressivement. [116]

Cet axe de recherche qualifié de neurophysiologique, englobe le travail considérable qui a été fait pour évaluer les effets de l'ECT sur l'activité électrique du cerveau et le flux sanguin cérébral (CBF) et sur le métabolisme. Il existe des preuves considérables que les patients dépressifs ont un CBF et un métabolisme réduits par rapport aux sujets normaux, bien que dans certains cerveaux il puisse être augmenté. [127] Certaines études suggèrent que la réduction du CBF dans la dépression est inversée par l'ECT, mais d'autres rapportent une

nouvelle réduction. La fonction cérébrale réduite à la suite de l'ECT est compatible avec l'hypothèse que le recrutement de processus inhibiteurs endogènes qui met fin à la crise est important dans le cadre thérapeutique d'action de l'ECT. [48]

Un autre argument pour l'hypothèse anticonvulsivante de l'ECT est qu'une série de chocs (ECS) entraîne l'induction de gènes immédiats-précoces chez le rat et est accompagnée d'une augmentation de l'expression du gène du neuropeptide Y (NPY) dans les zones très sensibles de l'hippocampe et du cortex piriforme (gyrus dentelé) avec une réduction des sites de liaison NPY dans les mêmes régions. L'observation selon laquelle l'injection intracérébrale de NPY chez le rat empêche complètement les crises induites avec le plus puissant agent chimique inducteur de crises, l'acide kaïnique, souligne la pertinence de l'augmentation de l'expression du gène NPY dans les structures limbiques, étant peut-être un élément de l'élévation du seuil épileptique observé pendant l'ECT chez l'homme. Un grand nombre d'études portant sur le NPY et plusieurs autres neuropeptides ont été menées par Mathe. Réalisant que les systèmes de monoamines, le glutamate et le GABA n'étaient pas suffisants pour expliquer la physiopathologie de la dépression, ils ont étudié un certain nombre de neuropeptides à la fois chez les animaux et chez l'homme. Ils ont confirmé les résultats antérieurs de l'augmentation des métabolites des monoamines, mais une nouvelle découverte était que l'activité NPY et somatostatine-like était significativement élevée après le traitement ECT dans le LCR. Cette observation chez l'homme confirme le rôle en particulier du NPY dans l'effet anticonvulsivant de l'ECT. [52]

Au sujet de la VNS, l'une des preuves indirectes ayant justifié l'étude de son utilisation dans la dépression, a d'ailleurs été l'efficacité documentée des traitements médicamenteux anticonvulsivants (Yatham, 2004) et les propriétés anticonvulsivantes de l'ECT (Kellinghaus et al, 2003; Lisanby et al, 2001). [97]

Le lien entre le traitement de l'épilepsie et de la dépression apparaît notamment dans des études de neuroimagerie effectuées chez des patients atteints d'épilepsie et de dépression, présentant des altérations des régions limbiques préfrontales, associées à des neurotransmetteurs qui ont une action anticonvulsivante. [128]

La principale différence concernant les deux méthodes de stimulation que nous décrivons est la nécessité de crises dans l'ECT. Une implication plus forte de l'hippocampe suite à des crises expérimentales par rapport aux effets induits dans cette région par la VNS pourrait expliquer les résultats de la supériorité de l'ECT dans les cas les plus graves de troubles de l'humeur. [52]

Des théories récentes [117] indiquent que l'ECT est liée à ses propriétés anticonvulsivantes, qui peuvent être comprises à la lumière d'un certain nombre d'études expérimentales sur les changements électrophysiologiques et neurochimiques pertinents dans la multitude d'événements survenant pendant et après les crises généralisées. Les zones distinctes du cerveau en cours de modifications mises en évidence dans un grand nombre d'enquêtes soulignent un rôle important des structures limbiques et paralimbiques, en particulier de l'hippocampe. Cette région fait partie des plus importantes en ce qui concerne l'induction de gènes immédiats-précoces et l'expression ultérieure de plusieurs neuropeptides parmi lesquels il faut citer notamment le NPY, car il a été démontré que ce peptide exerce une puissante inhibition des crises.

Le principe de la VNS diffère de celui de l'ECT où l'énergie est livrée au crâne, car elle consiste en une stimulation périphérique d'un nerf crânien qui possède des extensions directes vers le cerveau.

La VNS a des effets clairs sur diverses fonctions cérébrales, comme le montre une série d'études EEG chez des patients évalués 3, 6 et 12 mois après implantation d'un stimulateur du nerf vague, qui témoigne d'une diminution progressive du nombre de pointes sur l'EEG avec le temps. Ce phénomène est clairement lié à l'activité antiépileptique de la VNS, mais peut également représenter des changements dans les fonctions cérébrales indiquant une diminution du trafic des impulsions nerveuses qui pourrait être liée à un effet antidépresseur. [52]

La VNS et l'ECT sont des thérapies de neuromodulation qui ont toutes deux été utilisées pour traiter l'état de mal épileptique (RSE). Les techniques de neuromodulation peuvent interrompre les crises en libérant des neurotransmetteurs inhibiteurs et/ou en inhibant électriquement les neurones environnant le foyer de crise. Les premières études sur l'ECT rapportées pour traiter l'épilepsie ont été menées par Kalinowsky et Caplan dans les années

1940. Viparelli et coll. a été le premier à décrire l'utilisation de l'ECT chez un patient avec RSE [166]. Dans son étude, il a signalé une diminution des crises d'épilepsie lors de l'utilisation d'ECT chez ce patient après que le traitement avec la phénytoïne et le diazépam ait échoué [167].

Le concept a émergé que dans certains cas, l'état de mal épileptique peut en fait être un «état hypoépileptique». Cela signifie que les crises persistent car les mécanismes endogènes d'arrêt des crises ont échoué. L'induction d'une crise «plus complète» par l'ECT sert à déclencher le (s) mécanisme (s) de fin de crise endogène.

L'efficacité de la VNS dans ce contexte peut être liée à l'activation des fibres amyéliniques C, ou à une augmentation du flux sanguin thalamique bilatéral et à une augmentation secondaire des neurotransmetteurs inhibiteurs. Les études animales ont indiqué une augmentation de la sécrétion noradrénergique via le locus coeruleus et de la transmission sérotoninergique via le raphe magnus avec la VNS, qui peut conduire à une inhibition des crises [129]. [127] En effet, le retentissement antiépileptique de la VNS a été initialement attribué au décours d'études animales à l'augmentation de la noradrénaline extracellulaire via le locus coeruleus, selon l'hypothèse noradrénergique de l'épilepsie, cependant cela peut ne pas être le cas. Il a été démontré dans les études humaines que la VNS augmente les niveaux de GABA libre dans le liquide céphalo-rachidien (Ben-Menachem et al., 1995); (Carpenter et al., 2004)) [54]. Chez les patients épileptiques traités par VNS pendant un an, la densité des récepteurs GABAA dans l'hippocampe était significativement augmentée chez les patients réactifs par rapport aux témoins et non-répondeurs (Marrosu et al., 2003) et les auteurs concluent que la densité des récepteurs GABAA peut contribuer aux effets d'atténuation des crises de la VNS. [54]

Aussi, on peut avancer que l'action anticonvulsivante de ces deux techniques est soutenue dans le temps. Cela a des implications cliniques si ces effets anticonvulsivants contribuent donc à une réponse clinique durable. Une étude rétrospective a été menée auprès de 14 patients atteints de trouble de l'humeur qui ont été traités par électroconvulsivothérapie d'entretien unilatérale (M-ECT). Les patients avaient bénéficié d'une cure d'ECT en milieu hospitalier avant d'être référés pour des M-ECT. L'âge moyen était de 57 ± 16 ans (30-91 ans). L'intervalle moyen entre les ECT des patients hospitalisés était de $2,4 \pm 0,9$ jours, contrairement à l'intervalle entre les M-ECT, qui était de $12,1 \pm 11,3$ jours. Le délai moyen

pour démarrer la M-ECT après une cure hospitalière était de $16,2 \pm 16,2$ jours. La durée moyenne de M-ECT était de 81 ± 104 jours (maximum 571). Les symptômes thymiques des patients ont continué à s'améliorer au cours de la M-ECT sur la base des cotes de dépression de Carroll. L'ajustement de la dose électrique et l'augmentation de la caféine ont été utilisés pour maintenir les durées des crises > 30 s par surveillance électroencéphalographique (EEG). Au fil du temps, la plupart des traitements ont été administrés en utilisant la charge maximale fournie par le Mecta SR-1. Malgré des intervalles de temps considérables entre les séances de M-ECT, la durée des crises n'a pas augmenté. L'effet anticonvulsivant apparent de l'ECT n'a pas été perdu au cours de la période de M-ECT. [130]

La VNS dans divers modèles animaux a effectivement bloqué les pointes interictales sur l'EEG, mis fin aux crises, réduit la fréquence des crises, et a même été décrite comme permettant une période d'effet anticonvulsivant malgré l'arrêt de la VNS. [131]

Une autre théorie avancée, appelée 'neurotrophique', peut apparaître contradictoire vis-à-vis de la théorie anticonvulsivante. En effet, la seconde attribue des effets thérapeutiques à l'hypoperfusion, à la diminution de la durée des crises et à l'inhibition de l'activité neuronale [132]. Tandis que la première invite à apprécier l'augmentation des facteurs de croissance, des facteurs de transcription et de la neurogénèse en tant que pourvoyeurs des bénéfices cliniques [133]. Là encore les études de neuroimagerie expérimentale longitudinales nous donnent des indices. Au cours de la dernière décennie elles ont démontré leur soutien aux deux hypothèses, ce qui a mené à la proposition intrigante qu'un état hypométabolique initial et des effets neurotrophiques prolongés peuvent déterminer la réponse clinique [134]. [51]

4.5 L'hypothèse neurotrophique

L'hypothèse neurotrophique est mise en évidence dans les publications relatives aux deux techniques de stimulation cérébrale auxquelles nous nous intéressons.

Bien que cette partie de la recherche en soit encore à ses débuts, un nombre croissant de preuves suggère que la stimulation du nerf vague pourrait produire un effet antidépresseur par l'augmentation de la plasticité neurale en influençant l'un de ces processus.

La suite est reportée dans [87].

L'effet de la VNS sur la prolifération des cellules progénitrices :

Revesz et al. (2008) ont montré que la VNS à court terme chez les rats adultes produit une augmentation significative de 50% de la prolifération des progéniteurs hippocampiques par rapport à la stimulation simulée.

Une relation dose-dépendante en U inversé a été observée: une stimulation modérée (0,75 mA) par rapport à une stimulation élevée (1,5 mA) et faible (0,5 mA) a produit une augmentation significative et non significative respectivement de la prolifération de progéniteurs par rapport à la stimulation simulée. Cette dose-dépendance a été d'ailleurs également été rapportée précédemment dans des expériences portant sur l'apprentissage et la mémoire chez des rats par Zuo et al., 2007; Clark et al., 1995, 1998, ainsi que chez l'homme par Clark et al., 1999.

Biggio et al. (2009) ont détecté une prolifération de progéniteurs accrue suite à l'utilisation de la VNS à court terme avec un courant 1,5 mA. La même étude a également évalué les effets de la VNS à long terme dans le test de nage forcée pour déterminer le corrélat comportemental de la dépression. Cependant, les changements observés dans les neurones de l'hippocampe ne sont pas associés à des modifications comportementales évidentes sur le plan antidépresseur.

Dans une étude de Gebhardt et al. (2013), la VNS à long terme (3 semaines) a augmenté le nombre de nouvelles cellules dans l'hippocampe de rats bulbectomisés (modèle animal validé pour la dépression).

Il existe des contradictions entre les résultats des différentes études qui peuvent très probablement être attribuées à des différences méthodologiques, telles que les paramètres de stimulation utilisés et les définitions de stimulation «à court terme» et «à long terme».

L'effet de la VNS sur la survie et la différenciation cellulaires :

Dans l'étude de Revesz et al. (2008), la VNS n'a eu aucun effet sur la survie cellulaire, suggérant que les effets de la VNS sur les progéniteurs hippocampiques ont un caractère prolifératif unique.

Cependant, d'autres ont manifesté que la VNS favorise la survie de cellules nouvelles générées dans les premières phases de stimulation, plutôt qu'elle augmente la prolifération cellulaire indéfiniment (Biggio et al., 2009). Cette proposition est basée sur l'observation que la VNS augmente l'expression de facteurs neurotrophiques et de croissance comme le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et le facteur de croissance des fibroblastes (BFGF) (Follesa et al., 2007, Biggio et al., 2009). Ces facteurs sont connus pour favoriser la différenciation et la survie des neurones (Ibanez, 1995; Groves, 2007; Malberg et al., 2000; Hall, 1995), augmentant ainsi la neuroplasticité.

Il est bien connu que les taux de ces facteurs sont réduits dans le trouble de l'humeur (Karege Et al., 2002, 2005; Shimizu et al., 2003) et que les antidépresseurs induisent leur régulation positive (Nibuya et al., 1995, Chen et al., 2001; Mallei et al., 2002).

Biggio et al. (2009) ont montré que la VNS à long terme induit également des augmentations durables du nombre de cellules positives au BDNF, tant au niveau des corps cellulaires qu'au niveau des fibres des neurones de l'hippocampe.

De même, Follesa et al. (2007) a constaté que la VNS à court terme augmente significativement l'expression de BDNF et de BFGF dans l'hippocampe et le cortex cérébral. Un autre moyen par lequel les antidépresseurs améliorent le fonctionnement du BDNF est l'augmentation de la signalisation par phosphorylation et l'activation ultérieure de son récepteur, c'est-à-dire le récepteur de la tropomyosine-kinase B (TrkB) (Nibuya et al., 1995; Furmaga et al., 2012; Rantamaki et al., 2007; Saarelainen et al., 2003). De plus, Saarelainen et al. a découvert que la signalisation via le récepteur TrkB est nécessaire pour induire la réponse comportementale typiquement induite par les antidépresseurs (Furmaga et al., 2012; Saarelainen et al., 2003).

Furmaga et al. (2012) a pointé que les VNS à long terme et à court terme chez les rats phosphorylent et activent ainsi le récepteur TrkB.

L'effet de la VNS sur la morphologie cellulaire :

De plus en plus de preuves témoignent que des mécanismes autres que la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires peuvent être responsables du remodelage structurel de

l'hippocampe dans des circonstances de stress chronique ou de dépression (Jayatissa Et al., 2009).

Il a même été suggéré que des changements volumétriques dans l'hippocampe des sujets déprimés résultent d'une réduction des complexes dendritiques et non de l'arrêt de la neurogénèse de l'hippocampe (Sahay et Hen, 2007). Au niveau cellulaire, ces changements peuvent se produire sous la forme d'une régulation up- ou down de la formation de synapses ou de l'extension et la rétraction de dendrites (Duman, 2004; Sousa et al., 2000; Vyas et al., 2002; McEwen, 1999).

Biggio et al., 2009 ont fait connaître que la VNS à court terme et à long terme a un effet sur la morphologie dendritique des neurones de l'hippocampe. En particulier, elles augmentent de façon significative la complexité des dendrites de l'hippocampe en augmentant le nombre d'intersections.

De plus, la longueur des dendrites qui projettent à la couche moléculaire de l'hippocampe est significativement plus grande chez les rats sujets d'une VNS à long terme que chez ceux soumis à une stimulation simulée.

Si des changements dans la neuroplasticité sont une composante nécessaire pour induire des effets antidépresseurs maintenus, tel que le suggère la littérature sur la neurogénèse [135] [136], les traitements qui requièrent davantage de temps pour prendre effet devraient être caractérisés par une plus grande durabilité due aux changements de schémas de connectivité qui sont temps-dépendants. [137] Des études cliniques ont démontré que les effets thérapeutiques induits par la VNS sont de plus en plus observés après plusieurs mois de traitement [100]. Une plausible hypothèse pour cette augmentation graduelle de l'efficacité pourrait être qu'il faut plusieurs semaines ou plusieurs mois pour que les cellules « nouvelles » soient fonctionnellement indiscernables des cellules matures, entièrement fonctionnelles des cellules granulaires de l'hippocampe et puissent rétablir les réseaux dysfonctionnels chez les sujets déprimés. [87]

L'hypothèse que l'ECT stimule la plasticité synaptique et la neurogénèse a été formulée à partir notamment de ce qui a été observé dans l'hippocampe du rat après ECS [72].

Une étude [138] a montré que l'ECS chez le rat a entraîné une augmentation considérable de la formation de nouvelles cellules dans le gyrus denté de l'hippocampe (alors

que le stress à la fois aigu et chronique supprime la neurogenèse des cellules granulaires du gyrus denté du rat). Cette augmentation de la neurogenèse n'était pas accompagnée d'apoptose. L'augmentation de la formation de nouvelles cellules s'est produite de manière dose-dépendante, et a été maintenue pendant 12 semaines. [52]

L'ECS influence certains marqueurs moléculaires de la plasticité neuronale; par exemple, elle diminue le niveau de phosphorylation de sous-unités lourdes et légères de neurofilaments (NF-H et NF-L), qui peuvent faire partie du remodelage du cytosquelette.

Elle impacte également plusieurs facteurs trophiques liés à la neurogenèse, en régulant à la hausse le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), qui augmente la force synaptique, la survie et croissance des neurones adultes. [48]

Il a été démontré que l'ECS induit une potentialisation à long terme des neurones de l'hippocampe. La potentialisation à long terme est une forme de plasticité synaptique et un modèle cellulaire d'apprentissage et de mémoire, qui peut être induite dans les neurones de l'hippocampe et est exprimée comme une augmentation durable de la force synaptique excitatrice. Alors que de nombreuses régions sont influencées pendant les crises, il apparaît que l'hippocampe avec son importance pour le tonus émotionnel et pour l'apprentissage et la mémoire soit d'une importance capitale pour l'élucidation de la neurobiologie de l'ECT. Parallèlement à son potentiel d'atténuation des symptômes psychiatriques, l'ECT est inévitablement accompagnée par des perturbations plus ou moins sévères, mais transitoires, des fonctions mnésiques. [52]

L'ECS prolonge l'expression du BDNF et de son récepteur, trkB, et bloque la régulation négative de l'ARNm de BDNF dans l'hippocampe en réponse au stress.

Il a été montré que l'ECS modifie la transcription des gènes dans l'hippocampe de rat, y compris les gènes liés à la neurogenèse. [48]

Ainsi en reprenant l'hypothèse neurotrophique, on relève un nombre important de similarités parmi les cibles de la VNS et de l'ECT.

En outre, la proposition intéressante que l'hypothèse monoaminergique et l'hypothèse neurotrophique se rejoignent a été formulée dans les études sur la VNS, à savoir que l'augmentation observée de la plasticité hippocampique après VNS pourrait être médiée en partie par les changements dans l'activité hippocampique noradrénergique et sérotoninergique. [12]

En effet, l'hippocampe est riche en innervation noradrénergique et sérotoninergique (Loy et al., 1980) et des changements dans ces concentrations de monoamines dans le système nerveux central ont démontré leur effet sur la plasticité de l'hippocampe, régulés par les traitements antidépresseurs monoaminergiques. Le blocage des autorécepteurs noradrénergiques, qui augmente les taux de noradrénaline dans le cerveau, améliore également la survie des cellules progénitrices dans l'hippocampe (Rizk et al., 2006). Les effets neuroplastiques des monoamines pourraient être directement médiés par la liaison à leurs récepteurs dans l'hippocampe, le plus probablement aux récepteurs bêta-3-adrénergiques (Jhaveri et al., 2010) et 5-HT1A (Brezun et Daszuta, 1999; Santarelli et al., 2003) pour la noradrénaline et la sérotonine, respectivement. Il est bien connu que ces récepteurs sont des protéines à sept domaines transmembranaires couplées à des protéines G hétérotrimériques qui peuvent activer des cascades intracellulaires de second messager. Cela signifie que la liaison de la noradrénaline et de la sérotonine à ces récepteurs up-régule la cascade d'AMPC (Duman et al., 2001), tandis que les augmentations des taux intracellulaires d'AMPC up-régulent la prolifération des précurseurs neuronaux de l'hippocampe *in vivo* (Nakagawa et al., 2002). En outre, les monoamines pourraient aussi indirectement influencer la plasticité hippocampique par la modification de facteurs de croissance et neurotrophiques. Duman et al. (2001) ont suggéré que les effets de la noradrénaline et de la sérotonine sur la plasticité hippocampique sont produits par l'up-régulation de l'expression du gène du BDNF des neurones contenant des récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. De plus, les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques contiennent le facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGF-2) (Chadi et al., 1993), qui est connu pour améliorer la neurogénèse hippocampique chez l'adulte (Palmer et al., 1999). Il convient également de mentionner que l'application de noradrénaline dans les cultures de neurones de l'hippocampe est capable d'induire la phosphorylation de TrkB et la signalisation en aval via le récepteur de transactivation de TrkB couplé à la protéine G (Chen et al., 2007), fournissant un lien entre les hypothèses monoaminergique et de plasticité neuronale de la dépression. [12]

Une autre hypothèse a retenu une grande attention dans l'étude des mécanismes d'action de la VNS dans la dépression résistante.

4.6 L'hypothèse inflammatoire et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Le rôle clef du nerf vague dans l'ajustement systémique plus spécifiquement des taux de TNF-alpha (TNFa) macrophagique, via le réflexe neuro-inflammatoire cholinergique, pourrait 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. En aval, le niveau de noradrénaline splénique contrôle la synthèse d'acétylcholine, principal neurotransmetteur vagal, par les lymphocytes T spléniques qui finalement contrôle la synthèse de TNFa systémique par les macrophages [139] par un mécanisme dépendant de la sous-unité alpha-7 du récepteur nicotinique d'acétylcholine. Ainsi, l'augmentation du tonus vagal inhibe directement la production de TNFa 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 [139], ou être due à la stimulation électrique directe par la VNS. Chez le rongeur, la VNS aboutit à une diminution modérée et inconstante du TNFa systémique. En revanche, une VNS 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 TNFa systémique [140]. En pratique clinique, il semblerait que la VNS (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 VNS dans le traitement des maladies inflammatoires du tube digestif et la polyarthrite rhumatoïde [141]. Par exemple, [142] ont rapporté la rémission de 5 patients atteints de maladie de Crohn après 6 mois de VNS 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 VNS. La mesure clinique corrélée avec les modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien était la réduction des scores de symptômes dépressifs atypiques dans l'IDS-SR (Inventaire de symptomatologie dépressive, auto-évaluation) ($r = 0.84$, $n = 11$, $p = 0.001$). [86] [41]

Il a d'ailleurs été suggéré que la corrélation entre la VNS, la dépression et le profil de cytokines dans le plasma et le LCR puisse être un outil intéressant, en tant que biomarqueur approprié pour prédire la réponse et la pertinence de la VNS, et pour le dépistage des populations à risque de dépression. [143]

La théorie dite 'neuroendocrine' est la 4^{ème} de cet exposé parmi les 4 théories principales qui décrivent les mécanismes d'action de l'ECT. Elle propose que l'ECT corrige la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien retrouvée dans la dépression.

Elle signifie que l'ECT entraîne la libération d'hormones hypothalamiques et pituitaires : prolactine, TSH, ACTH, et endorphines. [72]. Ici les résultats se basent sur l'activation de l'axe hypothalamo-surrénalien lors des crises, démontrée par une augmentation des taux sanguins d'hormone adrénocorticotrope (ACTH), de cortisol et de prolactine en post-crise. Une revue récente de la littérature reliant ECT et inflammation [144], dont la limite est ici avancée qu'un grand nombre d'études sont relativement anciennes, avec de petites tailles d'échantillon et des biais méthodologiques, montre une temporalité particulière : il existe une réponse immuno-inflammatoire aiguë immédiatement après une séance d'ECT, soit une réaction de stress aiguë, avec dans certaines publications notamment une augmentation des taux plasmatiques de cortisol et d'interleukines 1 et 6. Cependant, en fin de traitement, l'ECT produit, à long terme, une baisse du taux plasmatique de cortisol, et une réduction des taux de TNF alpha et d'interleukine 6. Ainsi, tandis qu'une seule séance d'ECT est censée induire une activation immunitaire, un traitement par ECT répétées entraîne une régulation négative de l'activation immunitaire [145].

Selon van Buel et al., la potentialisation ciblée plutôt que la suppression des réponses inflammatoires peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients dépressifs. [146] De plus,

Van Buel et coll. et Rush et coll. soulignent l'influence bidirectionnelle de l'activation du système immunitaire et des neurotrophines. Ils font valoir que l'augmentation aiguë des cytokines suivant l'ECT (comme l'IL-6), pourrait stimuler la libération de neurotrophines, et ainsi conduire à une neurogenèse hippocampique et à la réponse clinique [147]. [144]

Cette 4^{ème} théorie repose également sur l'observation que la suractivation anormale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la dépression, tel que mesuré par le test de suppression de la dexaméthasone, peut prédire la réponse à et la rechute après l'ECT. [148]

Enfin, on peut relater une étude d'un intérêt particulier vis-à-vis de notre thématique de l'utilisation concomitante de la VNS et de l'ECT.

4.7 ECT et stimulation vagale

Cette étude a cherché à évaluer les effets immédiats de l'ECT sur l'activité vagale et à tester l'hypothèse que les substituts de ces derniers sont en corrélation avec les résultats thérapeutiques. [149]

La question de la capacité de l'ECT à influencer la dysfonction autonome associée à la maladie (Agelink et al., 2002; Bär et al., 2004; Udupa et al., 2007; Boettger et al., 2008; Koschke et al., 2009; Schulz et al., 2010) fait toujours débat (Karpyak et al., 2004; Nahshoni et al., 2004). L'ECT conduit à des réponses cardiovasculaires caractérisées par un déclin brutal de la fréquence cardiaque (phase vagale) qui est généralement suivi d'une contre-régulation avec augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (Welch et Drop, 1989). Plusieurs études antérieures ont montré un lien positif entre la réponse cardiovasculaire pendant le traitement par ECT et le résultat thérapeutique (Swartz, 2000; Saravanan et al., 2002; Azuma et al., 2007). En particulier, il a été démontré que la pression artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que le produit fréquence-pression (RPP, pression artérielle systolique \times fréquence cardiaque) peuvent être associés à la réponse. La plupart des preuves, à cet égard, s'est ainsi accumulée sur la corrélation entre le résultat du traitement et la contre-régulation sympathique.

Pourtant, lors de l'évaluation de la fonction autonome chez les patients dépressifs résistants, une perte de fonction vagale est prééminente. Cette étude a recherché un lien possible entre la première réaction parasympathique et le résultat thérapeutique de l'ECT, en émettant l'hypothèse que la réponse à l'ECT est liée à une stimulation vagale aiguë induite par la crise. Cependant, l'activité vagale ne peut pas être mesurée directement. Par conséquent, la fonction vagale de vingt patients atteints de dépression sévère traités par ECT a été analysée en utilisant la mesure des taux sériques de polypeptide pancréatique (PP) comme marqueur de substitution pour l'activité vagale. Le PP est libéré du pancréas dans la circulation sanguine lors d'une stimulation vagale (Lonovics et al., 1981), et une augmentation des niveaux de PP après l'administration d'ECT s'est avérée bloquée par l'atropine (Allen et al., 1982). Les prélèvements réalisés chez les patients ont authentifié une augmentation significative du PP peu de temps après l'ECT qui était en corrélation avec l'amélioration clinique diagnostiquée par une réduction du score MADRS. L'ECT augmente l'activité vagale qui pourrait être associée à l'effet bénéfique observé après ce traitement. L'élévation du PP après l'administration d'ECT pourrait être un paramètre utile pour estimer le degré d'une telle stimulation vagale après le traitement. Il s'agit de la première preuve que l'activation du système vagal pendant la crise pourrait être associée aux effets bénéfiques observés.

Aussi, les changements aigus de paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, tension artérielle) pendant l'ECT ont été étudiés et liés aux changements de psychopathologie dans la dépression grâce à l'échelle d'Hamilton et à l'inventaire de dépression de Beck (BDI). La réponse sympathique a pu être vérifiée.

Grâce à des méthodes d'évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque et de sa complexité, il a été démontré précédemment que les patients dépressifs évoluent vers un changement d'équilibre autonome avec le passage à un état sympathique dominant (Agelink et al., 2001; Voss et al., 2006; Boettger et al., 2008; Koschke et al., 2009). Ainsi, on pourrait supposer qu'une forte stimulation du système vagal puisse influencer positivement les voies de stress activées, comprenant à la fois le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, améliorant ainsi l'état clinique.

Ainsi, le détail des modes d'action de la VNS et de l'ECT placés en correspondance avec les diverses hypothèses physiopathologiques de la dépression, témoigne d'une majorité

de similarités entre ces deux techniques. On note cependant qu'il a été nécessaire d'exposer la plupart du temps distinctement les éléments relatifs à la VNS et à l'ECT. Effectivement bien que sous chaque hypothèse, des effets ressemblants entre ces deux traitements aient souvent été nommés et pourraient nous inciter à penser que ces effets s'ajoutent, on ne retrouve pas encore de publication qui présenterait directement des effets synergiques ou différents permettant d'aborder les deux traitements ensembles. Toutefois, on relèvera que la part attribuée respectivement à la VNS et à l'ECT est plus ou moins grande en fonction des théories. Aussi, quelques points laissent déjà soupçonner quelques divergences, par exemple dans le cadre inflammatoire. L'étude mentionnée juste avant ce paragraphe de transition est apparemment la seule à s'intéresser à l'influence directe de l'ECT sur la stimulation vagale à proprement parler, qui diffère des autres hypothèses plus communément retrouvées, sans encore qu'une hypothèse particulière ait été dénommée en tant que telle.

Après cette sous-partie dédiée aux mécanismes présumés entretenir une relation de causes à effet avec l'efficacité thérapeutique antidépressive de la VNS et de l'ECT, il est temps d'étudier leur efficacité dans la réalité clinique.

Chapitre 5 : Efficacité

Dans cette sous-partie relative à l'efficacité, nous pouvons choisir de d'abord nous concentrer sur l'électroconvulsivothérapie, réputée le traitement le plus efficace dans le traitement de la dépression et de la dépression résistante. Pouvoir renseigner sur les forces et limites plus connues de la référence que représente l'ECT, permettra de mieux introduire l'intérêt actuellement plus singulier de la VNS dans cette indication.

5.1 ECT

5.1.1 Données générales sur l'ECT seule

L'ECT est bien établie comme le traitement le plus efficace des épisodes dépressifs majeurs, avec des taux de réponse de 70 à 90% et des taux de rémission bien supérieurs à 40 à 50%, même chez les patients résistants au traitement [78] [62] [150].

On fait d'ailleurs souvent secondairement appel à elle chez les patients n'ayant pas répondu à une série d'essais antidépresseurs adéquats. Étant donné qu'un essai «adéquat» fait généralement référence à 4 à 6 semaines de traitement à dose thérapeutique, tout ce processus de titration, d'attente et de passages d'une ligne thérapeutique à une autre peut durer des mois et même des années, contraignant le patient à des souffrances prolongées et inutiles [151]. Cette durée va de paire avec un degré de résistance plus important. [152] Pourtant, la vitesse de réponse de l'ECT est inégalée, et son efficacité-même est envisagée en lien avec cette rapidité de réponse, puisque la majorité des patients sujets aux bienfaits de l'ECT atteignent la rémission dans les 2 à 3 semaines [153]. [154]

Le CANMAT (2016) [26] recommande l'ECT comme traitement de première intention pour les patients atteints de diverses pathologies dépressives, notamment en cas d'urgence ([72]) : crise suicidaire, intolérance médicamenteuse récurrente, épisode dépressif sévère avec caractéristiques psychotiques (en premier lieu, psychose agitée avec nécessité d'amélioration symptomatique immédiate), états se détériorant rapidement notamment en cas de malnutrition, dépression résistante, pendant la grossesse, catatonie, choix du patient, réponse favorable préalable. Pour le traitement aigu de la dépression sévère unipolaire ou bipolaire, elle est reconnue comme la technique la plus efficace.

Cette section du CANMAT réservée aux traitements de neurostimulation dans la prise en charge des adultes avec trouble dépressif majeur spécifie un essai contrôlé randomisé multicentrique (N = 230) pour qualifier l'efficacité du traitement par ECT en aigu, qui rapporte des taux de rémission de 55% pour l'ECT unilatérale droite, 61% pour l'ECT bifrontale et 64% pour l'ECT bilatérale dans un échantillon mixte de patients souffrant de dépression unipolaire (77%) et bipolaire (23%).

La comparaison des chiffres de l'essai STAR*D avec ceux cités précédemment est d'autant plus frappante, que les patients traités par ECT n'ont généralement pas répondu à plusieurs essais de traitements médicamenteux antérieurs. [154]

5.1.2 Données de comparaison

L'efficacité des ECT est étudiée en utilisant une variété de techniques méta-analytiques (incluant majoritairement les essais randomisés contrôlés et les études observationnelles), dans lesquelles les résultats de nombreux types d'essais sont statistiquement combinés pour obtenir une estimation de si et dans quelle mesure une différence existe entre l'ECT et un autre ou d'autres(s) traitement(s) étudié(s). L'ampleur de la différence entre les groupes est généralement considérée en termes de niveau de signification statistique, de différence dans les taux de rémission et/ou de réponse, ou de «taille de l'effet» (qui est l'ampleur de la différence en termes d'écart-type sur le critère de jugement principal). [154]

Les Guidelines de l'APA (2015) sont en accord avec les recommandations du CANMAT et reprennent des données importantes de la littérature. [156]

Dans une méta-analyse récente de l'efficacité de l'ECT dans les troubles dépressifs résistants, les six essais (256 patients) qui incluaient des patients contrôles traités par ECT simulée ont donné une taille d'effet standardisé de 0,91 en faveur de l'ECT réel. (0,91, IC à 95% -1,27 à -0,54) (The UK ECT Review Group, 2003 [62]). La différence moyenne entre les deux traitements équivalait à 9,7 points sur l'échelle d'évaluation de dépression de Hamilton (HAM-D). Dans la seule étude ECT simulée qui utilise l'ECT unilatérale, aucune différence n'a été retrouvée, mais le traitement n'a pas été administré suffisamment au-dessus du seuil de crise pour être efficace [157].

En comparaison avec la pharmacothérapie, les méta-analyses désignent également un avantage de l'ECT avec une taille d'effet standard de 0,80 dans 18 essais (1144 participants) [62]. L'ECT était significativement supérieure avec une différence moyenne entre les thérapies qui se traduit par 5,2 points sur l'HAM-D. Les comparaisons de l'ECT avec des classes d'antidépresseurs spécifiques montrent que l'ECT est supérieure aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, aux tricycliques (TCA) et aux inhibiteurs de la monoamine oxydase [157] [158].

Plus précisément, une méta-analyse (2004) [158] inclut les essais contrôlés randomisés, menés entre 1956 et 2003, qui comparent les ECT avec l'effet placebo (1) comprenant les ECT simulées et les traitements placebo, ou avec des médicaments antidépresseurs (2), et les essais contrôlés non randomisés comparant les ECT avec des médicaments (3). La réponse est définie comme une réduction de plus de 50% du score Hamilton ou un score < 10 à la fin ou un jugement clinique défini comme une amélioration marquée ou une rémission. La supériorité de l'ECT effective est significative dans toutes les comparaisons (aussi antidépresseurs en général, tricycliques et IMAO).

(1) En comparaison avec les ECT simulées, 7 ECR incluant 245 patients ont été repérés, déterminant une efficacité retrouvée 3 fois supérieure (OR 2.83 IC95% [1.30-6.17]). Pour les ECT réelles versus traitement placebo, 3 ECR pris ensemble déterminaient une efficacité environ 11 fois supérieure de la technique de stimulation (OR 11.083 IC95% [3.10-39.65]).

(2) 9 ECR concernaient spécifiquement les antidépresseurs tricycliques (TCA) (531 patients), avec une efficacité des ECT 3 fois supérieure (OR 2.99% IC95% [1.91-4.71]). 5 ECR ciblaient les IMAO (438 patients), avec une efficacité des ECT 6 fois plus élevée (6.13 [3.82-9.83]). 1 ECR visait les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (39 patients) [159] et une réduction de 59% du score Hamilton dans le groupe ECT avec une stimulation unilatérale droite était décrite (avec 71% correspondant aux critères de réponse) pour un nombre moyens de 7.2 séances, versus 29% dans le groupe paroxétine après au moins 4 semaines de prescription et 44mg en moyenne de posologie. Un essai contrôlé randomisé ECT versus association lithium + TCA de 30 patients était retrouvé [160], avec une différence d'efficacité ici moins importante : 1.4 fois supérieure pour les ECT par rapport à cette association médicamenteuse.

(3) 7 essais contrôlés non randomisés incluaient 2225 patients avec en moyenne 325 patients par essai. 2 essais ciblaient précisément l'imipramine, et 5 comparaient les ECT avec divers antidépresseurs dont TCA et IMAO. L'odds ratio était similaire à 2.84 IC95% [1.91-4.21]. Ces résultats renforçaient le fait que les revues systématiques d'études observationnelles et d'ECR produisent habituellement les mêmes conclusions [161].

Les études précoces observationnelles révélaient que les dépressions endogènes ou mélancoliques prédisaient une meilleure réponse aux ECT. Mais les essais suivants n'ont pas révélé de différences [162].

A noter que cette méta-analyse ne spécifiait pas les paramètres électriques utilisés, la stimulation uni- ou bilatérale et le type d'équipement adopté. Elle ne fait pas la distinction entre l'ECT traditionnelle (tension constante à onde sinusoïdale modifiée) et l'ECT moderne (courant constant, champ électrique bref pulsé), mais les comparaisons révélaient des améliorations cliniques virtuellement identiques [163]. Elle contient une hétérogénéité diagnostique : dépression névrotique, dépression avec caractéristiques psychotiques, mélancolie, dépression résistante, trouble schizoaffectif. Il existe des variations des résultats parmi les essais en lien avec les différents instruments utilisés pour mesurer la réduction des symptômes dépressifs, les difficultés pour maintenir l'aveugle dans cette méthode pour les équipes, le nombre d'ECT, et la faiblesse méthodologique de certains essais qui ne spécifient pas les paramètres. De plus la proportion de patients qui ont présenté auparavant un échec aux traitements antidépresseurs pourrait impacter la réponse aux ECT.

La puissance du constat de taux de réponse des ECT de 20% supérieurs à ceux des tricycliques et de 45% supérieurs à ceux des IMAO dans ces études précoces fut relativisée par le fait que la durée et la posologie de cette pharmacothérapie ne correspondaient pas aux standards actuels. Des études nouvelles sur la comparaison de ces pouvoirs d'efficacité sont rares, étonnamment. De nouvelles explorations avec des antidépresseurs plus récents comme la mirtazapine, la néfazodone ou la venlafaxine sont jusqu'alors manquantes. [1]

5.1.3 Prédicteurs de réponse

Beaucoup d'informations sur la réponse à l'ECT et les facteurs spécifiques qui la prédisent proviennent du Consortium pour la recherche en ECT (CORE) [153], un grand essai financé par l'Institut national de la santé mentale des Etats-Unis (NIMH) dans lequel la pharmacothérapie d'entretien a été comparée avec l'ECT d'entretien. Dans la phase aiguë de cet essai, 253 patients ont été traités par ECT bitemporale 3 fois par semaine : 79% de l'échantillon ont présenté une réponse aiguë soutenue, avec une rémission survenant chez 75% des patients après l'ECT (nombre moyen de séances = 8 ± 3). La réponse à l'ECT est survenue rapidement, pour plus de la moitié des patients à la fin de la première semaine de traitement. Les idées suicidaires se sont également résolues rapidement au cours de la cure, avec une résolution substantielle chez 38% des patients à la fin de la première semaine, 61% à la fin de

la deuxième semaine et 80% à la fin du traitement [164]. Les personnes plus âgées ou qui présentaient des caractéristiques psychotiques ou atypiques avaient une plus grande probabilité d'obtenir une rémission, bien que la présence de traits mélancoliques ne soit pas associée avec une plus grande probabilité de réponse [165]. Les taux de réponse les plus élevés ont également été observés en l'absence de comorbidité de l'axe II et en cas de durée d'épisode plus courte. [26]

Aussi, contrairement à d'autres études antérieures qui avaient montré des taux réduits de rémission sous ECT chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement [168] [169], l'étude CORE a révélé que ni la résistance aux antidépresseurs dans leur ensemble ni la résistance aux classes spécifiques d'antidépresseurs était associée à une altération de la réponse à l'ECT [170]. Le CANMAT, également en contradiction avec cette étude, avance comme prédicteur le plus fort de la non-réponse à l'ECT le degré de résistance aux traitements antérieurs, avec chez les patients résistants aux traitements pharmacologiques et psychologiques un taux de réponse à l'ECT d'environ 50%, contre 65% chez les patients sans échec de traitement antérieur. [76] [26]

5.1.4 Modalités de délivrance du traitement

Contrairement aux taux élevés de réponse ECT retrouvés dans l'étude CORE et dans les méta-analyses d'efficacité clinique, l'ECT semble avoir un taux de réponse plus faible lorsqu'elle est délivrée en milieu communautaire. Prudic et coll. [171] ont examiné les résultats cliniques après ECT et sur 6 mois de suivi chez 347 patients traités par ECT dans l'un des sept hôpitaux de la région métropolitaine de New York. La rémission s'est produite chez seulement environ un tiers à la moitié de l'échantillon et les deux tiers de ceux en rémission ont expérimenté une rechute pendant la période de suivi.

En termes de technique ECT, les méta-analyses montrent un effet plus conséquent de l'ECT bilatérale versus l'ECT unilatérale [157], avec une taille d'effet standard de 0,32 pour 22 essais et 1 408 participants [62]. Cependant, un bon nombre d'études n'a pas ajusté les doses de stimulation de l'ECT pour tenir compte des différences de seuil de crise entre les patients, ce qui peut avoir augmenté le bénéfice apparent de l'ECT bilatérale. Lorsque la

posologie du stimulus a été évaluée, des doses de stimulus plus élevées par rapport au seuil épileptique du patient étaient associées à un bénéfice plus important que les doses de stimulation plus proches du seuil de crise (taille d'effet standard = 0,73 pour sept essais et 342 participants) [62]. L'efficacité de L'ECT administrée deux fois par semaine ne différait pas de celle de l'ECT administrée 3 fois / semaine [157].

D'autres études ont mis en évidence des facteurs techniques relatifs à l'efficacité de l'ECT, y compris les intensités de stimulation et le placement des électrodes. Sackeim et coll. [118] ont attribué au hasard à 96 patients dépressifs un traitement par ECT bilatérale ou unilatérale droite à faible dose ou dose élevée par rapport à leur seuil épileptique. Les patients traités par ECT bilatérale ont manifesté une réponse comparable quelle que soit la dose de stimulation (65% pour une faible dose par rapport à 63% pour une dose élevée), alors que les patients recevant une faible dose d'ECT unilatérale droite n'ont obtenu qu'une réponse de 17%, et ceux recevant une ECT unilatérale droite à haute dose une réponse de 43%. Dans un essai randomisé en double aveugle ultérieur de 80 patients, une dose encore plus élevée d'ECT unilatérale droite a été utilisée (500% au-dessus du seuil). À cette dose de stimulus, l'ECT unilatérale droite a montré une efficacité comparable à l'ECT bilatérale (65%) et une efficacité supérieure à l'ECT unilatérale droite administrée à 50% ou 150% au-dessus du seuil de crise, pour lesquelles les réponses étaient respectivement de 35% et 30%.

Les taux de réponse et de rémission sont de 79% et 75%, respectivement, avec une impulsion brève (1,0 milliseconde) et un placement d'électrodes bitemporales (BT) [150] [153]. Récemment, avec l'introduction de l'impulsion ultrabrève (0,3 milliseconde), des études ont mentionné des résultats d'efficacité variables. Par exemple, Sackeim et al. [172] ont trouvé un taux de rémission élevé de 73% lors de l'utilisation du placement d'électrodes unilatéral droit (RUL) par rapport à 35% pour une configuration d'électrodes bilatérale. Cependant, Loo et al. [173] ont retrouvé un taux de rémission modeste de 27% avec l'utilisation d'une impulsion ultrabrève et d'une électrode RUL. Une explication possible de cette différence est que cette dernière étude comprenait un échantillon avec une plus grande résistance au traitement. Seinaert et ses collègues ont montré une efficacité équivalente pour le courant ultrabref RUL et bifrontal: le taux de réponse était de 78,1% pour les deux groupes, le taux de rémission était de 43,75% pour RUL et de 34,38% pour BF. [174]. [175]

Il existe donc des preuves solides de l'efficacité de l'ECT dans le traitement de la dépression, mais la majorité des patients de ces études souffraient d'une dépression unipolaire.

5.1.5 Dépression bipolaire

Cependant, des revues spécifiques des résultats du traitement par ECT chez les patients dépressifs bipolaires, en s'appuyant sur des petits échantillons, soutiennent une efficacité similaire dans la dépression bipolaire, avec une réponse de la moitié aux trois quarts des patients (par exemple Devanand et al., 2000; Ciapparelli et al., 2001; Medda et al., 2009). La plupart des études n'ont pas trouvé de différence de taux de réponse à l'ECT dans les deux types de dépression (Greenblatt et al., 1964; Black et al., 1986; Andrade et al., 1988a; Sobin et al., 1996; Grunhaus et al., 2002), bien que certains des taux d'amélioration ou de réponse étaient légèrement inférieurs chez les patients bipolaires (Homan et al., 1982: 23% vs 43%; Medda et al., 2009: 70% (bipolaire I) et 73% (bipolaire II) vs 88% (unipolaire)). Dans une revue rétrospective, Black et al. (1986) ont trouvé des résultats similaires de taux d'amélioration marquée chez les patients sous ECT pour dépression unipolaire (N = 368, amélioration de 70%), dépression bipolaire (N = 55, 69%) et manie (N = 37, 78%), ce qui suggère que l'ECT est un traitement très efficace pour toutes ces présentations.

La plupart de ces patients avaient connu au moins un échec du traitement avec des antidépresseurs.

Les études examinant la vitesse de réponse ont généralement révélé qu'un nombre plus faible de séances ECT avait été nécessaire dans la dépression bipolaire pour obtenir une réponse (Perris et d'Elia, 1966; Daly et al., 2001; Loo et al., 2008b; Sienaert et al., 2009).

Pour la dépression bipolaire en particulier, les preuves limitées disponibles suggèrent une supériorité similaire des ECT par rapport aux antidépresseurs que dans la dépression en général (Zornberg et Pope, 1993). Les études rapportant des résultats pour la dépression bipolaire spécifiquement comparaient l'ECT avec les antidépresseurs tricycliques et les IMAO. La plupart de ces études ont révélé que plus de patients étaient désignés comme ayant récupéré ou s'étant nettement améliorés avec les ECT, bien que les différences n'aient atteint une signification statistique que dans quelques études (Greenblatt et al., 1964: 78% contre 59%; Bratfos et Haug, 1965: 61% contre 25%; Avery et Winokur, 1977: 49% contre 27%; Avery et Lubrano, 1979: 100% contre 47%; Homan et al., 1982: 23% vs 12,5%; Black et al.,

1987: 69% contre 47%; Dinan, 1989: 75% contre 100%). Le seul essai randomisé et contrôlé était celui de Greenblatt et al. (1964), dans lequel l'ECT s'est révélée conduire à des résultats dans les évaluations cliniques mondiales, les évaluations de la dépression et les mesures comportementales.

Globalement, la plupart des études qui étudient l'efficacité de l'ECT dans le traitement de la dépression bipolaire contiennent des lacunes méthodologiques, dont certaines étaient communes à la recherche de l'époque: non contrôlées ou non randomisées, comparaisons rétrospectives, diagnostics non conformes selon des critères standardisés et/ou non évalués par des méthodes structurées; résultats mesurés en termes cliniques généraux (p. ex. récupéré, amélioré, inchangé, durée d'hospitalisation) plutôt que par des instruments de notation formels; et la probabilité que ni antidépresseurs ni ECT n'aient été administrés de manière optimale en termes de dosage et de technique. Néanmoins, malgré ces défauts, cette littérature est raisonnablement cohérente en suggérant que l'ECT est plus efficace que les antidépresseurs dans le traitement de la dépression bipolaire, y compris chez les patients résistants aux médicaments. Des essais contrôlés définitifs de l'efficacité comparative de l'ECT et des antidépresseurs dans la dépression bipolaire doivent encore être effectués.

Le rôle de l'ECT dans le traitement de la dépression bipolaire est reconnu dans toutes les directives de traitement examinées (ANZ, APA, BAP, CANMAT-ISBD, ICG, NICE, WFSBP), bien que les directives CANMAT-ISBD le relèguent à la troisième ligne de traitement, en raison de la base de preuves limitée disponible. [176]

5.1.6 Un aparté sur les autres états thymiques du trouble bipolaire

La base de preuves pour l'utilisation de l'ECT dans le traitement de la manie est plus étroite que celle de la dépression et manque de comparaisons avec l'ECT simulée.

Les études comparant l'ECT à la pharmacothérapie sont principalement antérieures à l'apparition de stabilisateurs d'humeur plus récents, y compris les antipsychotiques de deuxième génération.

Néanmoins, la littérature disponible est cohérente, rapportant une efficacité cliniquement significative de l'ECT dans la manie, y compris chez les patients qui ne s'étaient

pas améliorés avec la pharmacothérapie. Ainsi, l'ECT est un traitement de deuxième ligne utile pour la manie réfractaire aux autres traitements.

Il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de l'ECT par rapport aux autres traitements dans les états mixtes. Cependant, les rapports naturalistes de Tundo et al. (1991), Gruber et al. (2000), Devanand et al. (2000), Ciapparelli et al. (2001) et de Medda et al. (2010) fournissent des preuves de l'utilisation sécuritaire et efficace de l'ECT, y compris chez les patients résistants à la pharmacothérapie, suggérant une efficacité cliniquement utile.

Ainsi, l'ECT devrait être le traitement de choix chez les patients présentant des troubles de l'humeur ne répondant pas aux traitements médicamenteux, bien que les cliniciens doivent être vigilants quant aux symptômes résiduels nécessitant une gestion complémentaire.

Toutefois, un aspect très important est à prendre en compte si l'on examine la question de l'efficacité de l'ECT. Assurément, ses bénéfices peuvent être de courte durée chez de nombreux patients, en particulier ceux souffrant d'une dépression résistante. [28] C'est pourquoi la question la plus pressante dans le champ de l'ECT est la suivante : comment éviter la rechute dépressive après une rémission induite par une cure courte d'ECT pendant un épisode dépressif aigu ? [4]

5.1.7 La limite de la rechute

Bien que son efficacité dans les épisodes aigus soit incontestée, l'ECT est fréquemment interrompue une fois qu'elle a prouvé son efficacité, c'est-à-dire après la disparition des symptômes aigus. [53]

Pourtant, Sackeim et ses collègues ont rapporté un taux de rechute de 84% dans les 6 mois suivant la réponse ECT initiale chez les patients qui n'avaient reçu aucun traitement d'entretien. (Sackeim et al., 2001b). [177]

De plus, le taux de rechute après une cure aiguë d'ECT, avec ou sans traitement d'entretien, est élevé. Une méta-analyse de 32 études publiées entre 1962 et 2013 [178] (N =

1706 patients) qui ont évalué les taux de rechute après un traitement par ECT a rapporté que les taux de rechute sont les plus élevés dans les 6 premiers mois suivant l'ECT (37,7%) [45] Même chez ceux recevant un traitement d'entretien après l'ECT, des taux de rechute de 51,1% et 50,4% ont été observés à 1 et 2 ans, respectivement. [26]

Logiquement on peut s'intéresser aux alternatives proposées en tant que traitement d'entretien luttant contre la rechute. Ici, c'est comme si l'on répondait à la question dans l'autre sens, en mettant en avant la réduction du taux de rechute grâce à un traitement d'entretien.

Les traitements médicamenteux sont les plus couramment utilisés pour l'entretien après une cure aiguë de traitement (ou cure d'attaque) par ECT. [26] L'utilisation d'un médicament antidépresseur après ECT a réduit les taux de rechute d'environ de moitié (risque relatif de rechute sous médication = 0,56). Cependant, il y a eu peu d'études sur les stratégies médicamenteuses pour minimiser les rechutes post-ECT, et il n'y a aucune preuve claire de la supériorité d'un antidépresseur ou d'une classe de médicament. Pour de nombreux patients, la thérapie d'entretien se compose des mêmes traitements médicamenteux qui n'ont pas permis de réponse clinique avant l'ECT, une stratégie contre-intuitive (Sackeim, 1994). La plus grande base de preuves pour l'efficacité dans la prévention des rechutes post-ECT existe pour les antidépresseurs tricycliques. [178] Dans les ECR, la combinaison de la nortriptyline et du lithium était supérieure à la fois à la nortriptyline en monothérapie et au placebo pour réduire les taux de rechutes (l'association nortriptyline + lithium a réduit le taux de rechute à 39%), [179] et la combinaison de venlafaxine et de lithium était jugée aussi efficace que la nortriptyline et le lithium. [180] La recommandation de pharmacothérapie post-ECT consiste à utiliser un antidépresseur qui n'a pas été essayé avant l'ECT, ou l'association nortriptyline + lithium, ou l'association venlafaxine + lithium. [26] La plupart des preuves disponibles concernent des essais d'antidépresseurs plus anciens, tels que l'imipramine et l'amitriptyline. La revue systématique de 2013 [178] n'a pas identifié d'essais contrôlés par placebo portant sur certains des antidépresseurs de nouvelle génération les plus couramment utilisés, tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, la mirtazapine, ou les stratégies d'augmentation populaires avec les stabilisateurs de l'humeur (autres que le lithium) ou les antipsychotiques atypiques. Même pour les ISRS, les preuves publiées sont relativement rares. La recherche ECT a favorisé l'utilisation des tricycliques (TCA); cependant, comme les

TCA produisent de nombreux effets secondaires indésirables, avec un risque de surdosage, et ne peuvent être tolérés à des doses adéquates par de nombreux patients, l'efficacité des antidépresseurs plus récents avec plus de profils d'effets secondaires favorables mérite une enquête plus approfondie.

Il y a eu peu de preuves concernant les stratégies de psychothérapie pour prévenir les rechutes post-ECT. [181]

Les ECT de consolidation / de maintenance (c / mECT) sont également une stratégie efficace pour réduire les rechutes / récurrences dépressives [182] [183]. Les études dans lesquelles l'ECT de maintenance a été utilisée ont donné des résultats comparables dans la prévention des rechutes à 6 mois aux études sur les stratégies pharmacologiques (taux de rechute: 37,2% vs 37,7%, respectivement). [178] Cela a également été démontré dans un essai contrôlé randomisé prospectif d'ECT d'entretien versus pharmacothérapie d'entretien avec la nortriptyline et le lithium. Le groupe CORE a observé que 46% des patients qui étaient en rémission le demeuraient à 6 mois quand ils recevaient un traitement de maintenance avec soit une association pharmacothérapeutique soit des ECT de maintenance et 60 % après 12 mois [150]. [4] Par conséquent, l'ECT d'entretien peut également être utilisée comme moyen de prévention des rechutes après l'ECT en aigu. [26]

Les revues systématiques ne peuvent offrir d'orientations claires sur quel type de thérapie d'entretien fonctionne le mieux et pour quels patients.

Devant le haut taux de rechute, deux stratégies se posent régulièrement en alternative dans la pratique, dues au fait que le risque soit fortement lié à la période suivant immédiatement les ECT : effiler les séances d'ECT sur quelques semaines, comme cela est communément fait avec la pharmacothérapie, pour maintenir une suppression des symptômes dans la période la plus vulnérable ; et commencer le traitement antidépresseur - qui sera maintenu - durant la cure d'ECT, avec une addition du lithium en post-ECT. [179]

Conformément à notre sujet, qui se relie également à la problématique de sismodépendance dans la dépression résistante, nous pouvons nous attacher à ce qui a été décrit sur l'ECT de maintenance (M-ECT) dans cette pathologie.

5.1.8 ECT de maintenance

5.1.8.1 Preuves

Une revue de la littérature (2012) examine les preuves de la M-ECT pour aider à déterminer pour qui, quand et combien de temps le traitement par ECT devrait se poursuivre au-delà de la cure d'attaque. [53]

Cette revue se concentre principalement sur les essais publiés depuis 1997, répondant aux critères suivants: essai contrôlé randomisé (ECR) ou étude de cohorte avec comparaison (groupe apparié ou avant-après), et au moins 10 patients recevant M / C-ECT.

L'essai pivot, soutenant la M-ECT comme un moyen sûr et efficace pour la prévention des rechutes chez les patients dépressifs, était le CORE. Au cours de ces 6 mois d'étude, 201 patients ont été randomisés pour être traités par 10 séances de M-ECT ou par une pharmacothérapie d'entretien (M-pharm) consistant en une association de lithium et de nortriptyline. Aucune différence statistiquement significative dans les courbes de survie globale et dans les temps écoulés jusqu'à la rechute entre les 2 groupes n'a été retrouvée. Le taux de rémission soutenue était de 46,1% dans le bras M-ECT et de 46,3% dans le bras de pharmacothérapie. Le délai moyen jusqu'à la rechute était de 9,1 semaines pour le groupe M-ECT et 6,7 semaines pour le groupe M-pharm ($P = 0,13$). Les taux de rechute étaient respectivement de 37,1% et 31,6%, similaires à ceux du groupe M-pharm (39%) et nettement inférieurs à ceux du groupe placebo (84%) d'une étude de design similaire [76].

Une étude naturaliste prospective incluant 24 patients (dont 16 dépressifs résistants) qui avaient été traités par ECT en aigu, compare leur évolution selon qu'ils aient été par la suite traités par ECT de maintenance (M-ECT) ($n = 11$) ou par pharmacothérapie de maintenance (M-pharm) ($n = 13$). [184] Au cours d'une période de suivi moyenne d'1 an ou plus, un seul patient a rechuté dans le groupe M-ECT (9%) par rapport à 4 patients du groupe M-pharm (31%).

De nombreuses revues rétrospectives des dossiers ont également évalué l'efficacité de la M-ECT chez les patients atteints de dépression résistante. [185] [186]

Une analyse de 58 patients âgés a constaté que les admissions à l'hôpital avaient diminué de 53% au cours des 2 années suivant le début du M-ECT par rapport aux 2 années précédentes; la durée d'hospitalisation a également diminué de 79% avec la M-ECT. [187]

De même, une évaluation rétrospective de patients atteints de dépression résistante (n = 19) a révélé que les admissions et la durée du séjour à l'hôpital ont été considérablement réduites pendant la période de M-ECT (médiane, 26 mois) et de post-suivi M-ECT pouvant aller jusqu'à 4 ans, par rapport à la période 2 ans avant l'administration d'ECT. [185] Les taux d'admission à l'hôpital ont chuté de manière significative de la période pré-M-ECT à la période M-ECT (1,00 admission par patient par année vs 0,316 admissions par patient par année; $p = 0,001$). Le taux d'occupation moyen des lits était de 14,05 semaines / an avant la prescription d'ECT par rapport à 7,05 semaines / an pendant la phase M-ECT ($P = 0,055$) et 3,68 semaines /an après l'arrêt des M-ECT ($P = 0,01$). De plus, aucune réduction dans la fréquentation des services d'hospitalisation n'a été relevée dans un groupe apparié qui avait traité par ECT avec succès puis par d'autres thérapies d'entretien.

Dans une étude rétrospective plus récente [188] analysant les résultats de la M-ECT sur la durée la plus longue par rapport à celle déterminée dans les autres études, chez 17 patients traités par M-ECT de 6 à 153 mois (moyenne de 39, écart-type de 44,46), le nombre moyen d'épisodes avant et pendant la m-ECT était de 2,47 (SD=2,23) et 0,88 (SD=1,31) respectivement (Wilcoxon ranked test $Z=3.06$, $r=0.55$, double $p=0.002$). Le nombre moyen d'admissions à l'hôpital a baissé de 2,05 (SD=1,88) à 0,23 (SD=0,43) pendant la M-ECT ($Z=3,471$, $r=0,71$, $p=0,001$). Le temps moyen jusqu'à la récurrence était de 24,24 mois (écart-type 25,20) avec la plus longue survie sans dépression de 105 mois.

Plusieurs études fournissent des preuves de l'efficacité de l'association de M-ECT et de la pharmacothérapie dans la prévention de rechute dépressive et la réduction des taux d'hospitalisation.

Un ECR en simple aveugle a comparé une association de M-ECT et nortriptyline (n = 16) à la nortriptyline seule (n = 17) chez des patients âgés dépressifs unipolaires qui avaient obtenu une rémission avec ECT + nortriptyline. [189] A plus de 2 ans de traitement d'entretien, les taux de rechute étaient significativement inférieurs dans l'association M-ECT + M-pharm (6%) par rapport à M-pharm seul (47%; $p = 0,009$). Le temps de survie moyen

était significativement plus long dans le 1^{er} groupe (23 mois) que dans le groupe médicament seul (16 mois).

Dans une étude prospective contrôlée chez 42 patients qui avaient répondu à l'ECT en phase aiguë, l'association M-ECT + M-pharm a été associée à une baisse des taux d'hospitalisation à 1 an dans l'ensemble du groupe (33,3% vs 66,7%) et à significativement moins de jours d'hospitalisation (moyenne, 61 vs 76 jours) par rapport au groupe M-pharm. [190]

Aucun essai comparant M-ECT + M-pharm à M-ECT seul n'a été retrouvé, donc l'avantage supplémentaire fourni par le composant pharmacologique par rapport à la M-ECT seule n'est pas connu.

5.1.8.2 Temporalité

La durée de la C-/M-ECT est débattue et il n'existe pas de guide basé sur des preuves pour la pratique clinique concernant la fréquence ou la durée de ce traitement. Certains chercheurs ont préconisé une durée maximum de 6 mois, et d'autres ont recommandé un minimum de 6 mois. Abrams [191] a suggéré une durée indéfinie de C-ECT pour une maladie associée à une intention suicidaire grave non évitable par la poursuite du traitement médicamenteux. La durée « prophylactique » de la M-ECT n'est pas non plus claire, autrement dit nous ne savons pas combien de temps le patient devrait être sans symptôme avant que la M-ECT soit arrêtée. Abrams [192] recommande un deuxième avis avant de poursuivre la M-ECT au-delà de 1 an ou de 12 séances, peu importe lequel des deux survienne en premier. [193]

Les schémas posologiques fixes utilisés jusqu'alors dans les études prospectives peuvent avoir sous-estimé la véritable efficacité de l'ECT de maintenance qui apparaîtrait en utilisant des schémas posologiques plus flexibles et adaptés aux symptômes actuels [194]. [178]

Une étude de cohorte rétrospective incluant 25 patients atteints de dépression résistante a évalué les avantages d'un programme de M-ECT personnalisé + traitement

médicamenteux, basé sur le repérage de symptômes de récurrence avant que le patient ne rechute complètement. Ils ont constaté que chez les patients M-ECT + M-pharm, la rémission à long terme était effectivement maintenue, réduisant le nombre de jours d'hospitalisation de 76% (3 ans avant l'initiation vs 3 ans après le lancement du programme M-ECT). [195]

Il existe des calendriers de maintenance individualisés basés sur un algorithme et définis par les symptômes (STABLE), proposés comme une approche centrée sur le patient pour personnaliser les programmes M-ECT. [194] L'algorithme a été conçu pour déterminer l'équilibre optimal d'une intervention précoce chez les patients présentant une réémergence des symptômes tout en circonscrivant la proportion des patients qui peuvent ne pas nécessiter d'ECT pour maintenir un état de rémission. Dans une analyse rétrospective, l'algorithme a identifié 100% des patients qui ont finalement rechuté comme nécessitant des séances d'ECT supplémentaires à une moyenne de 2,2 semaines avant la rechute, et n'a exposé que 20% des patients maintenus en rémission à des séances d'ECT supplémentaires. Bien que cette approche puisse présenter des inconvénients, l'expérience clinique suggère qu'avec l'utilisation de calendriers flexibles, les programmes M-ECT peuvent être utiles.

Voici cet algorithme, STABLE :

Semaines 1-4: calendrier ECT fixe : 2 séances d'ECT en semaine 1, 1 séance d'ECT en semaine 2 et 1 séance d'ECT 10 jours plus tard (total = 4 ECT en 24 j)

Semaines 5-24: calendrier d'ECT axé sur les symptômes :

Nombre de séances ECT supplémentaires :

0 : score Hamilton < 6 ou augmentation du score < 3 par rapport à la phase post-cure d'attaque

1 : augmentation du score Hamilton > 3 et < 8

2 : augmentation > 8 et < 3

3 : augmentation > 8 ou score Hamilton > 16 (*)

La séance ECT est reportée de 2 jours si le score MMSE est inférieur à 21.

(*) Maximum de 3 semaines avec 2 ECT par semaine, puis maximum de 1 ECT par semaine. [53]

5.1.8.3 Trouble bipolaire

Aucun ECR évaluant la M-ECT spécifiquement chez les patients avec un trouble bipolaire n'a été retrouvé, et bien que certaines observations des études de M-ECT aient inclus des patients atteints de trouble bipolaire, le nombre de patients est généralement très faible.

L'une des plus grandes analyses [196] a évalué 14 patients avec un trouble bipolaire à cycles rapides, avec des résultats comparés des 2 années avant par rapport aux 2 ans après le début du traitement par M-ECT. Les C-ECT ont été administrées chaque semaine et réduites au fil du temps à une séance tous les 2 mois, avec une suspension du traitement lorsque le patient avait eu un intervalle sans maladie de 6 mois ou plus. Tous les patients se sont améliorés pendant le traitement (durée moyenne de traitement de 21 mois) et le cycle rapide a été résolu. Avant l'ECT, les patients ont connu une moyenne de 6 épisodes; alors que pendant le suivi de 2 ans, 58% des patients n'ont connu aucun épisode et les 42% restants n'ont connu qu'un seul épisode par an ($p < 0,0001$). De plus, la M-ECT a entraîné une diminution significative en jours de maladie (303,9 à 23,9 jours / an; $p < 0,0001$) et une augmentation significative du nombre de jours sans maladie (52,3 à 333,9 jours / an; $p < 0,0001$). Un examen des dossiers de 13 patients atteints de trouble bipolaire chronique ou sévère qui avaient précédemment rechuté avec une M-pharm a constaté que la M-ECT a été utile, mais plus de la moitié des patients ont nécessité un traitement médicamenteux concomitant. [193]

Il n'y a pas de données sur l'efficacité relative de l'ECT de maintenance pour prévenir les différents types d'épisodes associés au trouble bipolaire: manie, dépression ou états mixtes. Les preuves limitées disponibles suggèrent que la maintenance peut être un traitement prophylactique utile chez les patients bipolaires, en particulier pour ceux qui ont tendance à présenter fréquemment des épisodes de troubles de l'humeur malgré la pharmacothérapie.

Seules les directives APA, CANMAT-ISBD et WFSBP spécifiquement mentionnent le traitement d'entretien dans le trouble bipolaire comme indication, ces derniers documents le recommandant comme approche en troisième ou quatrième ligne. [176]

5.1.8.4 Limites

Relevons vis-à-vis des limites de ce traitement la première étude (2012) [197] qui prend en compte le pronostic des patients après l'arrêt des ECT de maintenance. Il s'agissait d'une étude rétrospective des données de suivi pendant un an de 45 patients après l'arrêt de leur traitement par ECT de maintenance (arrêt décrété soit par une rémission datant d'au moins 6 mois ; le refus du patient de continuer ; des raisons médicales indiquant l'arrêt). La plupart des patients prenaient des traitements antidépresseurs (73%) et antipsychotiques (73%). Vingt (44%) des 45 patients ont rechuté pendant le suivi, la plupart au cours des 3 premiers mois et tous dans les 8 premiers mois. Les patients prenant des antidépresseurs pendant et après la M-ECT avaient tendance à présenter un risque de rechute plus faible ($P = 0,07$).

Cette étude formule en conclusion que lors de l'arrêt de la M-ECT, les patients devraient être soigneusement suivis; et que pour ceux qui risquent de rechuter, des ECT de maintenance permanente doivent même être envisagés.

La logistique des ECT de maintenance constitue une autre limite de ce traitement. Les problèmes logistiques déclarés par les patients de l'étude de suivi la plus longue (citée précédemment [188]) incluaient le voyage jusqu'au site, les besoins anesthésiques (jeûne, dispensateur de soins responsable qui peut s'occuper du patient dans les 24 h suivantes), l'évaluation par des psychiatres tous les trois mois et les examens médicaux et cognitifs. En ce qui concerne l'impact sur le service de soins, chaque patient avait une équipe désignée de psychiatre, de gestionnaire de cas, de médecin généraliste et de soignants et tous les traitements par ECT ont été discutés lors des réunions hebdomadaires de l'équipe ECT.

Ainsi, l'électroconvulsivothérapie est actuellement implacable en termes d'efficacité dans la dépression résistante, mais se limite souvent à une courte durée, dans la mesure où le taux de rechute post-ECT reste à 37% malgré une pharmacothérapie et des séances d'ECT de maintenance optimisées et contraignantes (Kellner et al., 2006; Eschweiler et al., 2007; Post et al., 2015), et où la rechute survient le plus souvent dans les 6 mois suivant la cure. En outre, il n'y a pas de preuve de l'indication à limiter le nombre de séances chez les patients nécessitant un traitement continu (Kellner et al., 2012). [1] Ces limites peuvent également être perçues comme une situation d'impasse thérapeutique lorsqu'une sismodépendance survient.

Ne serait-ce que comparativement à cette rapidité d'action mais à cette absence de durabilité dans l'efficacité de l'ECT, l'approche de ce que la littérature peut actuellement nous dire au sujet de l'efficacité de la VNS attire l'attention sur un mode opposé donc éventuellement complémentaire de la VNS par rapport aux ECT.

5.2 VNS

Les données d'efficacité de la VNS sont restreintes puisque l'on estime à ce jour le nombre de patients souffrant de dépression résistante uni- ou bipolaire traité par VNS à 4000 dans le monde (*la VNS demeure confidentielle en France, où une dizaine d'implantation ont été réalisées en 20 ans pour le traitement de dépression*), dont 1000 rapportés dans des publications, provenant d'Amérique du Nord et d'Allemagne [7]. Décrivons les publications importantes.

5.2.1 Etudes d'approbation

La VNS a été approuvée par la FDA dans le cadre de la dépression résistante sur la base des données d'efficacité de deux échantillons différents (A) (B), pour lesquels les données en aigu et à plus long terme sont disponibles. Lors de la phase aiguë de l'étude, les posologies des traitements médicamenteux devaient rester stables.

Le 1er échantillon (A) (d-01) était composé de 60 patients ambulatoires atteints de dépression chronique ou récurrente, unipolaire ou bipolaire de type I ou II, n'ayant pas répondu à au moins deux essais de traitements antidépresseurs de classes différentes. Cette cohorte a d'abord été suivie dans le cadre d'une étude pilote [110], en ouvert sur 10 semaines de stimulation active après une période de 2 semaines pour permettre une récupération après la chirurgie. Sur le critère de jugement principal, 30,5% de l'échantillon ont atteint la réponse (définie comme une réduction d'au moins 50% par rapport au score de référence HAM-D-28) et 15,3% de l'échantillon la rémission complète des symptômes (définie comme HAM-D-28 < 11). La réponse était moins susceptible de se produire chez les patients qui avaient un plus grand nombre d'antécédents d'essais d'antidépresseurs infructueux ou qui avaient été traités par ECT avant la VNS. Les patients qui n'avaient jamais reçu d'ECT (à vie) ont été jugés

beaucoup plus susceptibles de répondre à la VNS, par un facteur quatre. De plus, aucun des 13 patients qui avaient échoué à répondre à plus de sept antidépresseurs adéquats dans l'épisode actuel n'a répondu (taux de réponse de 0%) contre un taux de réponse de 39% chez les autres sujets. [5] La durée médiane de l'épisode dépressif actuel était de 7 ans et les patients n'avaient pas répondu à 16 interventions médicamenteuses différentes dans l'épisode. La durée totale de la pathologie thymique était en moyenne de 18 ans. Les deux tiers de l'échantillon avaient bénéficié d'ECT dans le passé, et presque 40% n'avaient pas répondu aux ECT dans l'épisode actuel. Avec cette sévérité de maladie, un taux de réponse de l'ordre de 30 à 37% (30% sur le 28-item HAM-D et 37% sur le CGI-I) selon la mesure des résultats du critère de jugement principal sélectionné était clairement respectable et digne d'une étude plus approfondie (B).

Cette cohorte a été suivie jusqu'à 2 ans de manière naturaliste, avec des modifications autorisées des prescriptions de psychotropes et des paramètres de stimulation VNS. Dans une analyse de la dernière observation reportée, les taux de réponse étaient de 44% et 42% après 1 [59] et 2 ans [100], respectivement, et les taux de rémission de 27% et 22% à 1 et 2 ans. Puisqu'au bout de deux ans, les résultats restent sensiblement similaires à ceux observés à un an, ces études évaluant l'efficacité à long terme de la VNS démontrent que la majorité des réponders maintiennent leur réponse.

Un essai VNS ultérieur multicentrique (sur 21 sites) randomisé, appelé étude pivot (d-02), a inclus 235 participants (B) et comprenait une phase aiguë contrôlée par stimulation fictive [112] et un suivi naturaliste à plus long terme [198] avec une comparaison avec un échantillon de patients traités par traitement médical habituel (*treatment as usual*, TAU). Dans la phase aiguë, des patients ambulatoires atteints de dépression majeure non psychotique résistante au traitement (N = 210) ou en phase dépressive de trouble bipolaire (N = 25) ont reçu 10 semaines de traitement actif ou de traitement simulé après 2 semaines de récupération après l'implantation. On relève ici des taux élevés d'ECT antérieure (53%) [5]. Les deux groupes ont été implantés, mais le stimulateur VNS a uniquement été allumé chez le groupe actif après récupération de la chirurgie. Les deux groupes avaient la même fréquence de consultation et de manœuvres de programmation avec l'appareil à l'exception que dans le groupe factice le courant est resté à 0 mA.

Les résultats de ce premier essai multicentrique contrôlé randomisé de VNS à grande échelle produits par Rush, et al., et ont été décevants dans l'ensemble. [112] En termes de

réponse (c'est-à-dire, au moins 50% de réduction dans le score HAM-D-24), il n'y avait pas de différence significative avec le traitement VNS : réponse de 15,2% vs 10% pour simulacre, $p = 0,238$ (VNS, $n = 112$, placebo, $n = 110$). De même, la VNS n'a montré aucun avantage par rapport au placebo dans 2 des 3 mesures secondaires des résultats (MADRS, CGI-I). On note que ces résultats peuvent avoir été affectés par la fréquence d'apparition d'enrouement ou d'altération de la voix avec la stimulation, qui peut avoir altérée l'aveugle chez les sujets d'étude ou les chercheurs. [63]

Un suivi naturaliste [198] s'est poursuivi pour ces patients ambulatoires atteints d'épisode dépressif caractérisé non psychotique ($n = 185$) ou bipolaire (I ou II) ($N = 20$) qui avaient initialement reçu 10 semaines de stimulation nerveuse active ($n = 110$) ou simulée (VNS) ($n = 95$). En effet ils ont ensuite été traités par VNS active pendant 9 ou 12 mois (12 pour ceux ayant initialement reçu le traitement simulacre). Pendant cette plus longue phase de suivi naturaliste, les mesures répétées de l'analyse de régression linéaire du critère de jugement principal ont montré des réductions significatives des scores HAM-D-24, avec des taux de réponse et de rémission de 27,2% et 15,8%, respectivement, au point final de l'étude soit à 12 mois. A 24 mois de traitement le taux de réponse était de 33% [201]. [200]

Ainsi de façon concordante avec les résultats observés dans les essais cliniques sur l'épilepsie, le suivi à long terme de cette cohorte a démontré un bénéfice accru dans le temps (le taux de réponse a augmenté de 15% à la sortie du traitement aigu à 30% après 12 mois de traitement actif (phase aiguë de traitement + 9 mois), et à 33% après 24 mois de traitement) [202]. [200]

Il existe peu de données longitudinales sur les patients atteints de troubles de l'humeur résistants au traitement, ce qui rend les résultats en ouvert à long terme difficiles à interpréter.

À cette fin, George et al. [105] ont comparé les résultats de patients présentant des symptômes cliniques et des caractéristiques démographiques très similaires qui ont reçu le traitement habituel (TAU) ($N = 124$, 15 étant bipolaires) à ceux traités par VNS dans l'étude pivot (d-02). Les deux groupes avaient un diagnostic de trouble de l'humeur depuis 25 ans et l'épisode dépressif actuel durait depuis quatre à six ans. Les deux groupes avaient échoué, en moyenne, à répondre à quatre essais d'antidépresseurs dans l'épisode actuel, et dans environ 70% des cas, l'épisode était de durée chronique dans les deux groupes (> 2 ans). Les scores de base HAM-D étaient pratiquement identiques au départ (28 vs 27,5) mais notamment le

groupe VNS avait des histoires indicatives de moins de réactivité à l'ECT, et donc probablement une évolution plus sévère de la maladie. [200]

La soumission à la FDA a donc comparé les résultats à un an de la VNS (+TAU) (n = 205) au traitement habituel (TAU) pour la dépression résistante dans un groupe témoin de patients, issu de 13 centres médicaux universitaires aux États-Unis [105]. Aussi, 12 des 13 sites de l'étude TAU ont participé à l'étude VNS + TAU avec 9 sites supplémentaires participant uniquement à l'étude VNS + TAU. Pendant 2 ans, l'étude a suivi de façon prospective 124 patients ayant reçu le TAU. [5]

Les investigateurs ont rapporté que les taux de rémission et de réponse à 12 mois étaient significativement plus élevés pour les patients traités par VNS + TAU par rapport aux patients traités par TAU seul : taux de réponse: 22% VNS + TAU et 12% TAU, $P = 0,029$; taux de rémission: 15% TAU + VNS et 4% TAU, $P = 0,006$, où la réponse était définie comme au moins une réduction de 50% du score IDS-SR30, la rémission comme un IDS-SR30 de 14 ou moins. Sur le score HAM-D, le taux de réponse avec la VNS était de 30% contre 13% pour le groupe TAU, et sur le score CGI-I la marge de supériorité était plus élevée (37% vs 12% de taux de réponse). [5] [200]

Indépendamment de la méthode d'analyse des données, l'ajout de la VNS au TAU a produit une plus grande réduction des symptômes dépressifs avec un effet de la VNS devenant plus important parallèlement à l'augmentation de la durée du traitement. Surtout, l'effet de la VNS était durable car environ 55% de ceux qui avaient initialement répondu dans le groupe VNS répondaient également à 12 mois, alors que ce pourcentage n'était que de 11,5% dans le groupe TAU.

Ainsi, cela pourrait faire valoir qu'à plus long terme, la VNS complémentaire augmente le taux de réponse en cas de dépression résistante de 2 à 3 fois, ce qui malgré les taux de réponse absolus plutôt bas, indique un bénéfice complémentaire de la VNS impressionnant dans ce groupe de patients gravement malades.

Le taux de réponse pour le groupe TAU était de 18,4% après 24 mois versus 33% dans le groupe VNS+TAU. Et ni la réponse ni la rémission n'étaient bien maintenues dans le temps avec TAU. [6]

Pour déterminer si les avantages de VNS étaient durables, les données des études pilote et pivot décrites précédemment dans cette section ont été combinées, et la persistance de la réponse a été déterminée [137]. Parmi les individus qui avaient montré une réponse

précoce (à 3 mois de VNS), 66,7% et 64,6% de l'ensemble du groupe ont maintenu cette réponse à 1 et 2 ans, respectivement. Parmi ceux qui avaient montré une réponse plus tardive (à 12 mois de VNS), 68,5% avaient maintenu cette réponse à 2 ans, suggérant des bénéfices persistants de la VNS.

Le temps moyen pour atteindre la réponse (maintenue sur 6 mois au moins) était de 10.1+/-2.2 mois dans l'étude pivot et 10.6+/-4.2 mois dans l'étude pilote. Ces valeurs sous-estiment la fréquence de la réponse tardive car elles excluent les patients qui répondent au-delà de 12 mois. [137]

5.2.2 Etudes européennes

Des résultats similaires à ceux des États-Unis ont été retrouvés dans une étude ouverte recrutant des patients atteints de dépression résistante de 6 pays européens. 74 patients ont été évalués à 3 mois, de ceux-ci 60 à 12 mois [111] et 49 à 24 mois [128]. [6]

Cette étude a rapporté des taux de réponse (réduction de score HAM-D > 50%) et de rémission (score HAM-D < 10) de 37% et 13%, respectivement, après 3 mois de traitement et 53% et 33%, respectivement, après un an de traitement [111].

Cet essai européen multicentrique supplémentaire non contrôlé a montré des taux de réponse soutenue quelque peu inférieurs (44%) à 1 an de traitement VNS.

Le temps moyen pour atteindre la réponse avec la VNS a été estimé à 9 mois. [156]

L'étude d-03 [128] reprend les résultats des 3 premiers mois (phase aiguë) et des 12 premiers mois (phase à long terme) de l'étude précédente ([111]).

61,5% et 50% des répondeurs à 3 mois maintenaient leur réponse à 12 mois et 24 mois.

Après 2 ans, 53,1% montraient une réponse sur les scores HRSD28 par rapport aux valeurs initiales et 38,9% une rémission, à mesure que la durée du traitement VNS augmentait.

L'amélioration du score HDRS28, était statistiquement significative dans la comparaison 3 mois versus 12 mois ($p = 0.003$, OC; $p = 0.018$, LOCF) et dans la comparaison 3 mois versus 24 mois ($p = 0.010$, OC; $p = 0.016$, LOCF).

Le pourcentage de rémission augmentait avec le temps : 17.6%, 29.7%, 32.4% à 3, 12, et 24 mois.

Les résultats de cette étude suggèrent eux aussi une amélioration de la gravité de la dépression pendant 24 mois avec l'ajout de la VNS aux régimes médicamenteux existants dans une population de patients atteints de dépression chronique réfractaire au traitement.

Cette étude conclut que plus de la moitié des patients répond aux critères de réponse et plus d'un tiers satisfait les critères de rémission après 2 ans de traitement par VNS.

En outre, le pourcentage de patients qui répondent aux exigences de réponse ainsi que de rémission augmente avec la durée croissante du traitement.

Une reconsidération plus récente de cette étude européenne et d'autres examens [68] où seuls les patients en échec de 4 ou plusieurs essais sur les antidépresseurs ont été inclus ont confirmé les effets bénéfiques à la suite de VNS chez au moins un patient sur trois souffrant de dépression unipolaire hautement résistante. [12]

Le taux de réponse à 12 mois pour 28 patients atteints de dépression majeure unipolaire chronique (≥ 2 ans) n'ayant pas répondu à ≥ 4 essais de traitement adéquats dans l'essai clinique européen ouvert de VNS (soit 28 patients sur 74 de la cohorte [111]) a été comparé avec les taux de réponse à 12 mois de 13 patients souffrant de dépression chronique unipolaire hautement résistante qui ont subi une VNS dans le programme de traitement neurochirurgical de Dundee. Dans la cohorte de Dundee [68], la réponse a été définie comme suit: $\geq 50\%$ d'amélioration sur les 17 items HRSD (Hamilton, 1960); ou une amélioration $\geq 50\%$ Sur le MADRS (Montgomery et Åsberg, 1979); ou une note de 1 ou 2 sur le CGI-I.

Dans la cohorte européenne, le taux de réponse à 12 mois était de 35,7%. Dans la série de cas VNS de Dundee (N = 13), comprenant une population hautement résistante, le taux de réponse était de 30,8%.

Les taux de réponse à 12 mois pour les patients atteints de dépression chronique et très réfractaire sont globalement compatibles avec les résultats précédemment publiés dans la littérature. Chez les patients hautement résistants au traitement, le taux de réponse avec la VNS à 12 mois est au moins deux fois plus important qu'avec le «traitement habituel» (13%, [105])

En outre, l'analyse des réponses soutenues a montré que 38% des patients qui ont rempli les critères de réponse et 31% qui ont rempli les critères de rémission après 3 mois de VNS, ont également rempli ces critères après à la fois 12 et 24 mois.

Ces études démontrent donc une réponse à la VNS augmentant au fil des mois, la réponse étant raisonnablement bien maintenue chez ces personnes dépressives difficiles à traiter. [6]

Dans les études précédentes, l'effet antidépresseur de la VNS apparaissait progressivement sur 6 à 12 mois (environ un tiers de répondeurs à 12 mois [198] [112], cohorte européenne [111] et protocole DUNDEE [68]).

D'autres essais en ouvert plus petits ont été récemment examinés et montrent également des réductions des symptômes dépressifs lorsque la VNS est utilisée en association avec un autre antidépresseur pour les personnes souffrant de dépression résistante au traitement [203].

L'efficacité de la VNS dans la dépression résistante a donc été mise en évidence par de nombreuses études depuis les années 2000. [204] [205] [85] [206] [207] [65] [128] [111] [198] [112] [105] [100] [59] [110] [257] [258]

Ainsi [7], un seul essai randomisé contrôlé en double aveugle comparant la SNV avec le traitement médical habituel a été mené. Celui-ci n'a pas conclu à la supériorité de la VNS associée au TAU versus le TAU seul, mais il a été mené sur une durée bien trop courte – de 10 semaines, alors que la cinétique d'apparition de l'efficacité de la VNS est plus lente. Ce profil original est aujourd'hui bien établi, mais était inconnu lors du design de ce 1er essai clinique, ce qui a amené les auteurs à limiter la période d'évaluation en aveugle à 10 semaines post-stimulation, comme pour les antidépresseurs. Il s'agit d'un exemple typique de défaut méthodologique lié au recyclage de designs développés pour l'évaluation des médicaments et réappliqué sans adaptation à un système de neurostimulation. [112]. Depuis, toutes les autres études, ouvertes et méta-analyses, ont produit des résultats convergents qui soulignent la nécessité d'envisager les résultats de la VNS sur des durées d'au moins un an. La VNS 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 le Depressive Symptomatology Self-Report IDS-SR30) de 15 à 17 % après 3 à 24 mois de traitement.

5.2.3 Registre

L'étude la plus importante à ce jour, tant en nombre de sujets qu'en durée d'observation, a été publiée en 2017 [208]. Il s'agit d'une étude de registre prospectif portant sur 795 patients sur 61 sites aux États-Unis, durant 5 ans, comparant l'adjonction de la VNS au TAU par rapport au TAU seul. Les patients avaient plus de 18 ans, souffraient de dépression modérée à sévère depuis plus de 2 ans ou avaient connu au moins 3 épisodes dépressifs caractérisés, et l'épisode dépressif actuel n'avait pas répondu à au moins 4 traitements antidépresseurs bien conduits (incluant pharmacothérapie, psychothérapie et ECT). Les patients avec antécédent psychotique ou trouble bipolaire à cycle rapide étaient exclus. 494 patients (dont 159 issus de l'essai D-21 [204]) ont été inclus dans le bras VNS + TAU versus 301 dans le bras TAU. 46% vs 32% des patients étaient atteints d'un trouble dépressif récurrent, et 27% vs 24% d'une dépression bipolaire. Le nombre moyen de lignes thérapeutiques préalables était de 8.2 vs 7.3. Le nombre de tentatives de suicide était de 1.8 vs 1.2.

La réponse au traitement était définie comme une réduction de plus de 50 % du score MADRS à l'inclusion, et la rémission comme un score MADRS inférieur à 9. L'article rapporte, chez ces patients résistants, un taux de réponse cumulée sur 5 ans de 67,6 % avec la VNS, contre 40,9 % sans ($p = 0,001$), et un taux de première rémission à 5 ans de 43.3 % avec la VNS contre 25,6 % sans ($p < 0,001$). En outre, la durée de rémission était deux fois plus importante dans le groupe traité par VNS (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 VNS. D'après les critères de jugement secondaires, les patients VNS ont présenté une première réponse au traitement après une durée médiane significativement plus brève par rapport aux patients TAU (12 vs 48 mois, $p < 0,001$) ; pour la rémission : 49 vs 65 mois.

En ce qui concerne l'efficacité de la VNS en tant que traitement de durée prolongée, les revues systématiques récentes et méta-analyses d'études en ouvert ont suggéré que les effets antidépresseurs de la VNS peuvent augmenter avec le temps. [26]

5.2.4 Méta-analyse

Il existe une méta-analyse [209] des données randomisées et en ouvert de 6 essais évaluant VNS+TAU ou TAU seul, N = 1460, dans la dépression résistante, jusqu'à 96 semaines de traitement.

Les résultats ont été comparés de la ligne de base jusqu'à 96 semaines de traitement avec VNS + TAU (n = 1035) versus TAU (n = 425). Le taux de réponse MADRS pour VNS + TAU aux 12e, 24e, 48e et 96e semaines étaient de 12%, 18%, 28% et 32% contre 4%, 7%, 12% et 14% TAU. Le taux de rémission MADRS pour VNS + TAU à 12, 24, 48 et 96 semaines était de 3%, 5%, 10% et 14% contre 1%, 1%, 2% et 4%, pour TAU.

La thérapie VNS adjointe a été associée significativement avec une plus grande probabilité de réponse sur le critère principal (MADRS) (odds ratio [OR] = 3,19, intervalle de confiance de 95% [CI]: 2,12, 4,66) et de rémission (OR = 4,99, IC: 2,93, 7,76), par rapport au TAU.

Pour les patients qui avaient répondu à VNS + TAU à 24 semaines, la réponse soutenue était plus probable à 48 semaines (OR = 1,98, CI: 1,34, 3,01) et à 96 semaines (OR ≤ 3,42, CI: 1,78, 7,31). Des résultats similaires ont été obtenus pour la réponse CGI-I.

Cette méta-analyse comprenait :

- d-01 = 2 études pilotes et suivi de cohorte. *Etude ouverte, observationnelle et longitudinale évaluant le traitement VNS + TAU sur 24 mois* [58] [128] [110]. *Les données de 60 patients VNS+TAU ont été incluses dans la méta-analyse.*

- d-02 = étude pivot, *randomisée, contrôlée par simulacre, avec poursuite de suivi sur 12 mois* [112] [198]. *Données de 235 patients VNS+TAU incluses dans la méta-analyse.*

- d-03 = étude européenne + reprise de ses résultats. *Etude longitudinale de 2 ans, observationnelle, ouverte, longitudinale évaluant VNS + TAU* [111] [128]. *Données de 74 patients recevant VNS+TAU incluses dans la méta-analyse.*

- d-04 = étude de TAU seul + étude de comparaison avec VNS+TAU (issus de l'étude d-02). *Etude prospective, observationnelle, ouverte à long terme.* [210] [105]

- d-21 = étude post-approbation évaluant différentes doses de la thérapie VNS. [204]
En effet, à l'exception de cette étude de dose de 2013 (*décrite par la suite*), toutes les études avaient les mêmes schémas de dosage [49]. *Données de 331 patients recevant VNS + TAU incluses dans la méta-analyse. Phase randomisée de 22 semaines, phase ouverte chronique de 50 semaines.*

- d-23 = registre ouvert, (il était encore en cours), à long terme (60 mois), d'observation des patients recevant VNS+TAU ou TAU. *Données de 335 patients recevant VNS + TAU et 301 patients TAU incluses dans la méta-analyse.*

5.2.5 Suivi long

Le taux de rémission après les 5 ans de suivi dans l'étude de registre est encore plus élevé (43,3 %) que le dernier retrouvé dans la méta-analyse (à 96 semaines), plaidant en faveur d'un effet progressif et à long terme de la VNS. Dans l'étude de registre à long terme, la durée moyenne jusqu'à une rechute dépressive était plus longue dans la réponse à la VNS (10 mois vs 7 mois), bien que la différence ne fut pas significative. Idem pour la rémission (40 mois vs 19 mois).

Une série de cas [211] publiée récemment rapporte le suivi le plus long de patients en post-VNS. Elle décrit six patients atteints de dépression avec un historique de 15 à 33 ans de dépression préimplantatoire, 8.5 échecs d'antidépresseurs, 50% d'échecs d'ECT, 50% d'échec des IMAO, qui ont maintenu une rémission après VNS d'une durée moyenne de 9,2 ans, sans signalement d'idées ou de tentatives suicidaires, et aucune hospitalisation psychiatrique post-implantation, sauf pour un sujet admis pendant la nuit pour une anxiété sévère après instauration de mirtazapine (spontanément résolu).

5.2.6 Dose VNS

Compte tenu de l'importance de la « dose » dans la production d'une réponse thérapeutique, il est quelque peu surprenant que la seule étude prospective examinant la dose

de VNS et le résultat thérapeutique dans la dépression résistante se soit produite assez récemment, en 2013. [6]

Aaronson et al. [204] ont comparé la réponse des patients atteints de dépression résistante à la VNS sur 22 ou 50 semaines et avec l'utilisation de 3 doses différentes. Cette étude était une comparaison randomisée en double aveugle chez 33 patients (dose de stimulation: basse (courant de 0,25 mA, largeur d'impulsion de 130 ms), moyenne (0,5-1,0 mA, 250 ms), et haute (1,25 à 1,5 mA, 250 ms)). Il n'y avait pas de groupe témoin (par stimulation fictive). La fréquence et le cycle de stimulation étaient identiques pour les trois doses. On retrouvait une absence de différence significative dans l'efficacité antidépressive entre les trois groupes pendant la phase aiguë (Semaines 8 à 22) ou la phase chronique (semaines 26 à 50). Cependant, après 22 semaines de traitement, 10% à 20% des patients du groupe bas ont répondu (selon l'échelle utilisée pour l'efficacité) alors que 19% à 31% des patients ont répondu dans le groupe de dose élevée. Pour les deux échelles utilisées : IDS-C et MADRS, les groupes MOYEN et HAUT présentent des taux élevés de réponse soutenue (répondeurs à la fin de la phase aiguë et toujours répondeurs à la fin de la phase chronique) (88,2% et 92% pour le groupe MOYEN, et 81,8% et 76,7% pour le groupe HAUT sur l'IDS-C et le MADRS, respectivement). Le taux de réponse soutenue dans le groupe BAS était moins important que les groupes MOYEN ou HAUT sur l'IDS-C (43,8%) et MADRS (68,8%). Sur les comparaisons par paires entre les groupes, des différences statistiquement significatives étaient détectées sur l'IDS-C (BAS vs MOYEN, $P=0,0186$; BAS vs HAUT, $P=0,0166$) mais pas pour la MADRS.

L'étude démontre que les patients dans le groupe de stimulation basse étaient significativement plus susceptibles de présenter une rechute dépressive à 50 semaines que les groupes de moyenne et haute doses. Par conséquent, l'étude suggère que le courant de dose plus élevée peut donner lieu à des réponses plus soutenues.

5.2.7 Trouble bipolaire

Sur 235 participants inscrits à la phase aiguë de l'étude d-02, 25 (11%) ont été diagnostiqués selon le DSM-IV bipolaires de type I ou II (25 TBP I (12) ou II (13) = 11%).

Le cycle rapide a été exclu.

En phase aiguë (comparaison de VNS active et VNS simulée), 13 patients (52%) bipolaires et 104 patients (50%) unipolaires recevaient le traitement actif.

La durée des épisodes dépressifs caractérisés résistants au traitement chez les patients bipolaires était significativement plus courte par rapport à celle retrouvée chez les patients unipolaires ($p=0.01$).

Le pourcentage de patients recevant des ISRS était similaire chez les patients bipolaires et unipolaires. 80% du groupe bipolaire étaient traités par anticonvulsivants par rapport à moins de la moitié dans le groupe unipolaire. Et davantage de patients bipolaires prenaient du lithium ou des antipsychotiques atypiques (APA). Les modifications de médication pendant la phase post-aiguë chez les patients bipolaires étaient importantes : lamotrigine et APA (19/25).

Une analyse rétrospective [65] de ce sous-ensemble de patients bipolaires a permis d'objectiver que les changements de score des échelles HDRS et IDS-SR (réponse = diminution $> 50\%$ par rapport à la baseline) n'étaient pas significativement différents entre les patients dépressifs unipolaires et bipolaires par rapport à la baseline pendant la phase aiguë, à 1 an, ni à 2 ans de suivi : Equations d'estimation généralisées (GEE) pour HDRS : OR 0.95 IC (0.46–1.95) $p = 0.8792$; GEE pour IDS-SR : 0.49 IC (0.22–1.09) $p = 0.0803$.

Il est donc intéressant de noter que l'efficacité du traitement par VNS ne différait pas entre les patients bipolaires et unipolaires, et qu'il permettait d'améliorer la réponse thérapeutique quels que soient les antécédents de réponse aux ECT (répondeurs : 71,3 % dans le groupe traité par VNS 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. [7] Les analyses complémentaires ont également démontré que les patients traités par VNS + TAU parvenaient plus rapidement à la réponse au traitement et affichaient un taux de rechute plus faible. [49]

Élargir la définition de la réponse en incluant l'absence de symptômes maniaques n'a pas augmenté le taux de réponse.

Aussi, dans les scores YMRS (pour la manie), on retrouve l'absence de différence entre les patients uni- et bipolaires pendant les 3 périodes d'observation.

Une étude prospective, ouverte, pilote, de neuf patients bipolaires à cycle rapide (exclus d'essais plus importants) a trouvé des preuves de bénéfice de la VNS au-delà de 12 mois. [212]

Ces conclusions suggèrent que la VNS pourrait avoir un effet thymorégulateur, plutôt qu'un simple effet antidépresseur [65]. [7]

5.2.8 Qualité de vie

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. L'adjonction de la VNS au traitement médical optimal se traduit par une amélioration significative et durable de leur qualité de vie [213] [8].

De manière intéressante, dans la ré-analyse des données du registre prospectif (sur 5 ans), 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 VNS s'était suivie d'une amélioration significative de leur qualité de vie [213]. Chez 599 patients (328 VNS / 271 TAU) avec dépression sévère uni- ou bipolaire, après l'échec de 4 essais thérapeutiques, le traitement par VNS déterminait un avantage significatif en termes de qualité de vie à partir de 3 mois, soutenu jusqu'à la 5ème année, dans les différents domaines (santé physique, travail, humeur, situation économique, relations sociales) de l'échelle de qualité de vie Q-LES-Q-SF (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short-Form) lors d'une réduction de 34% du score MADRS. L'amélioration du score Q-LES-Q-SF était de 3.96% supérieure en cas de traitement par VNS+TAU (IC 95% [2.32 ; 5.61]) comparativement au TAU seul avec cette même réduction de score MADRS.

L'amélioration de la qualité de vie se produisait avec des réductions de MADRS bien inférieures aux 50% définissant classiquement la réponse dans la dépression. On parle de « différence minimale cliniquement importante ».

5.2.9 Limites

5.2.9.1 Problématique de l'essai contrôlé randomisé

Sur le plan méthodologique, à ce jour, les résultats des études ayant évalué le potentiel de la VNS dans le traitement de la dépression ont été essentiellement basées sur des conceptions avant-après sans groupe contrôle, avec souvent un design ouvert.

Néanmoins, la capacité des modèles avant-après à montrer la causalité est très limitée et rend impossible la quantification de l'effet éventuel généré par l'intervention et sa distinction avec l'effet placebo, la régression vers la moyenne, la rémission spontanée ou l'effet Hawthorne dû à des patients se sentant observés pendant la réalisation d'études de suivi [214].

En 2008, Daban et al. ont publié un examen systématique [203] qui comprenait 18 études non contrôlées et un seul essai clinique randomisé. Ils n'ont effectué aucune méta-analyse et ont conclu que, malgré les résultats prometteurs obtenus principalement par des études ouvertes, les preuves actuelles n'étaient pas concluantes et nécessitaient plus de preuves pour la prise de décision.

Cette faiblesse expérimentale a mis en évidence le fait que l'effet positif observé dépend à 84% du niveau basal de dépression des patients à l'entrée de l'étude.

Autrement dit, les sujets présentant une dépression majeure ou plus sévère au début des études ont obtenu de meilleurs résultats que les patients présentant des symptômes moins sévères, et ces résultats ont été linéaires pour toutes les études, puisque - comme cela a été montré par la métarégression - pour chaque augmentation d'un point du niveau de dépression à la base, il y a eu une augmentation de 0,07 point de l'ampleur de l'effet positif retrouvé. [152]

Bien que davantage d'essais contrôlés randomisés (ECR) de VNS doivent être effectués avant qu'une conclusion définitive puisse être tirée sur son efficacité (et augmenter le niveau de preuve de cette option), les résultats d'études ouvertes, réalisées sur une période de 1 à 2 ans, montrent une efficacité plus grande par rapport aux résultats des études de traitement habituel et sont cohérents les uns entre les autres. Il y a une augmentation de la réponse clinique à la VNS entre 3 et 12 mois, ce qui est assez différent de ce qui est observé avec un traitement antidépresseur standard.

Le résultat du seul ECR de comparaison de la VNS était négatif, mais le plus probable est que sa durée de 10 semaines ait été trop courte vis-à-vis des délais d'apparition de son efficacité prétendus par les autres études.

L'accent mis sur les ECR est probablement basé, en partie, sur les taux élevés de réponse au placebo dans les essais cliniques d'antidépresseurs. Dans ces essais à court terme, les taux de réponse au placebo de 40% sont habituels [215].

Mais le potentiel d'effet placebo est diminué chez les patients présentant un grade de sévérité et de chronicité élevé. De plus dans la dépression résistante, l'effet placebo est connu pour être rapidement observé et être transitoire (Quitkin et al, 1993, 1998). En effet, bien que les réponses au placebo puissent être maintenues pendant 12 semaines après l'arrêt de l'essai clinique, le maintien de la réponse dans des dépressions résistantes sous placebo sur 6 à 12 mois est beaucoup moins effectif que sous médicaments [216].

En contraste, dans les études pilote et pivot, les patients témoignaient d'une amélioration retardée et soutenue avec une plus forte résistance et une longue durée d'épisode.

Aussi, vis-à-vis de cette objection relative aux ECR, en ce qui concerne le registre, le design était naturalistique et observationnel, et n'a pas assigné les patients au hasard dans les groupes. De plus, l'attribution du traitement n'était pas faite en aveugle. Mais cela est en partie dû au fait qu'il n'aurait pas été éthique d'implanter un implant factice pendant une longue durée chez des patients sévèrement malades. [6]

En effet, la simulation dans le traitement VNS est beaucoup plus problématique au niveau éthique non seulement parce qu'une intervention chirurgicale est requise, mais aussi parce qu'une longue période de > 6 mois de stimulation fictive serait nécessaire en raison de l'apparition tardive des effets du traitement sous VNS. Ceci semble contraire à l'éthique

compte tenu de la gravité du trouble dépressif, y compris du risque possible de suicide (Aaronson et al., 2013). [1]

Aussi, la recherche en VNS est limitée du fait de contraintes financières. Les prédictors de réponse (réponse préalable à l'ECT, âge, sous-types de dépression, etc.) et à long terme (au-delà de 3 ans) ne peuvent être déduits que de son utilisation dans le traitement de l'épilepsie. [47]

La VNS 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. [7]

Pourtant, la situation de sous-utilisation de la VNS à travers le monde 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 [198] [112] avec un design amélioré, tenant compte du profil thérapeutique particulier de la VNS (RECOVER ; NCT03887715). L'Allemagne, quant à elle, prolonge le registre ouvert prospectif publié en 2017 [217] grâce à un important réseau national universitaire afin d'y ajouter 500 patients supplémentaires (RESTORE-LIFE ; NCT03320304). [7]

5.2.9.2 Alternatives d'efficacité

Des alternatives que l'on pourrait avancer pour sous-tendre l'efficacité : l'implication d'une intervention chirurgicale et les consultations régulières pour réglages, les modifications de traitements médicamenteux, et l'histoire naturelle de l'évolution de la maladie. [137]7

Il est légitime de se demander si les patients VNS ont une plus grande attente d'amélioration thérapeutique du fait d'avoir été implanté. Il serait improbable que l'effet d'attente perdure sur plusieurs années, mais ceci n'a pas été étudié sur un essai de cette durée.

L'étude de registre pourrait être éventuellement être limitée par l'inclusion de patients de l'étude d-21 car ceux ayant une expérience positive de la VNS auraient été plus

susceptibles de participer au registre, mais une analyse de sensibilité a montré que les résultats étaient les mêmes avec ou sans eux.

Les taux de réponse et de rémission avec le TAU du registre [208] sont supérieurs à l'étude de Dunner et al [210] (25 et 12 vs 12 et 4%). Des différences sont possibles dans le statut de base de la maladie et dans la fréquence plus élevée des consultations et évaluations dans le registre qui pourrait participer de l'amélioration. [6]

Dans les études pilote et pivot, le taux de modifications médicamenteuses était moins important chez les répondeurs précoces et tardifs que chez les non-répondeurs.

D'autre part, bien que l'évolution du cours de la maladie soit mal caractérisée, les données de suivi à 12 mois dans les études de TAU suggèrent que le taux de rétablissement spontané soit extrêmement bas [210] [105]. [137]

5.2.9.3 Trouble bipolaire

En ce qui concerne la comparaison uni- versus bipolaire, un quart (27%) des cohortes d-01 (Rush et al., 2000) et d-03 (Bajbouj et al., 2010) ont un diagnostic de trouble bipolaire.

Il convient de noter que la méthode de détermination du nombre des épisodes à vie est mal décrite dans la plupart des publications. De plus, le nombre d'épisodes dépressifs est susceptible d'être plus élevé dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire [218].

Dans la cohorte d-02 (Rush et al., 2005a, 2005b), 68% des patients bipolaires avaient ≥ 6 épisodes comparés à 33,8% des patients unipolaires. Dans l'étude d-03 (Bajbouj et al., 2010), 47,3% des patients ont signalé au moins 6 épisodes précédents.

Selon plusieurs études, ayant combiné les résultats pour des patients uni- et bipolaires, les durées des épisodes dépressifs caractérisés (EDC) sont plus courtes chez les patients bipolaires, avec moins de 50% patients présentant une dépression chronique comparativement à 70% des patients unipolaires [65].

Dans le cas des patients bipolaires, il est difficile de déterminer si une amélioration clinique apparente est due à une véritable réponse à l'intervention ou tout simplement au cours de la maladie, en particulier lorsque les durées de l'EDC sont courtes.

Les études présentent des degrés variables de chronicité et de résistance au traitement. C'est pourquoi il est donc souhaitable qu'il y ait des rapports sur les résultats des taux de réponse dans des groupes spécifiques, les sous-groupes étant le diagnostic et les niveaux de résistance au traitement. [68]

Dans l'analyse rétrospective des patients dépressifs bipolaires de l'étude pivot (d-02), la petite taille de l'échantillon, l'inclusion des deux types bipolaires I et II, et l'exclusion des patients avec un cycle rapide ainsi que la consommation de substances ou d'alcool limitent la généralisation de ces résultats à tous les patients atteints de dépression bipolaire. Ici également une étude randomisée contrôlée avec une plus grande cohorte de patients dépressifs résistants bipolaires est nécessaire. [65]

En ce qui concerne l'essai d-04, on constate la limite de l'absence de présentation de ratio comparatif et de significativité. [105]

Les participants atteints de trouble bipolaire correspondaient à environ 10% (20 sur 205 : [198]) du groupe d'étude VNS+TAU et environ 12% (15 sur 124) du groupe d'étude TAU.

Le taux de réponse IDS-SR30 global (12 mois) était de 22% (39 sur 180, OC) pour le groupe VNS+TAU. 21% (34 sur 163) des patients souffrant de dépression résistante unipolaire ont répondu, tandis que 29% (5 sur 17) des personnes atteintes de trouble bipolaire ont répondu. Pour le groupe d'étude TAU, le taux de réponse IDS-SR30 global (12 mois) était de 12% (OC et LOCF). Chez les patients unipolaires, il était de 12% (12 de 97), et pour les patients bipolaires de 7% (1 sur 15).

L'ensemble des études sur la VNS lui attribue donc le même profil d'efficacité thérapeutique dans la dépression résistante : un effet antidépresseur non-incisif (*un inconvénient de la VNS est le délai des effets après l'implantation, survenant souvent seulement après 3 à 12 mois de traitement [1]*), cumulatif (*nécessitant au moins 2 ans pour pouvoir être entièrement évalué*), 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 (*en moyenne : 26 ans d'évolution, 7 traitements*

antidépresseurs bien conduits incluant des ECT, 3,4 hospitalisations et 1,3 tentatives de suicide vie entière ; or après 5 ans de VNS : environ 70% de réponse, versus 40% sans VNS).

[7] Le contraste avec l'ECT, rapidement efficace mais exposant à des rechutes à court terme, nous autorise à imaginer que ces deux techniques de stimulation cérébrale puissent intervenir en complémentarité, dans le cadre d'une pathologie qui exige des solutions tant de court que de long terme.

A l'issue de cette présentation des résultats d'efficacité des techniques ECT et VNS, nous pouvons donc retracer ce qui a été écrit au sujet de l'utilisation concomitante de ces deux stratégies thérapeutiques.

5.3 VNS et ECT

Les effets à long terme de la concomitance de VNS+M-ECT ne sont pas connus. [83]

5.3.1 Sous-analyses

Une sous-analyse du registre de 2017 (d-23) [208] montre que parmi les patients avec un antécédent de traitement par ECT, 290 ont été traités par VNS (59%) et 109 par TAU seul (36%). Chez les patients répondeurs aux ECT, un taux de réponse cumulée significativement plus élevé était retrouvé dans le groupe VNS par rapport au groupe TAU (71.3 vs 57%). Un différentiel similaire d'amélioration significative était démontré parmi les non-répondeurs aux ECT (60% vs 34%).

Ceci suggère que chez les patients répondeurs aux ECT, souvent sous ECT de maintenance ou nécessitant des cures régulières, la VNS était une alternative raisonnable, et que pour les non-répondeurs aux ECT, pour qui les stratégies thérapeutiques sont limitées, la VNS présentait une efficacité significative.

Aussi, cela signifie que l'échec à une cure d'ECT ne prédit pas nécessairement l'échec de la VNS. La VNS permettait d'améliorer la réponse thérapeutique quels que soient les antécédents de réponse aux ECT, bien qu'un antécédent de réponse aux ECT soit un facteur de bon pronostic. [49]

Cet élément de pronostic est également visible dans l'étude pilote de la VNS, dans laquelle la réponse était moins susceptible de se produire chez les patients qui avaient un historique de plus grand nombre d'essais d'antidépresseurs infructueux, ou qui avaient été traités par ECT avant la VNS. Les patients qui n'avaient jamais reçu d'ECT ont été jugés beaucoup plus susceptibles de répondre à la VNS, par un facteur quatre. [156]

Une étude [82] explore l'utilisation concomitante d'ECT dans l'étude pivot de la VNS dans la dépression résistante, puisqu'elle compare les caractéristiques cliniques et les résultats des participants qui ont été traités par ECT pendant les 12 premiers mois du traitement par VNS à ceux qui n'étaient pas traités par ECT.

14 sur 205 patients traités par VNS dans l'étude pivot étaient concomitamment pris en charge par ECT (6.8%).

Chez les patients VNS+ECT, le nombre d'hospitalisations était plus important ($p = 0.037$) ainsi que le nombre de suicides en vie-entière ($p = 0.022$). En dehors de cela, ils avaient des profils remarquablement similaires.

Le fait que les patients traités par ECT étaient plus jeunes, avaient connu plus d'échecs thérapeutiques pour l'épisode actuel ainsi que plus d'épisodes dépressifs en vie entière, et avaient un historique plus important de virages hypomaniaques induits par le traitement, n'était pas statistiquement significatif.

Cette étude incluait un petit nombre de patients, mais cette comparaison de caractéristiques cliniques suggère que le groupe VNS+ECT soit moins stable, et peut-être plus susceptible de présenter d'intenses fluctuations symptomatiques qui pousseraient les médecins à considérer l'option des ECT (plus de risque suicidaire et plus de sévérité requérant une hospitalisation). Bien que le score Hamilton avant l'initiation des ECT ne fût pas significativement supérieur à celui relevé à la baseline pour la VNS, l'ECT était sélectionnée pour les patients reportant une exacerbation de leurs symptômes dépressifs. Le score IDS-SR-30 moyen était de $43,8 \pm 11,7$ avant l'ECT et $37,1 \pm 10,4$ ensuite.

Sur les 14 participants qui ont été traités par ECT, 2 ont continué à être traités par ECT de maintenance. Aucun des participants ayant bénéficié d'une maintenance n'a été jugé répondeur VNS à 12 mois.

Parmi les 55 répondeurs ($> 50\%$ de réduction dans l'HDRS-24) après 12 mois de VNS, 3 étaient traités par ECT (5.5%, 3/55).

Parmi les 32 patients en rémission (score < 9), 2 étaient traités par ECT (2.2%, 2/32).

11 participants traités par ECT étaient considérés comme non-répondeurs VNS à 12 mois ou s'étaient retirés de l'étude (11/150, 7.3%).

Cette étude conclut que ces deux modalités de traitement offrent des bénéfices particuliers pour les patients dépressifs résistants caractérisés par des symptômes chroniques, sévères, des rechutes, et/ou des symptômes aigus et d'exacerbation.

Elle ajoute que l'ECT grâce à son effet rapide est le traitement de choix pour les patients éprouvant des symptômes aigus, d'exacerbation marqués caractérisés par un risque suicidaire, une psychose, une catatonie, ou une situation engageant un pronostic vital qui nécessite une réponse immédiate, alors que la VNS, à cause de son effet graduel, n'est pas une intervention raisonnable en aigu pour ces patients.

Les ECT sont aussi considérées pour les patients caractérisés par des symptômes chroniques et sévères. Chez ces patients la réponse aux ECT est moins prédictible et le risque reporté de rechute est particulièrement haut. [168] Cependant, les données indiquent qu'au moins pour un sous-ensemble de ces patients, les ECT de maintenance sont effectifs en prévention de la rechute et bien tolérés [186]. Pour ces patients, le traitement par VNS pourrait être considéré comme raisonnable. Bien que l'apparition du bénéfice VNS soit parfois retardée, ce bénéfice est maintenu à travers le temps.

Cette étude propose en conclusion l'utilisation séquentielle ou simultanée de ces deux techniques de stimulation cérébrale pour prodiguer un traitement optimal dans la dépression résistante.

Le reste des publications portant sur l'efficacité VNS+ECT correspond à un petit nombre de rapports de cas (la majorité sont les mêmes que ceux décrits dans la sous-partie « procédure » précédente réservée à la pratique conjointe des deux procédures). Détaillons ces résultats.

5.3.2 Cas

Un rapport de cas [79] décrit les résultats de l'implantation d'un stimulateur du nerf vague pendant des ECT de maintenance chez un homme de 47 ans, atteint d'une dépression résistante évoluant sur un trouble bipolaire de type I, avec un historique de dépression cumulée de 13 ans, à qui des M-ECT sont administrées toutes les 2 semaines en plus d'un

traitement médicamenteux. L'épisode actuel dure depuis 6 mois. Les associations médicamenteuses notamment les antidépresseurs sont graduellement modifiées pendant les M-ECT : lamotrigine 400mg, olanzapine 20mg, ziprasidone 160mg, rispéridone 1mg, escitalopram 60mg, modafinil 200mg, atomoxetine 40mg, bupropion 300mg.

Le patient rapporte une amélioration 2 semaines après l'allumage de la VNS. Avant l'implantation, le score MADRS était de 23 ; à 2 mois en postimplantation de 18, à 4 mois de 10, et à 7 mois de 5. Il a présenté une amélioration avec la possibilité de suspendre les ECT, après la 7ème séance ECT post-allumage de la VNS. Les séances avaient été espacées graduellement, jusqu'à 2 mois, sans rechute.

On note une absence de modification du cycle et de la fréquence VNS: 30 secondes, 5 minutes, 30 Hz. La largeur d'impulsion avait été augmentée de 250 à 500µs à 7 semaines, et l'intensité de 0.25 à 1.5mA à 3 mois.

Ce patient a relaté s'être senti aussi bien que dans l'état le meilleur dont il pouvait se souvenir, et a commencé un programme d'entraînement avec la perte de 15 kgs.

Il avait répondu positivement aux ECT, mais puisqu'il présentait de fréquentes rechutes pendant la cure, l'amélioration sous VNS était bien meilleure.

Cette publication conclut que le patient a répondu plus vite que les répondeurs de l'étude pivot, et que l'on ne sait pas pourquoi, mais qu'il est possible qu'il ait expérimenté un effet synergique VNS-ECT.

Les résultats d'un patient (dont l'âge n'est pas rapporté) [219] présentent cette fois l'intervention d'un traitement par ECT postérieurement à la mise en place de la VNS. Ce patient comptait des antécédents d'épisodes dépressifs unipolaires récurrents, et était considéré comme extrêmement résistant au traitement, car il n'avait pas répondu à plusieurs essais d'agents psychopharmacologiques dont plusieurs cures d'ECT bilatérales. Bien que le patient ait atteint une rémission complète avec la VNS, après deux ans il a connu une rechute sévère.

Il a alors été pris en charge par 11 séances d'ECT d'une durée totale de crise sur EEG de 333 secondes. Une amélioration clinique significative des symptômes dépressifs a été observée, avec un score de 0 à l'inventaire de dépression de Beck à 21 éléments (BDI) et de 5 sur l'échelle d'évaluation de Hamilton (HDRS). Ce patient restait en rémission complète après un an.

Le cas d'une femme de 66 ans avec un diagnostic de trouble dépressif récurrent sans caractéristiques psychotiques, est également reporté [84]. Son premier épisode dépressif remonte à il y a 15 ans lors de sa 1ère hospitalisation en psychiatrie et, depuis, elle a reçu plusieurs traitements psychiatriques hospitaliers pour des épisodes dépressifs majeurs et tentatives de suicide. Au cours de sa maladie, elle avait reçu divers traitements psychotropes comme la nortriptyline, la fluoxétine, la paroxétine, sertraline, escitalopram, venlafaxine, lithium et quétiapine dans diverses associations sans bénéfices significatifs. Ces médicaments étaient également utilisés en association avant le passage à une autre ligne thérapeutique, et malheureusement, elle n'avait pas manifesté de réponse adéquate.

Elle a ensuite été traitée par ECT bilatérale avec une charge à 100%, toutes les deux semaines. L'amélioration de son humeur ne durait que quelques jours après chaque séance. Compte tenu de cette dépression réfractaire au traitement, elle a été référée vers une implantation de dispositif VNS.

Une amélioration de son humeur a été relevée quelques semaines après l'implantation du dispositif. Cependant, ce fut de courte durée et elle a présenté une rechute dépressive en quelques mois. Elle a ensuite bénéficié d'un patch transdermique de sélégiline, qui était graduellement titré jusqu'à 9 mg / j. Son humeur s'est détériorée et elle a été hospitalisée pour idées suicidaires récurrentes. Au cours de l'hospitalisation, son patch de sélégiline a été conservé et a été concilié avec des traitements par rispéridone, trazodone, venlafaxine et alprazolam sans aucun bénéfice.

L'ECT a alors été considérée comme un traitement concomitant de sa dépression résistante. Le patch a été retiré et elle a commencé un traitement par ECT unilatérale droite.

Il y avait une amélioration significative de ses symptômes dépressifs à 2 semaines, après 6 séances. Elle a continué à maintenir des améliorations avec des ECT hebdomadaires pendant les 4 semaines suivantes, qui sont ensuite passées à toutes les 2 semaines les 2 prochains mois. La fréquence de son traitement par ECT a encore pu se réduire à une fois par mois. Son score (MADRS) a chuté de 55 à 7 après le septième ECT avec une amélioration objective de ses symptômes dépressifs, et elle n'était plus suicidaire.

Une autre patiente est présentée dans la même publication [84], âgée de 57 ans avec des antécédents de trouble bipolaire et d'état de stress post-traumatique. L'apparition du stress post-traumatique a suivi un viol survenu alors qu'elle avait 19 ans. Le premier épisode de trouble bipolaire remonte à 20 ans, lorsqu'elle a fait sa première tentative de suicide, et depuis, elle a fait plusieurs autres tentatives. Au cours de sa maladie, elle avait disposé de divers

traitements médicamenteux, dont escitalopram, chlorhydrate de fluoxétine (Prozac), sertraline, lithium, divalproex sodique (Depakote), topiramate, lamotrigine, clonazépam, aripiprazole, ziprasidone, méthylphénidate, quétiapine et oxcarbazépine, pour n'en nommer que quelques-uns. Ces médicaments ont également été utilisés dans diverses associations. Elle a ensuite bénéficié d'une cure d'ECT bilatérale en bihebdomadaire, sans aucune réponse. À cette époque, la VNS était dans sa phase de recherche et la patiente a montré son intérêt pour cette technique. Elle a pu être implantée.

Malheureusement, elle a continué à déployer une symptomatologie dépressive sévère pendant plusieurs mois et a également nécessité quelques hospitalisations.

En raison de la résistance au traitement, une cure d'ECT a alors été mise en œuvre. Sur la base de sa réponse, l'intensité du stimulus électrique a été graduellement augmentée de 60% à 100% sur une période de quelques mois. Elle a ensuite été traitée par ECT de maintenance. Son score MADRS est passé de 44 à 16, avec une amélioration subjective significative de ses symptômes dépressifs.

La plausibilité d'une synergie d'efficacité entre les deux techniques constitue également la conclusion de cette publication, le traitement combiné pouvant permettre des séances ECT moins fréquentes (un espacement plus important notamment par rapport à la période pré-VNS) et aidant à maintenir une humeur plus stable. Ceci pourrait expliquer la justification de pourquoi un patient qui a échoué à la fois à l'ECT et à la VNS puisse répondre quand les deux sont utilisées ensemble.

Ce faible nombre de signalement de cas est regrettable. Cependant ces résultats favorables et ces conclusions convergent et émettent la probabilité d'une efficacité thérapeutique majorée en cas d'association de VNS+ECT comparativement à leur utilisation séparée, avec à la fois une régression plus nette de la symptomatologie dépressive et la perspective d'un espacement voire d'un sevrage des séances d'ECT, avec un impact considérable sur la réduction des effets indésirables liés aux ECT. De plus, par rapport à l'ECT de maintenance, la VNS s'affirme également moins invasive à long terme. Ces ressources restreintes soulignent l'intérêt de ce travail de thèse.

Lorsque l'on appréhende une pathologie d'une envergure telle qu'elle devient un véritable problème de santé publique, comme c'est le cas dans la dépression résistante, le

discours sur l'efficacité des thérapies mises au point pour la traiter devrait également comprendre un volet médico-économique.

5.4 Impact médico-économique

L'approbation de la VNS est aussi en lien avec son potentiel à réduire sensiblement le recours annuel aux soins des patients souffrant de trouble dépressif résistant au traitement, avec des économies substantielles cumulatives globales.

Les analyses d'efficacité sont considérées comme étant les estimations groupées des études pilote et pivot. Compte tenu des taux d'efficacité combinés et du scénario de réduction des coûts attendu suivant : 25% l'année 1 et 37,5% des années 2 à 8 pour les répondeurs; 50% en année 1 et 75% des années 2 à 8 pour les patients en rémission ; les économies cumulées grâce à la VNS aux Etats-Unis sont calculées à hauteur d'environ 2900 \$ à 5 ans et 24 000 \$ à 8 ans par patient pour les assurances privées, et de 8400 \$ à 5 ans et 32 000 \$ à 8 ans par patient pour l'assurance-maladie publique. [220]

Sur le plan comparatif, une analyse rétrospective des dossiers d'analyse standardisés Medicare de 2006-2009 a été réalisée en utilisant des critères spécifiques pour identifier les bénéficiaires implantés par VNS (VNSB) (n = 690), par rapport aux patients dépressifs résistants (TRDB) (n = 4639), aux patients dépressifs traités c'est-à-dire répondeurs au traitement de leur dépression (Mdeps) (n = 7524) et aux bénéficiaires généraux de Medicare (n = 436 millions). Il s'agit d'une analyse comparative incluant démographie, mortalité, recours aux services de soins et coûts. [221]

Les patients VNS étaient en moyenne: plus jeunes, plus susceptibles d'être des femmes, de couleur blanche, avec une éligibilité à Medicare en raison d'un handicap. Parmi les VNSB dans la période post-implantation de 2 ans: 5% sont décédés; 22% n'ont expérimenté aucun événement négatif (défini comme : hospitalisation pour psychose ou intoxication, recours à l'urgence, électroconvulsivothérapie, intoxication, idées suicidaires ou diagnostics d'automutilation); 29% ont expérimenté plusieurs événements négatifs; et 41% ont connu une seule hospitalisation ou seulement des consultations aux urgences toutes causes confondues. Les VNSB qui ont éprouvé des événements négatifs avaient des diagnostics psychiatriques concomitants plus complexes : trouble bipolaire, troubles anxieux dont TOC.

En termes de comparaisons, le taux de mortalité annuelle VNSB post-implantation était de 19,9 décès pour 1000 patients-années, contre 46,2 (IC: 41,9–51,6) décès pour les TRDB et 46,8 (IC: 43,4–50,4) décès pour les Mdeps, respectivement. Les frais médicaux par patient-année en post-VNS pour les VNSB (8749 \$) étaient similaires à la Mdeps (8960 \$; IC 8555 \$ - 9381 \$) et étaient nettement inférieurs aux TRDB (13 618 \$; 12 937 \$ CI - 14 342 \$ CI). Cette étude conclut que la réduction des taux de mortalité annuelle et des coûts en post-implantation en cas de preuve de réponse à la VNS en fait une option pour les patients dépressifs résistants soigneusement sélectionnés.

Le coût est de 800 à 1000 dollars par séance pour les ECT de maintenance. La VNS coûte 3900 dollars annuellement (chirurgie, dispositif, consultations, environ 31 300 dollars sur 8 ans). [79]

Il est important de signifier que dans la littérature on ne retrouve pas d'analyses de rentabilité des ECT de maintenance. [53]

En ce qui concerne l'utilisation concomitante des deux techniques, dans le cas rapporté d'un homme de 47 ans [79] traité par VNS+ECT pour une dépression résistante, durant les 10 mois précédant l'implantation, 14 séances d'ECT ont coûté entre 11 200 et 14 000 dollars. 10 mois après l'implantation, 7 séances de M-ECT (5600-7000) et le prorata de VNS (3250) équivalaient à 8850 - 10 250, soit 2350 - 3750 dollars de moins qu'avant l'implantation. On note l'absence de recherche des coûts indirects et des effets sur les autres problèmes de santé, qui ont probablement également diminué étant donné le statut actuel de rémission du patient.

Aussi, chez un homme de 57 ans [83] recevant un traitement par VNS pour une épilepsie réfractaire, qui était sous ECT de maintenance pour une dépression résistante depuis plus de 10 ans, l'initiation de la VNS a aidé à l'arrêt des M-ECT, avec des réductions de coût significatives.

Dans l'évaluation de tout traitement à visée antidépressive mais d'autant plus lorsqu'il s'agit de techniques de stimulation cérébrale, la question de la tolérance doit être abordée. C'est notamment parce que les risques encourus via ces procédures sont sérieux que les

indications sont prudemment posées et réservées à des cas sévères tels que la dépression résistante. C'est pourquoi naturellement on pourrait craindre que l'association de deux de ces techniques revienne à faire une somme de leurs effets indésirables voire en crée de nouveaux jusqu'à faire pencher la balance bénéfice-risque dans le mauvais sens, déterminant alors que la VNS et l'ECT ne devraient pas être utilisées de façon concomitante.

Chapitre 6 : Effets indésirables

Décrivons d'abord les événements indésirables strictement liés à la VNS.

6.1 VNS

Les risques généraux de 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 %). [222]

Sur le plan de la réalisation technique de l'intervention, une lésion accidentelle du nerf vague sera suivie d'un enrouement, de dyspnée et de dysphagie à cause d'une paralysie de la corde vocale gauche. Ce risque est dit très rare. Une véritable paralysie tardive de la corde vocale gauche est souvent partielle et rare (1–2,7%), et généralement transitoire, et peut être causée par une chirurgie antérieure traumatique ou une dénervation chronique lors de la stimulation.

Le dysfonctionnement du laryngo-pharynx (enrouement, dyspnée et toux) est généralement transitoire et dû à la stimulation du nerf laryngé inférieur. Une douleur amygdalienne imitant la névralgie glossopharyngée peut également survenir. [222]

Relativement à l'impact de ces complications d'ordre anatomique, dans la pratique, dans la méta-analyse de Martin et al. (2012) [152], 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]).

Berry et al. (2013) [209] proposent une analyse de la tolérance de la VNS qui recoupe en grand partie les patients du registre de 2017 [208]. Dans ce groupe de patients 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.

La bonne tolérance des patients est probablement notamment due à la nature réversible des effets secondaires induits par la stimulation électrique du nerf vague. En effet pour qu'ils disparaissent, il suffit de diminuer l'intensité (par palier de 0.25mA) ou la fréquence (de 30 à 20Hz) ou la largeur d'impulsion (de 500 à 250µs). La diminution de l'intensité sera plus effective, et en fait pour équilibrer cette diminution de stimulation, la fréquence ou la largeur d'impulsion seront préférentiellement augmentées. [7] L'altération de la voix et la dyspnée sont les plus susceptibles de persister [7], mais la diminution progressive des événements indésirables jusqu'à 24 mois de traitement malgré l'augmentation progressive des intensités a été démontrée [209] [112] [198].

On peut prendre l'exemple de la cohorte issue de l'étude pivot suivie par Sackheim : les taux de dysphagie de 13% au cours du premier trimestre ont diminué à 4% au quatrième trimestre ; pour la paresthésie de 11% à 4%, la toux de 24% à 6%, et laryngisme de 10% à 5%. [198]

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 réversible et rapidement contrôlable des effets indésirables induits par la VNS 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. [7]

On remarque que dans toutes les études, la VNS était généralement considérée comme tolérable [203]. Les taux d'abandon des études étaient faibles (environ 1%) pendant les 3 premiers mois de traitement [112], avec environ 80% des sujets poursuivant le VNS au bout de 2 ans [100]. [63] Aussi, n'oublions pas que les alternatives thérapeutiques à la VNS 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 tricycliques ou IMAO potentiellement plus efficaces sont moins bien tolérés [15]. Enfin, bien que les traitements de neurostimulation des pathologies résistantes soient fortement stigmatisés - ceci étant d'ailleurs toujours le cas des ECT malgré tant d'années d'expérience - la VNS est un traitement mini-invasif et réversible utilisé depuis 40 ans pour traiter certaines formes d'épilepsie pharmacorésistante.

Appliquons nous désormais aux catégories d'événements indésirables qui se recoupent dans l'étude de la VNS et de l'ECT.

6.2 Utilisation concomitante VNS+ECT

6.2.1 Sur le plan cardiovasculaire

Il est logique d'évaluer soigneusement le potentiel cardiaque de la stimulation du nerf vague. Les résultats de la surveillance Holter des études cliniques sur l'épilepsie n'ont indiqué aucun changement significatif par rapport à la valeur initiale pendant la stimulation [223]. Seulement pendant la procédure d'implantation elle-même, six cas d'asystolie de 10 à 20 secondes ont été rapportés. Les 6 asystolies ont été rencontrées lors du test de diagnostic (Lead Test) de stimulation - la première stimulation à laquelle est soumis un patient après l'implantation dans le bloc opératoire. Sur ces six patients, trois ont continué à porter l'implant. Aucune séquelle à long terme n'a été rapportée de ces événements chez ces patients. Plus important encore, aucun événement n'a été reporté lorsque l'appareil a été allumé pour la première fois à l'extérieur du bloc opératoire [224] [225]. Aussi, aucun cas n'a été signalé dans les essais cliniques sur la dépression [58]. [226]

Aucun changement significatif de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, du rythme respiratoire ou du poids n'a été relevé dans l'étude d-03 [128] (74 patients au début de l'étude, 49 à la fin soit au bout de 2 ans).

La VNS peut donc provoquer des troubles du rythme cardiaque, en particulier à l'allumage initial du stimulateur, tout comme l'ECT [66]. Les données propres à la VNS seule en termes de fréquence d'effets indésirables de ce type ne paraissent pas alarmantes, mais le fait que les complications aiguës de l'ECT premièrement dénoncées dans les études soient les complications cardiaques interroge, d'autant plus qu'un impact vagal de l'ECT est décrit. Lors d'une séance d'ECT, l'activation initiale des centres parasympathiques centraux par le stimulus électrique résulte en une bradycardie chez 30% des patients, et de courtes périodes d'asystolie. Pourtant, lors d'une crise convulsive spontanée, les troubles végétatifs de la phase tonique sont : tachycardie, hypertension artérielle, mydriase, hypersécrétion salivaire et bronchique. Ces troubles semblent être contrecarrés par la stimulation parasympathique vagale centrale résultant du choc électrique. L'hypotension artérielle peut être à l'origine de complications ischémiques, notamment cérébrales et myocardiques. [72] L'atropine permet de minimiser la bradycardie et la salivation. [4]

L'activation ultérieure du système nerveux sympathique, de façon contemporaine à la phase clonique, entraîne des augmentations de tension artérielle de 20-30% par rapport à la baseline, et chez certains patients, une pression artérielle moyenne deux fois plus importante qu'en prétraitement a été relevée, avec consécutivement une augmentation de la pression cérébrale. [4] Elle résulte également en une tachycardie chez la plupart des patients. [72] Dans ce contexte, plusieurs maladies coexistantes méritent une attention particulière en raison de leur potentiel lien avec les complications de l'ECT.

Le risque de l'ECT est un produit du stress de l'ECT lui-même, de la gravité et la stabilité de la maladie coronarienne, et des changements hémodynamiques après l'ECT (parasympathique puis réponse sympathique). [227] Identifier et contrôler les facteurs de risque tels que l'hypertension, les arythmies (en particulier la tachycardie), l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque congestive, et le diabète sucré peuvent minimiser le risque d'ischémie post-ECT. [228] Le contrôle de l'hypertension est particulièrement important. [48]

La pression cérébrale augmente consécutivement à l'augmentation de tension artérielle. Les patients présentant une pression intracrânienne accrue (en raison d'une masse intracrânienne ou une obstruction du liquide céphalorachidien) sont à risque d'œdème cérébral ou de hernie après ECT. La plupart des cliniciens considèrent l'augmentation de la

pression intracrânienne comme une contre-indication absolue à l'ECT. Chez ces patients, les prétraitements avec stéroïde, diurétique ou antihypertenseur peuvent réduire le risque.

Malgré la possibilité de ces complications cardiaques liées aux conséquences physiologiques de la crise électriquement induite, le taux de mortalité estimé avec l'ECT se situe entre deux et dix pour 100 000, environ 0,002% par traitement et 0,01% pour chaque patient. [229] Ce taux de mortalité est équivalent au taux de mortalité sous anesthésie générale (1/50 000). [230] [48]

Un ECR en simple aveugle a comparé une association de M-ECT et de nortriptyline (n = 16) à la nortriptyline seule (n = 17) chez des patients âgés dépressifs unipolaires qui avaient obtenu une rémission avec ECT + nortriptyline. [189] Aucune différence n'a été observée entre les traitements en ce qui concerne la sécurité, y compris l'incidence des effets indésirables, ainsi que des changements dans les intervalles électrocardiographiques, la fréquence cardiaque, et la tension artérielle. [53]

En aigu, les complications les plus importantes à la fois de la VNS et de l'ECT sont d'ordre cardiovasculaire. L'ECT a été associée à une augmentation du tonus vagal (parasymphatique) immédiatement après la stimulation, ce qui peut entraîner des arythmies et de brèves périodes d'asystolie [231]. Puisque les arythmies cardiaques sont responsables de rares cas de mortalité dans le cadre d'ECT, une augmentation des effets cardiaques résultant d'un traitement combiné serait une préoccupation.

Alors qu'aucune littérature sur la sécurité de l'utilisation de la VNS avec le traitement par ECT dans le traitement de la dépression n'était connue, un premier cas dans lequel la stimulation du nerf vague avait été introduite en conjonction avec l'ECT à court terme pour traiter une dépression majeure, a été rapporté en 2002. [81]

Mme A, une femme de 50 ans avec une histoire de 20 ans de trouble dépressif récurrent, avait connu huit épisodes de dépression sévère. Elle avait répondu inadéquatement à plusieurs essais d'antidépresseurs, de stabilisateurs de l'humeur et d'antipsychotiques. Pendant plus de 16 ans, elle était passée par sept cures d'ECT à court terme et avait obtenu une réponse adéquate; elle avait souffert de troubles cognitifs légers comme seule complication. Les améliorations ont été brèves et les ECT de maintenance n'ont pas pu soutenir la réponse.

Mme A a ensuite été implantée d'un stimulateur du nerf vague. Elle est restée stable pendant les prochains mois. Elle a ensuite développé une récurrence de dépression. Elle a

bénéficié d'une cure d'ECT bilatérale avec une dose de stimulation de 225 millicoulombs soit d'1,5 fois supérieure au seuil de crise.

Les quatre premières séances ECT ont été réalisées avec le générateur VNS désactivé.

Mme A a manifesté une réponse plus lente que lors des séances ECT précédentes ; donc, les cinq dernières séances ont été effectuées avec la VNS fonctionnant à 0,75 mA.

Pendant les séances ECT 1 à 4 (avec le stimulateur du nerf vague off), l'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque chez Mme A était de 31 bpm, et l'augmentation de sa pression artérielle systolique de 32,5 mm Hg. Pendant les séances ECT 5 à 9, l'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque était de 26 bpm et l'augmentation moyenne de la pression artérielle de 40,4 mm Hg.

Hormis la légère augmentation de pression artérielle systolique, aucun trouble autonome fâcheux n'a été observé au cours du traitement par ECT, avec ou sans VNS.

Pour le cas rapporté de l'homme de 57 ans traité par VNS pour une épilepsie réfractaire et par ECT de maintenance pour une dépression résistante depuis plus de 10 ans, cette utilisation concomitante n'a pas entraîné d'effet indésirables cardiaques ni d'autres complications. [83]

On note que dans les deux cas rapportés en 2009 des femmes de 66 ans et 57 ans, un anticholinergique à action périphérique tel que le glycopyrrolate était administré systématiquement avant la séance pour augmenter la fréquence cardiaque, ne permettant pas de proprement évaluer l'impact de l'association des deux techniques sur la survenue éventuelle d'une bradycardie. [84]

Pendant les 12 premiers mois de l'étude pivot VNS, 14/205 (6.8%) des patients bénéficiaient d'une prise en charge concomitante par ECT. Les séances ECT pratiquées n'ont pas été associées avec des complications ECT inattendues. [82]

En ce qui concerne la catégorie cardio-vasculaire, on peut citer que la sécurité de l'utilisation de l'ECT a été établie chez les patients gériatriques [232], les patients présentant des pathologies d'ordre somatique, et ceux avec implants de stimulateurs cardiaques [233]. L'ECT a été aussi bien utilisée avec succès chez les patients porteurs de défibrillateur cardiaque [80]. [84]

6.2.2 Sur le plan pulmonaire

Le nerf vague ralentit physiologiquement la fréquence respiratoire. Aussi, l'effet indésirable de la dyspnée pouvant apparaître en post-implantation a été nommé plus haut. Or une autre complication observée lors des séances d'ECT, particulièrement chez les patients avec un métabolisme succinylcholinique lent, consiste en des perturbations pulmonaires sous la forme d'une phase d'apnée prolongée, nécessitant alors de re-ventiler les patients manuellement [234]. [9] On ne retrouve pas de publication qui porterait sur l'impact spécifique de l'association VNS+ECT sur le plan pulmonaire spécifiquement.

6.2.3 Sur le plan psychiatrique

Comme cela pourrait être attendu avec un traitement antidépresseur, il y a eu quelques cas d'apparition d'hypomanie liée au traitement avec la VNS, mais à un niveau relativement bas. Dans l'essai ouvert mené par Sackeim, et al. [110], des symptômes hypomaniaques sont survenus chez deux patients (3,3%). Dans l'essai randomisé contrôlé mené par Rush et al, trois patients dépressifs bipolaires (1,2%) ont développé des symptômes hypomaniaques légers pendant seulement 1 à 3 jours [198] qui se sont résolus spontanément sans traitement ou changement ou ajustement dans la stimulation VNS. Dans le même essai, trois patients (1,2%) ont développé des symptômes maniaques. Dans les deux premiers cas, ces symptômes se sont présentés chez des patients bipolaires à trois mois de stimulation avec une régression en 1 à 2 semaines sans réduction ni cessation de VNS. Le troisième patient, avec un diagnostic antérieur de dépression majeure à l'entrée à l'étude, a développé un épisode maniaque qui a duré environ deux mois avec une hospitalisation requise pour stabilisation. La VNS a été arrêtée jusqu'à ce que la manie soit complètement résolue mais a finalement redémarré en toute sécurité sans autres complications.

Dans les essais menés à ce jour, mais avec de petites tailles d'échantillons, aucune preuve n'a émergé suggérant un potentiel de la VNS à exacerber la dépression ou induire spécifiquement la suicidalité. [5]

Relativement peu d'études ont fait état de virage après ECT. Le plus grand ensemble de preuves vient d'Angst et al. (1992) qui ont examiné rétrospectivement 1057 admissions à l'hôpital pour dépression entre 1920 et 1981, comparant les taux de virage des périodes où il n'y avait pas de traitements somatiques pour la dépression, au traitement par ECT (N = 139) et plus tard, au traitement avec des antidépresseurs. Ils ont constaté que le traitement ECT a augmenté les taux de virage dans la dépression unipolaire (3,3% sans traitement, 8,6% avec ECT ($p < 0,05$ comparé au groupe sans traitement) et 2,9% avec des antidépresseurs) mais les différences étaient plus faibles et non significativement différentes dans la dépression bipolaire, probablement en raison du haut taux de base de virage (28,6% sans traitement, 37,5% avec ECT et 29,5% avec des antidépresseurs). Les taux de virage peuvent avoir été surestimés dans cette étude puisque un virage a été défini comme le développement de symptômes maniaques ou hypomaniaques dans le même épisode de maladie et attribué au traitement même si le virage se produisait des semaines après la période de traitement. Dans une étude prospective de 6 semaines chez 44 patients dépressifs bipolaires, les taux de virage étaient de 4/11 (36%) pour les ECT et de 8/33 (24%) pour les ISRS (Henry et al., 2001).

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur la meilleure approche pour la gestion de la manie induite par l'ECT. Il existe des preuves anecdotiques que le lithium peut être utile pour réduire le risque de virage, et pour gérer les symptômes maniaques émergents pendant une cure d'ECT. Les directives WFSBP préviennent que le risque d'un virage maniaque est relativement élevé, d'environ 7%, et que la co-administration protectrice du lithium peut être utilisée mais peut également augmenter le risque de délire post-ECT. [176]

On ne retrouve pas d'étude qui aurait évalué le retentissement négatif potentiel sur le plan psychiatrique de l'utilisation concomitante de la VNS et de l'ECT.

6.2.3 Sur le plan des co-prescriptions

L'un des avantages distincts de la VNS est que, en raison de sa nature non systémique, elle peut être combinée avec pratiquement tous les traitements existants pour les troubles de l'humeur. C'est particulièrement utile si la réponse est lente ou douteuse de sorte que le

clinicien ne doive pas exclure d'autres options. La VNS a été associée en toute sécurité avec une large gamme de médicaments, y compris les IMAO. [5]

Cela est particulièrement intéressant lorsque l'on prend en compte les précautions qui doivent être prises dans le cas de prescriptions médicamenteuses concomitantes aux ECT.

En effet, les patients atteints de troubles bipolaires sont souvent sous lithium ou stabilisateurs d'humeur anticonvulsivants lorsque la question du traitement par ECT se pose. La décision de poursuivre ou d'interrompre ces médicaments avant ou pendant l'ECT a fait l'objet d'un débat clinique. [176] Les réponses à ces questions ne sont pas unanimes, comme en témoignent les paragraphes suivants.

Lithium :

L'innocuité de l'administration simultanée de lithium pendant l'ECT reste controversée. Il y a eu des rapports de son utilisation sécuritaire chez de nombreux patients et également des rapports d'augmentation de complications neurologiques, p. ex. confusion, désorientation, ou activité de crise prolongée (El-Mallakh, 1988; Mukherjee, 1993). L'utilisation d'ECT sinusoïdale probablement augmente la probabilité d'effets neurotoxiques dans certains rapports de cas. Une étude rétrospective de 31 patients traités par ECT+lithium par rapport à des témoins ECT sans lithium ne retrouve pas de différence dans les taux de délire, de confusion ou d'autres effets indésirables (Jha et al., 1996). Cependant, une autre étude rétrospective de 25 patients ECT+lithium en simultané a suggéré une incidence plus élevée de perte de mémoire et de symptômes neurologiques atypiques, par rapport aux patients qui ont reçu des ECT sans lithium (Small et al., 1980). Le problème n'a pas été définitivement résolu, car il n'y a pas eu d'études prospectives randomisées examinant cette question. Cependant, plusieurs rapports de cas de patients développant des complications lors d'ECT avec du lithium, mais qui n'avaient aucune complication lorsque l'ECT avait été administrée seule, suggèrent fortement une interaction problématique entre l'ECT et le lithium. Avec une utilisation continue du lithium associée avec l'ECT moderne au cours des dernières décennies, des rapports de cas à la fois de toxicité et d'utilisation sécuritaire continuent d'émerger (Dolenc et Rasmussen, 2005; Sartorius et al., 2005) et il est probable que certains patients soient sensibles aux effets néfastes de l'association.

D'autre part, l'utilisation concomitante de lithium peut être bénéfique chez les patients sujets à la manie induite par l'ECT et aux cycles rapides, deux rapports de cas concluant qu'il

était très efficace pour permettre la réussite du traitement ECT chez ces patients (Andrade et al., 1990; Zavorotnyy et al., 2009).

Recommandation :

Il est plus sûr d'arrêter le lithium avant l'ECT, sauf s'il y a de bonnes raisons cliniques pour sa poursuite. Les patients traités par lithium et ECT doivent être surveillés de près en cas d'effets indésirables neurologiques et cognitifs, et le lithium devrait être arrêté si ceux-ci apparaissent. Si le lithium est administré simultanément pendant l'ECT (par exemple pour empêcher le virage d'humeur, ou introduit vers le fin de la cure d'ECT pour la prophylaxie), les concentrations sériques doivent être vérifiées et les niveaux élevés évités.

Anticonvulsivants :

Les effets des anticonvulsivants simultanés sur la qualité EEG ictale, les résultats cognitifs et d'efficacité n'ont pas été systématiquement étudiés. La littérature manque de données d'essais contrôlés randomisés et se compose principalement de rapports de cas (Sienaert et Peuskens, 2007). Les impressions de ces rapports suggèrent ce qui suit au sujet des effets de l'utilisation concomitante d'anticonvulsivants: • un dosage électrique plus élevé est souvent nécessaire pour induire des crises satisfaisantes; • lorsque des crises efficaces peuvent être produites, l'ECT peut avoir une bonne efficacité thérapeutique; • l'efficacité peut être compromise lorsque l'induction des crises est compromise, par exemple en entraînant des crises de mauvaise qualité, pour lesquelles la réduction de la dose d'anticonvulsivant est généralement utile; • le risque de stimuli sous-convulsifs est plus élevé, ce qui augmente le risque de confusion post-ECT.

Ainsi, l'American Psychiatric Association (2001) recommande que les médicaments anticonvulsivants qui sont prescrits pour les indications psychiatriques doivent être réduits avant le début de l'ECT. Il n'est pas certain que l'absence de prise de doses d'anticonvulsivants la veille de la séance ECT soit une alternative adéquate à cette pratique. Il est également difficile de savoir si certains des médicaments anticonvulsivants peuvent avoir des effets moindres en termes d'influence sur les crises induites par l'ECT par rapport à d'autres, avec une étude rétrospective constatant que la lamotrigine n'a pas raccourci les crises (Sienaert et al., 2006). Ainsi, la recommandation ci-dessous devrait s'appliquer à tous les anticonvulsivants utilisés comme stabilisateurs de l'humeur chez les patients bipolaires.

Recommandation :

En règle générale, les médicaments anticonvulsivants doivent être effilés avant le début de la cure ECT, comme les considérations théoriques et les observations cliniques le

suggèrent telles qu'ils augmentent le seuil de crise et compromettent les résultats de l'ECT. Si les anticonvulsivants ne peuvent pas être arrêtés en toute sécurité avant l'ECT, par exemple chez un patient épileptique, la dose doit être minimisée avant l'ECT, et encore réduite une fois que la cure d'ECT est commencée, car l'ECT elle-même a des effets anticonvulsivants. La surveillance des taux sériques peut être utile pour maintenir le dosage le plus bas possible (APA) et les directives NICE recommandent la surveillance de la qualité des crises provoquées. Les directives de l'APA suggèrent également que la dose du matin soit suspendue avant l'ECT chez les patients souffrant d'un trouble convulsif et chez les patients traités par ECT d'entretien.

Nommons désormais une dernière catégorie, pour laquelle cette fois la VNS pourrait apporter un bénéfice alors qu'il s'agit de l'événement indésirable qui entraîne notamment les plaintes les plus importantes de la part des patients traités par ECT.

6.2.5 Sur le plan cognitif

6.2.5.1 ECT

6.2.5.1.1 Preuves

Le plus souvent, on retrouve une amnésie antérograde qui ne persiste pas plus longtemps que quelques semaines après la dernière séance d'ECT [117]. De plus une série de patients présente une amnésie rétrograde qui la plupart du temps à quelques jours de la fin des ECT n'est plus identifiable. Dans quelques cas cette amnésie persiste sur plusieurs mois, rarement cela conduit à une absence de rétablissement complet [235]. [9]

Sackheim et al. [236] ont exploré les effets cognitifs négatifs des ECT dans une étude observationnelle naturaliste chez 751 patients dans le cadre d'une dépression sévère. L'examen neuropsychologique a été conduit à la baseline (pré-ECT), en post-ECT et sur 6 mois de suivi, avec une mesure du « statut cognitif », du fonctionnement psychomoteur, de l'attention et des capacités mnésiques. Une diminution de performance à tous les tests en post-ECT a été observée. A 6 mois de suivi, les temps de réaction étaient plus lents. Dans

l'ECT bilatérale, les performances étaient inférieures sur le niveau cognitif global, le temps de réaction, l'effet Stroop, et certaines tâches mnésiques. [10]

Aucune étude clinique n'a démontré de dommages aux structures cérébrales liés à l'administration de l'ECT. [26]

Il n'y a pas de preuves concernant des déficits durables sur les fonctions exécutives, et la mémoire sémantique et implicite [223]. [9]

Une méta-analyse (84 études, N = 2981) a examiné 24 variables cognitives et trouvé une récupération ou une amélioration dans toutes les mesures dans les 3 à 15 jours après avoir terminé la cure d'ECT. [237] L'information est moins cohérente sur l'amnésie rétrograde, avec certaines études suggérant des effets indésirables persistants, alors qu'une revue (15 études, N = 1128) a révélé que les tests objectifs de la mémoire autobiographique n'ont pas montré d'effets au-delà de 6 mois après l'ECT.[238] Les auto-rapports des patients indiquent un dysfonctionnement cognitif, en particulier une amnésie rétrograde, mais les auto-déclarations de dysfonctionnement cognitif sont généralement corrélées à des symptômes dépressifs persistants et ne sont pas corrélées avec les tests objectifs. [238] [239].

En ce qui concerne les ECT de maintenance, l'examen des dossiers de M-ECT par Odeberg et al [195] comprenait un questionnaire destiné aux patients, qui a montré que la perte de mémoire était l'aspect le plus négatif de la M-ECT pour les patients.

Malgré le constat d'augmentation des déficits mnésiques avec l'augmentation du nombre de séances en ECT aiguë, [236] la M-ECT ne semble pas être associée avec une nouvelle baisse des mesures cognitives. Dans la plupart des essais, l'évaluation de l'efficacité de la M-ECT dans les troubles de l'humeur incluait des mesures de la fonction cognitive, principalement le MMSE. [240] [186] Les études n'ont montré aucune preuve d'aggravation de la fonction cognitive associée à la M-ECT, souvent plutôt de légères améliorations ont été notées.

Dans l'essai CORE, des améliorations de la fonction cognitive ont été diagnostiquées avec la M-ECT et la M-pharm par rapport à la valeur de référence pendant le suivi de 6 mois, sans différence significative entre les 2 traitements [150]. L'étude prospective de Vothknecht

et al [240] comprenait une vaste batterie de tests neuropsychologiques et n'a trouvé aucune preuve de progression des effets cognitifs indésirables avec la M-ECT et aucune différence significative dans le fonctionnement cognitif pendant la M-pharm et la M-ECT. Par rapport à la période avant l'ECT aiguë, il n'y avait aucune preuve d'aggravation, et plusieurs améliorations de la fonction cognitive ont été observées après 6 mois de traitement d'entretien. Les améliorations étaient peu probables en raison de nouvelles améliorations de l'humeur parce que les scores de dépression ne changeaient pas de manière significative pendant le traitement d'entretien. Dans une étude rétrospective [188] évaluant les performances cognitives de 17 patients traités par M-ECT pendant 6 à 153 mois (moyenne de 39, écart-type de 44,46), les mesures MMMSE (Mini-Mental State Examination) pré- et post-ECT n'ont pas signalé de détérioration progressive des fonctions cognitives. 3 patients ont manifesté des signes de déficits de mémoire autobiographique lors d'un examen clinique régulier. Dans les trois cas, la M-ECT a été remplacée par une ECT unilatérale droite ultrabrève, et les fonctions de mémoire se sont améliorées après.

A noter que les études M-ECT ont tendance à contenir de petits échantillons, en raison du traitement étudié et de ses limites inhérentes. Il existe des limites considérables à la conduite de projets à long terme des essais randomisés tels que l'attrition des échantillons, les questions éthiques, et la stigmatisation publique contre les ECT. Tous les essais prospectifs randomisés de la M-ECT ont été réalisés pendant une période relativement courte, moins de 2 ans (Kellner et al., 2006; Navarro et al., 2008; Nordenskjöld et al., 2013).

On peut questionner les effets de confusion des antidépresseurs avec la M-ECT, puisque les plaintes mnésiques sous M-ECT sont généralement en lien avec une moins bonne réponse antidépressive au traitement.

6.2.5.1.2 Prédicteurs

Lors d'un traitement par ECT, le degré des effets secondaires cognitifs dépend de la temporalité des séances, des paramètres de stimulation utilisés, tout comme des pathologies psychiatriques concomitantes chez le patient.

Une probabilité élevée de troubles cognitifs se retrouve immédiatement après les séances d'ECT et suite à l'utilisation des paramètres suivants : haute intensité, haute

fréquence, grande largeur d'impulsion, stimulation bilatérale, courant sinusoïdal [62]. En parallèle les comorbidités telles que les pathologies cérébrovasculaires et les démences peuvent favoriser les pertes cognitives sismo-induites [241]. [9] Le sexe féminin et l'âge élevé sont également associés à des effets cognitifs plus importants. [10]

6.2.5.1.3 Atténuation

Fait intéressant, la peur des dommages permanents causés par les ECT a récemment été remise en perspective par des rapports selon lesquels l'ECT pourrait augmenter la neurogenèse dans l'hippocampe. [242]

Afin de minimiser les déficits de la mémoire à court et à long terme associés à l'ECT, d'importants efforts de recherche ont été investis pour essayer de limiter le parcours du stimulus et d'adapter l'intensité du stimulus au seuil de crise chez le patient en individuel [243]. [48] Parmi les approches pour atténuer les effets secondaires figurent des modifications du dosage du stimulus électrique, qui comprend le placement des électrodes, l'amplitude, la forme et la largeur des impulsions, la fréquence, la durée et la directionnalité du train d'impulsions. Le courant pulsé ultrabref ECT a réduit considérablement les effets secondaires cognitifs tout en maintenant l'efficacité [172]. La géométrie ainsi que le placement des électrodes sur la tête du patient, tout comme l'anatomie de la tête, déterminent la distribution spatiale du champ électrique induit dans le cerveau. La configuration des électrodes joue un rôle critique dans l'action thérapeutique et les effets indésirables des ECT. Sackeim et al. ont pointé dans une série d'études que le placement unilatéral droit des électrodes, combiné avec un dosage de stimulus approprié, pouvait être aussi efficace que l'ECT bilatérale tout en entraînant des effets secondaires cognitifs moindres [244]. [51] Dans une étude de faisabilité récente, une nouvelle configuration d'électrode : FEAST (*Focally Electrically Applied Seizure Therapy*, ou crise électro-induite focalisée) a démontré sa tolérance et son efficacité clinique antidépressive significative [245]. Le travail sur les nouveaux placements d'électrodes dans l'ECT peut être informé par la modélisation informatique des distributions de champ électrique dans le cerveau [246], de sorte que les paradigmes de dosage pourraient être conçus pour cibler les régions du cerveau impliquées dans la dépression tout en évitant celles associées aux effets indésirables. Un autre aspect du stimulus ECT qui pourrait être encore optimisé est l'amplitude du courant d'impulsion. L'amplitude de courant élevée utilisée

dans les appareils ECT conventionnels expose l'ensemble du cerveau à une stimulation supra-seuil qui dépasse de loin le seuil d'activation neuronale [247]. Ceci peut contribuer aux effets secondaires cognitifs de l'ECT. [51]

Certains des quelques rapports de cas que nous avons cités plus haut concernant l'utilisation concomitante des deux techniques VNS et ECT s'expriment sur le retentissement cognitif et n'en détectent aucun.

Au contraire, les données récupérées sur le lien entre la VNS et la cognition sont encourageantes.

6.2.5.2 VNS

Diverses études montrent que lorsque la VNS est administrée de manière contrôlée et systématique, elle a à court terme un effet positif sur la consolidation de la mémoire, améliorant les performances de reconnaissance et de rappel. [248] [250] [251] [252] [253]

L'étude la plus récente sur le sujet [249] a réalisé chez 14 patients dépressifs résistants traités par VNS, des mesures neuropsychologiques standardisées couvrant la mémoire, les fonctions d'attention / exécutives et la vitesse psychomotrice avant la stimulation et jusqu'à 2 ans après le début de la stimulation. En parallèle, des mesures cliniques ont été réalisées, alors que dans la cohorte de Dundee, l'amélioration des troubles neurocognitifs grâce à la réduction du fardeau des symptômes était dite plausible, tout comme dans une étude prospective de Sackeim. Les patients se sont améliorés de manière significative sur les mesures cognitives et cliniques. L'apprentissage et la mémoire se sont améliorés rapidement après 1 mois de stimulation, et d'autres fonctions cognitives se sont progressivement améliorées au fil du temps. Les bénéfices cognitifs ont été maintenus jusqu'à 2 ans de traitement. À 1 mois, l'amélioration des scores de MADRS n'était pas corrélée avec les changements dans les scores cognitifs, alors qu'à 12 mois, le changement du score de MADRS était significativement corrélé à plusieurs mesures (interférence Stroop, aisance verbale et rappel de la figure complexe Rey-Osterrieth).

Puisque ces dernières années, un intérêt croissant pour le dysfonctionnement cognitif dans la dépression a émergé, ces résultats suggèrent que la VNS chronique produit des améliorations cliniques et cognitives durables chez les patients dépressifs résistants, avec certaines fonctions cognitives s'améliorant dès 1 mois après le début de la thérapie VNS indépendamment de l'amélioration de la symptomatologie dépressive.

Un autre effet d'amélioration de la cognition de la VNS chronique a été retrouvé dans une population atteinte de la maladie d'Alzheimer après une stimulation à long terme à faible courant du nerf vague. [248]

En conclusion sur le plan cognitif, on pourrait espérer que l'association thérapeutique VNS + ECT puisse permettre, au regard de son efficacité, des séances ECT moins fréquentes, réduisant ainsi les risques de troubles de la mémoire ; et que l'ajout du traitement VNS en lui-même améliore le statut cognitif. [84]

La littérature concernant l'impact de l'association éventuellement indésirable de la stimulation du nerf vague et de l'électroconvulsivothérapie est restreinte, alors qu'il s'agit de deux techniques amenées à être prescrites ensemble et qu'une partie importante des effets secondaires décrits pour l'une et pour l'autre appartiennent aux mêmes catégories. De plus, si le retentissement positif de la VNS sur la sphère cognitive se vérifie, son utilisation pourrait d'autant plus être un avantage dans le cadre de la prise en charge par ECT, mais les données actuelles ne peuvent le dire.

Il y a actuellement peu de données disponibles concernant l'usage concomitant de la VNS et des ECT. Les rapports de cas suggèrent uniquement que cet usage est sûr à condition d'utiliser le système d'interruption magnétique des stimulateurs durant la séance d'ECT, sans plus ample explication du pourquoi de cette recommandation.

Pour faire la synthèse des conclusions intermédiaires de cette première partie qui propose de faire le point sur la littérature VNS, et VNS+ECT, on peut tout d'abord mettre en évidence que la VNS est une technique de stimulation cérébrale sous-utilisée, dont la place

dans l'arsenal thérapeutique de la dépression résistante n'est pas encore clairement définie. Pourtant les résultats d'études (certes restreints et de niveau de preuve critiquable) convergent en termes de profil d'efficacité et de tolérance : délai d'apparition des effets de 3 mois à 1 an, un tiers de répondeurs à 1 an dans une population dépressive hautement résistante tant unipolaire que bipolaire, augmentation du taux de réponse au cours du temps, évaluation pleine d'efficacité à 2 ans, maintien de l'efficacité sur le long terme ; bonne tolérance, avec le report rarissime d'événement cardiaque et des effets indésirables typiquement liés à la VNS réversibles grâce à des réglages et de régression spontanée avec le temps.

Le fait que les directives d'indications de la VNS ne soient pas bien circonscrites en matière de populations cibles et de positionnement par rapport aux autres alternatives notamment les ECT, est un problème étant donné le besoin évident de solutions et de protocoles face à la dépression résistante.

Ensuite, les publications dédiées à l'utilisation concomitante de la VNS et de l'ECT sont rares. Elles consistent 1) en une sous-analyse peu détaillée du petit nombre de patients issus de deux essais VNS traités par VNS, qui présente que la VNS était efficace à la fois chez les patients pour lesquels les ECT étaient efficaces ou ne l'étaient pas, bien que la réponse aux ECT ait été un facteur de bon pronostic, et mentionne l'absence de complications inattendues 2) en un petit nombre de descriptions de cas (< 10). Ces cas ne renseignent pas systématiquement ni précisément sur les questions posées en introduction, c'est-à-dire sur ce que l'administration conjointe des deux traitements peut produire de positif ou de négatif en termes de réalisation technique, d'efficacité et de tolérance. Ils ne mentionnent pas de complications mais pour la plupart ne déclinent pas les catégories, et on ne retrouve qu'un seul rapport évoquant un monitoring des paramètres vitaux ; deux cas recommandent l'arrêt du stimulateur VNS avant la séance d'ECT sans expliquer pourquoi ; trois cas en ouverture suggèrent soit un bénéfice d'efficacité traduit par une aide apportée par la VNS à la réduction des séances d'ECT.

Pour des patients dépressifs résistants dont la contribution des ECT dans le traitement est obligatoire, mais insuffisante et/ou de durée indéterminée et/ou invalidante, on espérerait pouvoir prédire de l'amélioration ou non de la stratégie thérapeutique par l'ajout d'un traitement par VNS, et de sa sûreté ou non à différents niveaux. Autant dans le constat des forces et limites d'efficacité que ces deux techniques (ECT / VNS) observées ensemble

présentent (rapidité d'action / délai d'attente, fréquence des rechutes / durabilité, plateau / bénéfice accru dans le temps), qu'au regard des hypothèses physiopathologiques qu'elles empruntent pour traiter la dépression, on peut pourtant prétendre à un solde positif de cette association thérapeutique, qui permettrait donc en elle-même d'étayer les possibilités à opposer à la dépression résistante.

C'est sur ces problématiques vis-à-vis desquelles la littérature nous apporte aujourd'hui peu d'éléments, que ce travail de thèse a souhaité se concentrer dans la pratique.

Deuxième partie : Vignettes cliniques

Ce travail de thèse, qui aborde donc sur la stimulation du nerf vague et ses rapports avec l'électroconvulsivothérapie dans la dépression résistante, a été réalisé au sein du groupe hospitalier universitaire Mondor à Créteil, dans lequel a eu lieu la première implantation de stimulateur du nerf vague pour une indication de dépression résistante en France, le 22 décembre 2015. A l'heure actuelle, on compte au nombre de six les patients qui ont bénéficié de cette intervention dans cet hôpital, conjointement organisée par les services de neurochirurgie fonctionnelle et intersectoriel de psychiatrie. Aussi, quatre d'entre eux ont été traités par VNS+ECT, alors que pour les deux autres la VNS seule a été élue comme option.

Le premier aspect qui nous a paru important était de pouvoir présenter ces six patients sous forme de vignettes cliniques.

Les buts de cette deuxième partie sont 1) renseigner sur les profils de patients dépressifs résistants qui constituent de bons candidats pour ce traitement 2) éclairer la démarche qui, dans la pratique clinique, peut typiquement mener à décider d'une indication de stimulation du nerf vague 3) tracer au plan individuel l'évolution symptomatique et de prise en charge de ces cas rares à l'heure actuelle, en pré- et post-implantation 4) repérer les aléas éventuellement liés à ce procédé 5) inclure une présentation différenciée des patients VNS+ECT ou VNS seule.

L'écriture de cette partie a été possible grâce à l'étude des dossiers informatisés et papiers présents à l'hôpital Mondor, et aux échanges avec les psychiatres en charge des patients, et à des entretiens avec les patients pour recueillir des compléments en cas d'éléments manquants. Ces derniers ont eu lieu à distance (cela a été possible en visioconférence pour l'un d'entre eux, pour les cinq autres le mode emprunté a été téléphonique), étant donné la période de confinement.

Pour chaque vignette clinique, les antécédents somatiques spécifiques et importants en ce qui concerne l'influence de ces diagnostics et de leurs traitements sur l'évolution de la pathologie psychiatrique et qu'il faut prendre en compte dans la prescription de traitements

psychotropes, ainsi que les antécédents somatiques rares sont précisés. Les antécédents familiaux psychiatriques sont indiqués, tout comme les antécédents familiaux somatiques qui pourraient évoquer un terrain familial propice au développement de pathologies psychiatriques chez chaque patient. Les répercussions médico-économiques et psychosociales du trouble de l'humeur lorsqu'elles existent sont énoncées. Les éléments biographiques spontanément associés par les patients à l'évolution de leur état thymique et/ou dont on peut supposer qu'ils aient eu un impact à la lecture des dossiers sont résumés. Le détail exact des séquences thérapeutiques pour la période de l'étude est donné dans la partie « chimiogramme » en annexe.

Les patients A et B sont traités par VNS seule (sans ECT), et les patients C, D, E et F par VNS+ECT.

Voici les vignettes cliniques :

Le patient A est un homme de 39 ans qui depuis 11 ans du fait de son trouble de l'humeur ne travaille plus qu'à 80% sur son poste d'inspecteur des douanes, et a sur place demandé à son supérieur de lui reprendre son arme à feu.

Des angoisses de séparation ont marqué sa petite enfance, et à l'âge de 10 ans sont apparues une anxiété de performance et une symptomatologie obsessionnelle sous la forme de compulsions (rituels). Il déclare la présence d'un « fond malheureux d'aussi loin qu'il s'en souvienne ». On note des antécédents de dépression et de tentatives de suicide chez sa mère, et d'alexithymie chez son père.

Il débute un suivi psychiatrique à l'âge de 20 ans dans le cadre d'un trouble anxieux focalisé sur ses examens avec autodévalorisation et mésestime de soi, aboutissant à un premier diagnostic d'épisode dépressif caractérisé justifiant la prescription pendant 2 ans de citalopram. 8 ans plus tard, après deux autres épisodes traités par sertraline puis escitalopram, divers types de psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale, hypnothérapie, EDMR et méditation pleine conscience) et l'absence de retour à la thymie de base, le diagnostic de trouble bipolaire est posé, devant l'hyperactivité et le surinvestissement dans son travail

rapporté sous escitalopram, ainsi que la dysthymie présente depuis son adolescence. Il reçoit alors une prescription de valproate de sodium conjointement au traitement antidépresseur, puis de lithium.

4 ans plus tard il interrompt de lui-même toute forme de soins psychiatriques. Quelques mois après l'arrêt du traitement médicamenteux, à l'âge de 33 ans, il est hospitalisé pour la première fois dans un service de psychiatrie alors qu'il s'est poignardé le thorax dans une intention suicidaire et a pour cela passé 3 semaines en réanimation. A la même période il rapporte son vécu traumatique du suicide de la cousine de sa femme dans un contexte de trouble de l'humeur du post-partum. En hospitalisation il manifeste une symptomatologie thymique mixte, et critique la symptomatologie psychotique développée au début de cet épisode aigu incluant notamment un trouble de l'agentivité, bien que persistent des ruminations obsédantes dont il dit qu'elles ont précipité le passage à l'acte. Le séjour permet de confirmer le diagnostic d'épisode dépressif avec symptômes hypomaniaques évoluant sur un trouble bipolaire de type I associé à un trouble anxieux complexe, d'introduire un traitement efficace par lithium et olanzapine, et de prévoir un suivi ambulatoire avec notamment un groupe de psychoéducation.

A peine un mois plus tard, il signale des attaques de panique accompagnées de sensations de dépersonnalisation et de phobies d'impulsion suicidaires.

Sur la période de 3 ans qui s'ensuit, son psychiatre traitant arrête l'olanzapine qui a causé une prise de poids importante, et, le lithium est associé à un traitement par fluoxétine et lamotrigine, cette molécule étant successivement remplacée par du valpromide puis de la carbamazépine. La caractérisation en juin 2017 d'un épisode dépressif avec caractéristiques mixtes et idées suicidaires mène à une nouvelle hospitalisation avec l'augmentation de la posologie de lithium et de carbamazépine. La persistance de symptômes dépressifs conduit en externe à une augmentation de la posologie de fluoxétine sous couvert du double traitement thymorégulateur. Le patient A consulte alors aux urgences pour des symptômes maniaques accompagnés d'idées suicidaires, ce qui entraîne une nouvelle prescription d'olanzapine. La substitution de l'olanzapine (tentée du fait de la prise de poids connue sous ce traitement) par de l'amisulpride est un échec.

Un an plus tard, en septembre 2018 le patient A dans un état dépressif persistant est alors adressé par son psychiatre traitant vers une consultation dédiée aux indications de stimulation du nerf vague (VNS), et se présente avec une lettre qu'il a lui-même écrite déclarant qu'« en dépit des thérapies et du suivi médicamenteux, il a subi une série de dépressions en continu depuis ses 20 ans, et que ses symptômes demeurent, l'handicapent au quotidien, et l'ont poussé à être deux fois en arrêt-maladie, 3 et 7 mois, lors des quatre dernières années ». Les symptômes présents quoiqu'il arrive sont une hypohédonie avec fatigabilité et procrastination, un sentiment d'insécurité permanente non spécifiée et une anticipation anxieuse résultant en une tension interne constante, ainsi que des idées suicidaires revenant au moins chaque semaine. Deux étapes thérapeutiques déterminées comme préalablement nécessaires, s'avèrent non concluantes et permettent la validation de l'indication de la VNS. En effet, l'association lithium + quétiapine (switch olanzapine-quétiapine) sera à l'origine d'une majoration de l'agitation anxieuse et de la sensation de dépersonnalisation, et les symptômes dépressifs persisteront lors de l'arrêt de la fluoxétine et de l'introduction de pramipexole à dose antidépressive (pensés devant la dimension anxieuse et les antécédents d'épisodes mixtes sous antidépresseurs). On ne propose pas de séquence d'ECT préalablement à la VNS étant donné l'intensité légère à modérée de la symptomatologie dépressive.

Après implantation et donc en parallèle d'un traitement médicamenteux par lithium + olanzapine + pramipexole, le réglage standard initial est mis en place le 07 juin 2019 (fréquence 20 Hz, largeur d'impulsion 250 μ s, intensité de 0.25 à 0.5 mA, cycle de stimulation de 30 secondes toutes les 5 minutes).

La consultation à un mois de l'allumage met en évidence des pensées intrusives autour du travail du patient A et des traits obsessionnels, tandis que deux mois plus tard cette symptomatologie anxieuse se réduit, ceci étant inclus dans un cercle vertueux comprenant une prise de distance vis-à-vis du travail et de son surinvestissement, et une diminution de l'intensité des symptômes dépressifs.

Le patient A réduit de lui-même la posologie de pramipexole devant un effet rebond du syndrome des jambes sans repos qu'il avait présenté dans le passé (le bilan martial est sans particularité). Cela lui a été déconseillé, mais n'entraîne pas de dégradation thymique perceptible.

Les augmentations d'intensité de stimulation entraînent des effets indésirables stables (enrouement de voix et sensation fugace d'essoufflement) permettant un passage à 1.25 mA. Un aimant lui est confié pour l'arrêt du stimulateur lors des présentations orales qu'il effectue au travail.

L'évolution favorable se poursuit avec à 4 mois de l'allumage du stimulateur du nerf vague, une amélioration de l'humeur et de la concentration.

A 1.25mA d'intensité, le patient A se plaint d'une sensation de constriction de gorge intermittente, c'est pourquoi l'intensité est diminuée à 1mA, mais pour rester proche du pattern de stimulation, la fréquence ainsi que le cycle de travail sont augmentés.

Le patient A est considéré comme en rémission à 7 mois de l'allumage de la VNS (l'intensité de l'épisode dépressif à l'allumage était considérée « légère »). L'euthymie se maintient à notre connaissance depuis ce stade.

A noter qu'après qu'il ait retrouvé des repères stables (il avait changé de travail et de lieu de vie, avec sa compagne), à sa demande (devant la prise de poids) le switch de l'olanzapine vers l'amisulpride a pu être tenté (3 semaines avant la date de fin de récolte des données, le 30 juin 2020).

La patiente B est une femme de 55 ans qui dénonce lorsqu'elle se décrit sur le plan biographique, un mal-être déjà présent chez elle à l'âge de 11 ans, et une relation ambivalente avec sa mère, elle-même souffrant de dépression. Elle a réalisé à l'adolescence plusieurs intoxications médicamenteuses volontaires dont l'intentionnalité suicidaire est difficile à évaluer, qui n'ont pas été médicalisées et qu'elle nomme « des appels au secours ». La patiente B décrit cette période comme empreinte d'un vécu abandonnique et de rejet, en écho de celui ressenti dans les relations conflictuelles avec ses deux premiers conjoints, ainsi qu'avec ses deux fils issus de ces différentes unions. L'un d'entre eux est né suite à une grossesse sous valproate de sodium (prescrite chez la patiente pour une épilepsie temporale gauche diagnostiquée à l'adolescence) et vit en institution dans le cadre d'un trouble du spectre autistique. Elle décrit avec son conjoint actuel une relation sentimentale complexe et un sentiment persistant de solitude.

Elle était en arrêt de son travail de secrétaire depuis 2 ans lorsqu'il y a 3 ans elle passa en congé longue maladie pour un trouble dépressif persistant, avec un projet de retraite anticipée.

Son frère est atteint d'une connectivite associée à une symptomatologie rhumatologique, son fils d'un psoriasis et sa mère de la maladie d'Alzheimer.

Elle est suivie sur le plan rhumatologique pour une fibromyalgie diagnostiquée en 2013 dans le cadre d'un syndrome polyalgique vis-à-vis de laquelle kinésithérapie et cure thermale ont été un échec. Elle est également traitée pour un psoriasis cutané par diprosone topique, un trouble fonctionnel intestinal à type de constipation, une aphtose unipolaire et une ménopause précoce d'étiologie indéterminée par traitement hormonal substitutif, sans qu'une maladie de système ait été retrouvée.

Elle a été depuis l'âge de 30 ans prise en charge par divers psychiatres pour une dysthymie chronique d'aggravation progressive depuis l'adolescence, comorbide d'un trouble de personnalité. A l'âge de 49 ans, en 2014, la patiente B est hospitalisée pour la première fois. Lorsqu'en octobre 2015 elle est adressée pour la 1^{ère} fois en hospitalisation dans le service de psychiatrie de Mondor qui préconisera plus tard un traitement par stimulation du nerf vague, elle a suivi sur les dix dernières années, de multiples séquences de traitements antidépresseurs des différentes classes possibles, avec des associations à des thymorégulateurs qui se sont révélées inefficaces ou mal tolérées d'après la patiente, escitalopram, paroxétine, fluvoxamine, miansérine, venlafaxine, clomipramine (hypotension orthostatique), agomelatine, aripiprazole (insomnies), rispéridone, lithium (majoration des arthralgies). Aussi, depuis plusieurs mois le syndrome douloureux chronique avec retentissement fonctionnel se majore en parallèle d'une symptomatologie anxieuse et d'un trouble d'utilisation des benzodiazépines. Son psychiatre demande une réévaluation thérapeutique devant la persistance d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère, chez une patiente réticente aux institutions psychiatriques puisqu'elle ne connaît de près que celle dans laquelle son fils vit au long cours, et qui dans son état actuel est inaccessible à une psychothérapie individuelle. Il précise qu'elle est très sensible aux changements d'antidépresseurs.

A l'arrivée en hospitalisation son ordonnance contient duloxétine (pour laquelle son psychiatre signale qu'une posologie supérieure à 60mg par jour entraîne un effet de sédation

invalidant) et carbamazépine (cette molécule est maintenue à visée antiépileptique). Elle évoque en pleurs des événements traumatiques, une angoisse extrême et diffuse « quelque chose en moi qui me ronge », sa tristesse de l'humeur avec un certain catastrophisme, et des idées d'autodévalorisation dont elle dit que jamais elles ne disparaissent. Elle n'est pas ralentie sur le plan psychomoteur, mais se plaint de troubles de l'attention et de concentration. Aussi, elle verbalise volontiers son ambivalence : « J'ai tellement été habituée à aller mal que je m'y suis attachée » ; « mon mal-être est bien plus fort que n'importe quel médicament ». La posologie de duloxétine est augmentée avec une adjonction à visée synergique de mirtazapine, bien tolérées, en parallèle d'une prescription comportementale de stimulation avec renforcement positif en vue de réorganiser les rythmes journaliers et diminuer la clinophilie comme facteur potentiel d'entretien de douleur et de dépression.

Elle est hospitalisée une nouvelle fois un an et demi plus tard, dans un contexte de différents facteurs environnementaux stressants ; il a fallu longtemps, malgré une souffrance morale au premier plan, un sentiment de culpabilité et des idées suicidaires, pour qu'elle accepte cette réhospitalisation, qu'elle vit comme un échec supplémentaire et inclue dans sa vision pessimiste. Elle signale également une tendance hyperphagique avec une prise de poids importante sur les dernières années. Le « trouble dépressif récurrent sévère associé à une fragilité significative de la personnalité » réactive la polyarthralgie chez une patiente vulnérable vis-à-vis des troubles fonctionnels. La mirtazapine a été arrêtée devant une mauvaise tolérance digestive. L'hospitalisation procède à un ajout de pramipexole et de prégabaline à visée antalgique. Un mois plus tard elle parviendra davantage à se projeter dans l'avenir, à prendre des initiatives et reconnaîtra l'efficacité probable du pramipexole.

La patiente B est réadressée un an et demi plus tard à Mondor pour un avis devant une « dépression résistante, avec anhédonie, apragmatisme et hyperréactivité émotionnelle ».

L'avis psychiatrique de Mondor précise la nécessité d'attendre plus de temps pour juger de l'efficacité de l'escitalopram qui ne lui est prescrit que depuis quelques jours par son psychiatre (elle signale qu'elle « garde un bon souvenir de cet antidépresseur »).

Elle signale des achats compulsifs, aggravés sous pramipexole sous la forme d'un trouble du contrôle des impulsions, cette molécule ainsi que la prégabaline seront arrêtées du fait de leur absence d'efficacité.

Il est proposé d'introduire du lithium avec la prescription d'un bilan pré-lithium en traitement adjuvant à l'antidépresseur, et à terme d'envisager un switch de l'escitalopram pour du milnacipran. Une demande d'admission en hôpital de jour est rédigée.

La patiente B refuse catégoriquement le traitement par ECT, par « peur des électrochocs ».

D'après le médecin l'ayant connue en hospitalisation, son trouble de la personnalité n'a pas d'impact sur l'observance ni sur la qualité des soins, bien que l'alliance thérapeutique doive être soutenue devant cette patiente résistante aux changements.

La patiente B est reçue peu après, en février 2019, en consultation pour la discussion autour de la stimulation du nerf vague et l'indication est validée. Elle présente un court épisode confusionnel au décours de l'intervention chirurgicale. Le stimulateur est allumé le 25/06/2019, finalement en parallèle d'une poursuite de traitement par duloxétine + carbamazépine.

Pendant les consultations des trois mois suivant l'allumage, elle évoque les événements de vie négatifs qui se sont produits depuis sa sortie d'hospitalisation, notamment la tentative de suicide de son fils cadet, l'occlusion intestinale de sa mère, et la relecture de cahiers qu'elle avait écrits dans son jeune âge et où il s'agissait déjà de dépression. Elle réaugmente sa consommation de benzodiazépines, alors qu'une dynamique de sevrage avait été envisagée.

L'augmentation d'intensité par paliers jusqu'à 1.75mA occasionne une sensation de constriction cervicale chaque fois tolérable avec une adaptation en quelques heures.

Un mois après cette dernière augmentation d'intensité du stimulateur et donc à 4 mois de l'allumage, fin octobre 2019, la patiente B fait part d'une amélioration significative de son humeur, confirmée par son entourage, avec le sentiment de pouvoir « faire face plus facilement », et d'être « moins à vif ». Elle est plus active.

Cette amélioration se maintient pendant 2 à 3 mois.

Elle est ensuite reçue pour évaluer la possibilité d'une augmentation à 2mA de la stimulation, dans un contexte de baisse de la posologie de duloxétine par son psychiatre traitant et de reprise de travail de son mari qui jusqu'alors était en arrêt-maladie et donc auprès d'elle, avec recrudescence de symptômes dépressifs. Rapidement et depuis, en parallèle d'autres événements de vie difficiles, elle a ré-atteint un niveau de dépression sévère.

Lors de la consultation suivante, en février 2020, le cycle de stimulation est augmenté.

A la date de fin de récolte des données le 30 juin 2020, l'état de dépression sévère persiste.

Le patient C est un homme de 70 ans, retraité d'un poste de cadre dans l'aviation. La mise en place d'une mesure de curatelle a été nécessaire dans le cadre de son trouble bipolaire de l'humeur. Il vit avec son conjoint dont il précise qu'il lui apporte une aide précieuse au domicile dans les activités de la vie quotidienne lorsque leur réalisation devient compliquée.

Il a parmi ses antécédents somatiques une infection par le VIH avec une charge virale indétectable grâce à une trithérapie (la même depuis 2016, raltegravir, abacavir et épivir). De 2006 à 2009 son traitement antirétroviral contenait de l'efavirenz qui a vraisemblablement été arrêté dans le contexte de dépression. En 2015 le traitement contenait de l'atazanavir et du ritonavir qui ont été arrêtés dans le contexte de néphropathie au lithium avec insuffisance rénale chronique stade IIIB. Le patient C est appareillé depuis 2016 pour un syndrome d'apnées du sommeil. Il est traité par gliclazide, metformine et vildagliptine pour un diabète de type II, bien contrôlé et sans complication, pour une hypothyroïdie par lévothyroxine sodique, pour une hypertension artérielle par irbésartan et pour un rétrécissement aortique par acide acétylsalicylique. Il présente également une obésité de classe I, avec lipohypertrophie abdominale.

Sur le plan familial, le frère cadet du patient C est suivi pour dépression, tout comme sa mère l'était, et a plusieurs antécédents de tentatives de suicide, tout comme sa grand-mère maternelle, ainsi que son grand-père maternel qui s'est suicidé par arme à feu.

Le parcours psychiatrique du patient C a débuté lorsqu'il avait 58 ans, devant le diagnostic tardif d'un trouble bipolaire de type I à cycles rapides, lors d'un premier épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère avec idées suicidaires à la suite du décès de son père avec virage maniaque sous venlafaxine au cours de l'hospitalisation. Cette hospitalisation avait permis d'identifier l'entrée directe dans un trouble bipolaire à cycles rapides jusqu'alors non traité et qui s'était intensifié depuis un an, puisqu'il présentait plus de quatre épisodes thymiques par an, alternant des phases dépressives de deux mois suivies de phases d'exaltation. Quatre ans après le diagnostic et au moins trois associations médicamenteuses inefficaces plus tard (escitalopram+aripiprazole, duloxétine+aripiprazole, venlafaxine+olanzapine) les cycles se rapprochent puisqu'il passe d'un mois de dépression à un mois d'hypomanie. L'indication est posée au centre expert bipolaire d'arrêter les antidépresseurs et de mettre en place un traitement par lithium à associer à un autre thymorégulateur. Le lithium est introduit lors d'une hospitalisation pour prise en charge d'un épisode maniaque, avec malgré l'avis d'expert, la poursuite de l'association aripiprazole-venlafaxine. Un an et demi plus tard la venlafaxine a été arrêtée et les cycles rapides se suspendent mais une symptomatologie dépressive persiste, et il sera hospitalisé dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère. L'aripiprazole est arrêté et un traitement par pramipexole est introduit devant les dimensions d'aboulie, anhédonie et émoussement affectif marquées. Des dyskinésies buccales avec lésions muqueuses sont attribuées à la prise de pramipexole, qui est arrêté. La fonction rénale se dégrade laissant constater une néphropathie tubulo-interstitielle liée au lithium, avec la décision d'un switch pour de la lamotrigine, et de l'instauration de clozapine. Pendant 6 mois à partir de janvier 2016 se succèdent des hospitalisations pour alternativement 4 épisodes dépressifs et 2 épisodes maniaques dont un à caractéristiques psychotiques, la majoration de la clozapine jusqu'à 200mg n'y faisant rien.

C'est pourquoi en mai 2016 débute un traitement par électroconvulsivothérapie dans le cadre d'un épisode hypomaniaque, avec un arrêt de la clozapine et de la lamotrigine. Le patient passe pendant les ECT par des états allant de la catatonie à une exaltation de l'humeur. La thymie s'améliore au bout de 3 mois, mais se déstabilise de nouveau et il devient sismodépendant au-delà de 6 mois, devant être réhospitalisé quand les séances s'espacent de 2 à 3 semaines. Il est donc itérativement hospitalisé pour un traitement par ECT, en recevant en parallèle uniquement un traitement ponctuel par cyamémazine et alimémazine. Les passages entre des états de polarité respectivement dépressive et maniaque sont cliniquement

authentifiables et brutaux au point que le patient peut en donner l'heure précise. L'efficacité des ECT à 6 mois est relative, et le patient C présente lors des anesthésies des épisodes fréquents de désaturation, également influencés par son inobservance de l'appareillage par la ventilation non invasive pour son syndrome d'apnées du sommeil. Les épisodes d'hypoxémie et de bradycardie nécessitent l'adjonction d'atropine durant la séance.

Après la 23ème séance d'ECT correspondant à 7 mois après le début de la cure d'ECT, avec l'impossibilité d'espacer à ce moment-là les ECT au-delà d'une semaine devant les rechutes apparaissant alors, la contre-indication au traitement par lithium en raison de l'insuffisance rénale chronique, et l'inefficacité des nombreux traitements bien conduits jusqu'alors, le traitement par stimulation du nerf vague est évoqué, dans le but premier de pouvoir mettre en place un sevrage des ECT.

Une ponction lombaire est réalisée pour éliminer une neurosyphilis et une encéphalite limbique (par la recherche d'anticorps antineutrophiles et anti-NMDA) chez ce patient bipolaire de type I multirésistant, et ces hypothèses seront éliminées.

L'intervention chirurgicale pour la stimulation du nerf vague est réalisée après la 45ème séance d'ECT, 4 mois après le début de la phase d'ECT de maintenance, et le stimulateur est allumé le 21/02/2017. Lors de l'allumage de la VNS, les ECT ont lieu une fois par semaine, dans un moment où il présente un épisode dépressif d'intensité sévère. Les paliers doivent être augmentés progressivement par intensité de 0.25mA car les sensations de constriction de gorge apparaissent facilement.

Lors de la consultation ayant lieu deux mois après l'allumage de la VNS, les ECT ont lieu toutes les deux semaines. Le patient C exprime des plaintes mnésiques en lien avec les sismothérapies, avec l'oubli des trajets habituels, la perte de la notion du temps, et son angoisse anticipatoire des séances avec des attaques de panique lors de l'anesthésie. Lors des sorties de l'hôpital en post-ECT, il décrit un « déclic », avec un retour à l'euthymie. Le jour de cette consultation, il rapporte une période d'euthymie d'environ un mois, ce qui n'était plus arrivé depuis bien longtemps, car elles étaient plutôt de 10 jours. Il a également repris contact avec l'hôpital de jour dans lequel il ne parvenait plus à se rendre.

Lorsque les séances ECT peuvent s'espacer de 4 semaines à 3 mois de l'allumage.

A 6 mois de l'allumage, les réglages se poursuivent avec une majoration de l'intensité à 2.5mA et une bonne tolérance.

Il a présenté une phase hypomaniaque sans trouble du comportement à 10 mois de l'allumage et un épisode dépressif d'intensité sévère à 12 mois, nécessitant un court rapprochement des séances d'ECT.

A deux ans de l'allumage, l'ajout d'un nouveau traitement par aripiprazole à 15 mg par jour est annoncé, en tant que thymorégulateur devant un trouble bipolaire encore instable malgré des sismothérapies mensuelles et une stimulation du nerf vague, marqué par des cycles mensuels entre les deux polarités, globalement un mois de symptomatologie dépressive légère et un mois de symptomatologie hypomaniaque avec diminution du temps passé en hypomanie.

Pour le détail sur le plan thérapeutique, une thymorégulation par antiépileptiques en dehors de la lamotrigine n'est pas possible du fait des sismothérapies. Toutefois la lamotrigine ne permettrait pas une prévention de la récurrence des épisodes hypomaniaques. Une thymorégulation par antipsychotiques atypiques en dehors de l'aripiprazole est à éviter devant le risque de syndrome métabolique et cardiovasculaire chez un patient avec de multiples facteurs de risque cardiovasculaires. Le néphrologue ne donne pas son feu vert pour la réintroduction du lithium, et il parle également d'une incompatibilité de la quétiapine avec les traitements antirétroviraux. La psychoéducation sur l'importance du port de la VNI en phase dépressive est redoublée, car c'est justement dans ce type de phase qu'il cesse d'y être observant.

Il est à noter que l'entourage rapporte une amélioration clinique depuis deux ans, depuis le couplage ECT de maintenance et stimulation du nerf vague, même lors des moments de phase dépressive. Le patient signale qu'il parvient dans ces moments-là à se dire que cet état sera passager et que la patience est de mise, sans angoisse.

Les séances d'ECT peuvent encore être espacées, de 6 semaines. Lors de l'apparition de baisse de l'humeur plus invalidante, la prochaine séance est rapprochée, jusqu'à la reprise à 6 semaines.

Le traitement par aripiprazole à 15mg par jour permet l'arrêt des épisodes hypomaniaques.

A trois ans de l'allumage de la VNS, les ECT sont arrêtés.

Deux mois et demi plus tard après l'arrêt, le patient rapporte un épisode dépressif caractérisé ayant duré plus longtemps que d'habitude (43 jours vs 30 jours), suivi d'une symptomatologie hypomaniaque avec altération du fonctionnement légère. L'ajustement par cyamémazine et alimémazine n'est pas efficace et après réunion de concertation pluridisciplinaire, la décision est prise de reprendre les ECT de manière urgente avec une fréquence de 1 ECT par 6 semaines.

La patiente D est une femme de 46 ans, qui perçoit une pension d'invalidité depuis 12 ans dans le cadre de ses troubles psychiatriques. Elle occupait auparavant un poste d'éducatrice spécialisée. Elle vit seule. Depuis 5 ans elle reçoit le passage d'un service d'aide à domicile une fois par semaine. Elle décrit une relation régulièrement conflictuelle avec sa mère.

Dans ses antécédents somatiques on retrouve une notion d'épilepsie dans l'enfance.

Elle présente une dyshidrose des doigts aggravée par des TOCs avec lavages fréquents.

Sur le plan familial, du côté maternel son grand-père a un antécédent de dépression, un cousin et un oncle se sont tous deux suicidés par arme à feu, et une tante a un antécédent de TOCs. Sa sœur a présenté un épisode dépressif caractérisé et une addiction à l'alcool.

A partir de l'âge de 22 ans, la patiente D a sollicité un suivi psychiatrique, d'abord de façon intermittente. Depuis l'âge de 14 ans elle souffre d'un TOC sévère. En plus de ce trouble, elle présente 3 épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère. Le 1^{er} à l'âge de 34 ans conduit à une première prescription d'antidépresseur, le 2^{ème} à 40 ans à une première hospitalisation, et le 3^{ème} survient un an plus tard.

En ce qui concerne les séquences de traitements suivies, au premier traitement par sertraline (jusqu'à 150mg, pendant 3 mois et demi) est adjointe une prescription d'aripiprazole (20mg pendant 3 mois). S'ensuivent des traitements par clomipramine (225mg pendant 6 mois) ensuite associée à du divalproate de sodium (jusqu'à 750mg, pendant 2 ans), par duloxétine (jusqu'à 60mg, pendant 1 an et 7 mois) ensuite associée à de la quétiapine (jusqu'à 600mg, pendant 1 an et 4 mois), par venlafaxine (jusqu'à 225mg, pendant 3 mois) ensuite associée à de l'aripiprazole (jusqu'à 15mg, pendant 4 mois), par une association de

venlafaxine + mirtazapine + quétiapine (respectivement 225mg, 45mg, 100mg, pendant 1 an), et par une association mirtazapine + quétiapine (aux mêmes doses, pendant 10 mois). Ces diverses lignes étalées sur 9 ans sont jugées inefficaces à la fois sur le TOC et sur l'objectif de retour à un état exempt de symptômes dépressifs. L'escitalopram ensuite démontre une « efficacité minime » (jusqu'à 60mg, pendant 1 an).

Le traitement par venlafaxine cause une hypotension orthostatique, une prise de poids, une constipation, des tremblements et une dyspnée d'effort.

La mirtazapine est arrêtée puisqu'elle est déterminée comme facteur étiologique probable de la survenue d'une crise convulsive chez la patiente C. Plus tard un électroencéphalogramme sous gabapentine montre une absence d'anomalie.

En parallèle du traitement par duloxétine + quétiapine, elle bénéficie d'une psychothérapie cognitivo-comportementale en groupe et en individuel pendant 18 mois lors de son intégration d'un hôpital de jour, qui montre une efficacité partielle sur le TOC.

Le mini-stage en ESAT est un échec du fait de son incapacité à se caler sur les horaires, tant les TOCs sont envahissants.

Elle est d'abord adressée à l'âge de 43 ans vers une consultation TOC par le centre médico-psychologique de son secteur pour apprécier l'indication d'un dispositif de neurostimulation cérébrale profonde. Elle met principalement en avant ses compulsions de vérification, de lavage et d'accumulation. Elle évoque par ailleurs la présence d'obsessions à type d'erreur et de doute qu'elle associe à une faible anxiété ainsi qu'à un retentissement pus modéré en raison de conduites d'évitement importantes. Elle mentionne une résistance faible aux TOC ainsi qu'un manque de motivation concernant son contrôle face aux troubles, témoignant d'un bon insight. Cela a un retentissement important au niveau professionnel, social, et familial. Elle rapporte également des signes d'alexithymie (qui en l'occurrence sont surtout une conséquence des obsessions à type d'erreur) rendant difficile son élaboration émotionnelle. Elle reçoit une prescription d'escitalopram 60mg depuis plusieurs mois quand elle est hospitalisée pour bilan de TOCs résistants. Grâce à un traitement par topiramate et clomipramine, la symptomatologie du TOC diminue.

Un mois plus tard (en avril 2018), elle consulte aux urgences pour l'apparition de symptômes dépressifs, dans un contexte de conflits familiaux. Il s'agit d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère avec caractéristiques mélancoliques avec incurie à domicile,

ralentissement psychomoteur, perte d'élan vital et lassitude, anhédonie, aboulie, amaigrissement, anorexie, oscillation entre tristesse et anesthésie affective, ruminations, culpabilité, autodépréciation et sentiment de honte. Il s'agit donc d'un trouble dépressif récurrent comorbide d'un TOC sévère. Elle est hospitalisée pour la mise en place d'une cure d'électroconvulsivothérapie.

Une amélioration thymique nette est reportée à partir de la quatrième séance. Les modifications thérapeutiques prévues en post-ECT sont l'augmentation de la posologie de clomipramine, l'arrêt de l'escitalopram, et l'instauration de lithium à visée de prévention de la rechute dépressive. Elle présente des troubles mnésiques légers à modérés. Elle sort d'hospitalisation après 13 séances d'ECT.

Deux semaines après sa sortie elle manifeste une rechute dépressive avec un ralentissement psychomoteur majeur et est réhospitalisée pour la réalisation d'une phase d'ECT de consolidation qui marque une efficacité après 4 séances. Un traitement par pramipexole est introduit devant une lenteur au premier plan dans le cadre du TOC et d'une symptomatologie dépressive persistante au moment de l'espacement des séances d'ECT à toutes les 4 semaines (autour de la 23^{ème} séance, à 4 mois de la fin de la cure d'attaque). De la sertraline est ensuite adjointe à son traitement pour le TOC.

Depuis le début du traitement par pramipexole, la patiente D signale des hallucinations de passage, bien critiquées mais angoissantes. Plus tard elle décrira également un autre phénomène, la présence d'hallucinations intrapsychiques, ou pensées imposées qu'elle reconnaît comme venant d'elle, se sentant honteuse de ces pensées qu'elle essaye "d'enfouir", qui sont des phrases violentes envers les membres de sa famille. Ceci s'accompagne d'obsessions idéiques à thématique de moralité, qui disparaîtront grâce à la diminution de posologie de pramipexole permise par la VNS. Elle se questionne sur le rôle du pramipexole dans ces symptômes. Aussi, la semaine avant la séance d'ECT, lorsque les séances sont espacées à 5 semaines, elle signale une dégradation de son humeur avec l'apparition d'une tristesse et d'un apragmatisme. Dans ce contexte, la posologie de sertraline est augmentée, celle de pramipexole diminuée, mais cette modification thérapeutique n'améliore pas la situation clinique. On note une diminution de la capacité d'initiative en lien avec la baisse du pramipexole, et il n'est pas possible d'espacer les séances au-delà de 4 semaines.

Aussi, la patiente D se plaint de troubles mnésiques et d'une symptomatologie anxieuse en lien avec la poursuite des ECT.

C'est pourquoi (en parallèle donc d'un traitement médicamenteux par sertraline + clomipramine + pramipexole + lithium + topiramate), l'indication de la stimulation du nerf vague est validée 8 mois après la fin de la cure d'attaque, dans l'objectif d'un sevrage des ECT.

L'allumage du stimulateur a lieu le 05/08/2019, soit 15 mois après le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère à caractéristiques mélancoliques associé au début de la prise en charge par électroconvulsivothérapie.

La patiente D dit se sentir soulagée depuis l'opération et davantage se projeter, de façon optimiste vis-à-vis des résultats de la technique et de la possibilité d'espacer les ECT.

Deux mois après l'allumage du stimulateur, une amélioration thymique est signalée par la patiente est visible en entretien. La symptomatologie du TOC continue de s'améliorer, avec moins de vérifications, moins de comptage, des ajustements par rapport au temps passé sous la douche sont possibles. Elle rapporte des difficultés d'initiation des actions mais se sent plus fluide pour l'exécution une fois le mouvement initié. La VNS est bien tolérée, permettant une augmentation au même moment à 1.25mA d'intensité.

Elle explique rapidement que le stimulateur l'a aidée dans de nombreux domaines de sa vie. Cependant elle explique que parfois sa présence l'angoisse et qu'elle a l'impression qu'il va « annihiler une partie d'elle-même ». Elle a pensé par moment à « arracher le stimulateur avec les dents » mais critique cette idée.

A 3 mois de l'allumage, l'espacement des séances peut être augmenté à 5 semaines devant l'absence de fléchissement thymique intercuire sur les deux mois passés. La patiente D se présente soignée, avec une réciprocité lors des entretiens, elle ne rapporte plus de moments de tristesse, et sa mère décrit un « grand apaisement » chez sa fille. L'intensité du stimulateur est augmentée à 1,5mA, la tolérance est intermédiaire (toux, constriction de la gorge), mais la patiente D veut poursuivre l'essai de ce réglage et dit qu'elle pourra revenir si la tolérance à domicile est mauvaise. A notre connaissance l'euthymie se maintient depuis ce stade.

4 mois après l'allumage de la VNS, les séances d'ECT peuvent être espacées à 6 semaines.

Les effets indésirables sont une voix bitonale, dont la manifestation s'améliore à mesure du temps qui passe après un réglage, et des toux sèches intermittentes.

Les progrès sur l'humeur ainsi que sur l'autonomie se poursuivent, l'anxiété diminue. Elle a de nombreux projets, envie de changer, elle souhaite sortir de son domicile, et « travailler ». Elle a commencé une psychothérapie.

7 mois après l'allumage le traitement par ECT est arrêté. La patiente D est en rémission à ce jour.

Le patient E est un homme de 64 ans, ancien imprimeur indépendant. Il vit seul depuis plus de 20 ans des suites de son divorce et la plainte de son sentiment de solitude est chez lui prégnante.

Il est appareillé pour un syndrome d'apnées du sommeil depuis 6 ans, et suivi dans le cadre d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie et d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Sur le plan familial, son père a un antécédent de dépression.

Il présente un trouble d'utilisation de l'alcool avec dépendance depuis une dizaine d'années, avec une consommation pouvant aller jusqu'à 1 litre de vin par jour.

Il entame une psychanalyse au décours d'un premier épisode dépressif caractérisé à l'âge de 36 ans, qui durera 8 ans. Il entreprend un autre suivi psychothérapeutique (qu'il ne peut pas caractériser) lors d'un deuxième épisode 22 ans plus tard.

Encore 3 ans et à l'âge de 61 ans, le patient E reçoit une prescription de venlafaxine par un psychiatre libéral, devant un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée. Pendant une hospitalisation en clinique organisée un an plus tard devant un épisode dépressif devenu sévère, il est traité par venlafaxine + mirtazapine, la venlafaxine étant ensuite remplacée par de la clomipramine. Deux semaines plus tard il manifeste un virage maniaque sous clomipramine, et après 10 jours un nouveau fléchissement thymique avec l'apparition de caractéristiques mélancoliques. Il est alors traité par lithium, et un mois plus tard une intoxication au lithium due à une insuffisance rénale aiguë sur déshydratation et

coprescription de péridopril/indapamide conduit à l'arrêt de cette molécule. Des tremblements invalidants et un syndrome extrapyramidal résiduels résultent de cet épisode.

Il est alors transféré, en juillet 2018, dans le service de psychiatrie de Mondor pour évaluation diagnostique et thérapeutique d'un épisode dépressif d'intensité sévère accompagné d'idées suicidaires par pendaison.

La clomipramine est arrêtée devant un QTc allongé à 500ms.

La réalisation de perfusions de kétamine est inefficace.

Devant les caractéristiques mélancoliques, le virage maniaque probable sous clomipramine et les multiples intolérances aux traitements (syndrome extrapyramidal sur intoxication au lithium), l'indication d'une prise en charge par ECT est posée.

Après une rapide amélioration, une stagnation de son état clinique est observée, avec un discours centré sur l'ennui et la solitude, ainsi qu'un apragmatisme. Du pramipexole est introduit à visée antidépressive après 7 ECT efficaces, sans amélioration clinique franche. Un programme d'activation comportementale personnalisé est mis en place, et un adressage est effectué en hôpital de jour à visée occupationnelle, défocalisante et de réinsertion sociale chez ce patient isolé. L'amélioration clinique est lente, le discours restant centré sur le passé et le manque de relations sociales.

Des ECT de consolidation succèdent à la 17^{ème} séance de la cure.

Un traitement par lamotrigine débute à visée préventive de la rechute en parallèle de la pratique d'ECT toutes les 4 semaines (à dose efficace autour de la 21^{ème} séance d'ECT, en novembre 2018).

On observe une stabilité clinique avec des symptômes dépressifs résiduels importants (humeur fluctuante, hypomimie, sentiment de solitude avec difficulté à initier, organiser et faire des activités lorsqu'il est seul, cognitions dépressives avec péjoration de l'avenir).

Le patient E rapporte des troubles cognitifs dont mnésiques importants en lien avec les ECT, amplifiant sa symptomatologie anxieuse. Il décrit dans ce contexte d'angoisse des rechutes des consommations d'alcool avant et après ses hospitalisations pour ECT. Une prise en charge en addictologie débute. Le patient E reconnaît que sa consommation d'alcool (1

bouteille de rosé par jour) occupe le temps et l'espace car il vit seul et sort peu. Il désire prendre de l'acamprosate.

Une consultation neurologique demandée notamment dans le cadre de tremblements persistants depuis l'épisode d'intoxication au lithium, conduit à la réalisation d'une tomoscintigraphie cérébrale au datascan avec quantification qui ne retrouve pas d'argument pour une dénervation dopaminergique au niveau des striata.

Dans ce contexte, l'indication de la VNS est validée. Au moment de l'allumage du stimulateur, le 10/05/2019, à 9 mois de la fin de la cure d'attaque, deux séances d'ECT sont réalisées coup-sur-coup suite à un espacement des séances de 6 semaines tenté pour la 1^{ère} fois, devant une aggravation clinique avec majoration de la symptomatologie dépressive (autodépréciation, ralentissement psychomoteur, ruminations et péjoration de l'avenir, anhédonie, apragmatisme, idées noires liées à un sentiment de découragement de l'inefficacité des traitements).

Les séances d'ECT sont rapprochées à toutes les 2 semaines. L'ECT prodigue un effet anxiolytique, avec une réduction de l'irritabilité et du sentiment d'incurabilité.

Lors des premiers réglages, l'intensité du stimulateur n'est pas supportable à 0.5 mA (sensation de constriction oropharyngée), c'est pourquoi la fréquence est augmentée à 30Hz. L'augmentation de l'intensité du stimulateur est détaillée chez ce patient car périlleuse.

A un mois de l'allumage, la majoration de l'intensité de la VNS échoue de nouveau. Le cycle en revanche peut être augmenté (à 7 secondes on/1.8 minutes off). Les ECT sont espacées à 3 semaines.

L'amélioration clinique se poursuit, avec moins de tristesse de l'humeur et de péjoration de l'avenir. L'anhédonie est moins présente en groupe. Les idées noires sont mises à distance. Persistent anhédonie et aboulie lorsqu'il est seul chez lui, et une lassitude avec irritabilité liées à la longueur de la maladie. Le réglage de la VNS à 0.5mA devient possible.

Une amélioration clinique est notable avec moins d'irritabilité, davantage de projection dans l'avenir.

A 2 mois de l'allumage de la VNS, les ECT peuvent être espacées à 4 semaines.

L'anhédonie (partielle) régresse ensuite.

L'augmentation de l'intensité de la VNS se poursuit à 0.75 mA.

A 4 mois de l'allumage, on note une amélioration sur le plan des angoisses. La communication reste encore difficile. L'amélioration thymique n'a pas encore d'impact sur le niveau d'activités.

Le patient E a substitué le vin par de cidre.

Deux mois plus tard, l'amélioration de l'humeur se poursuit, le patient E est plus actif à domicile ; il ne se sent pas triste. Il peut lui-même se dire plus apaisé. L'intensité de la VNS est augmentée à 1.5mA avec une bonne tolérance avec l'explication délivrée qu'il s'agit d'un seuil thérapeutique.

Devant la stabilité thymique qui est satisfaisante depuis 3 mois, chez un patient qui bénéficie d'ECT au rythme d'1/4 semaines depuis environ un an, il est décidé d'un espacement des sismothérapies avec la prochaine dans 5 semaines.

Il se rend dans un hôpital de jour 5 jours par semaine et semble satisfait des activités proposées, avec une bonne adhésion aux soins.

Il doit bénéficier d'une IRM dans le cadre d'un bilan de surveillance de son cholestéatome et s'interroge sur la compatibilité avec la VNS.

Dix mois après l'allumage, le patient E est évalué comme euthymique. Il n'a plus de difficulté à réaliser les activités de la vie quotidienne.

Il reste gêné par le stimulateur avec une sensation de constriction au niveau de la gorge.

La fréquence est augmentée à 30 Hz.

Il était prévu qu'encore deux ECT espacées de 6 semaines aient lieu avant l'arrêt, mais elles ont été arrêtées plus tôt en raison d'une indisponibilité de ce service pendant le confinement.

Il était également prévu d'augmenter l'intensité et le cycle de stimulation après l'arrêt des ECT. Nous ne disposons pas de cette information au moment de l'arrêt de la récolte des données au 30 juin 2020. Il est encore euthymique à ce jour.

Le patient F est un homme âgé de 69 ans d'origine portugaise qui vit en France depuis l'âge de 16 ans. Il a exercé plusieurs emplois notamment celui de chauffeur-livreur qu'il dit avoir abandonné du fait de troubles mnésiques et d'une désorientation temporo-spatiale progressive. Il a ensuite travaillé en ESAT dans le conditionnement, sur les dernières années à mi-temps thérapeutique. Il vit seul, mais ses deux enfants sont présents.

Il a passé trois ans consécutivement à l'hôpital psychiatrique, à compter de l'âge de 63 ans, dans les suites d'une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire grave.

Il présente comme antécédent somatique principal un déficit immunitaire commun variable avec bicytopenie (thrombopénie, lymphopénie et hypogammaglobulinémie, sans manifestation clinique récurrente) découvert et traité par supplémentation en immunoglobulines toutes les 4 semaines depuis cette longue hospitalisation.

Il est également suivi dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique secondaire à la prise de lithium et d'une hypothyroïdie centrale sous quétiapine.

Sur le plan psychiatrique, on note une première hospitalisation pour épisode dépressif à l'âge de 18 ans, puis à 37 ans où il est admis pour une première cure d'électroconvulsivothérapie. Il présente ensuite un virage maniaque, et le recueil anamnestique permet d'identifier des épisodes d'expansivité de l'humeur antérieurs non traités, déterminant le diagnostic de trouble bipolaire de type I.

Il est hospitalisé presque en continu pendant sa 40^{ème} année de vie, dans 4 lieux différents, respectivement dans le cadre d'une agitation psychomotrice traitée par amisulpride + tiapride, d'une symptomatologie anxieuse massive avec troubles mnésiques (à noter qu'il présentait déjà antérieurement des troubles cognitifs de type amnésie antérograde majeure) et mauvaise tolérance des neuroleptiques, d'un épisode dépressif sévère traité par ECT puis rispéridone + fluoxétine, et d'un état confuso-délirant post-ECT. Un traitement par lithium est alors introduit face à une agitation psychomotrice avec agressivité.

Il existe une période de 12 ans sans hospitalisation suite à l'introduction de lithium, pourtant ensuite arrêté et relayé par divalproate de sodium devant une mauvaise tolérance rénale. Une rechute dépressive apparaît dans les semaines qui suivent, menant à une nouvelle hospitalisation pour une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire et intoxication au gaz domestique, quand le patient F est âgé de 62 ans. Il est alors pris en charge

par ECT avec la réalisation d'ECT d'entretiens tous les 15 jours adjoints à une médication par lamotrigine + quétiapine, permettant initialement un retour à domicile. A 6 semaines de sa sortie d'hospitalisation, il présente une rechute dépressive qui persiste malgré une intensification du rythme des séances d'ECT. Le traitement par ECT est arrêté 5 mois après sa mise en place, du fait de son inefficacité, d'autant plus que le ratio de crises efficaces sur le nombre de séances est peu satisfaisant (1 sur 3 malgré une charge maximale à 200%). La quétiapine est arrêtée devant une inefficacité et une hypothyroïdie centrale iatrogène. Le patient est alors traité dans le cadre de cet épisode dépressif résistant d'intensité sévère avec caractéristiques mélancoliques par une trithérapie constituée de lithium réintroduit après accord des néphrologues, lamotrigine, et de l'ajout d'un antidépresseur à petite dose (face à l'échec des ECT et d'un antipsychotique atypique) par escitalopram, permettant un retour à l'euthymie sur plusieurs semaines et donc une sortie avec reprise de l'ESAT à mi-temps thérapeutique et organisation d'hospitalisation séquentielle le week-end.

Rapidement dans un contexte d'isolement et d'ennui à domicile, une recrudescence de symptômes dépressifs apparaît et 6 semaines plus tard, en septembre 2014, le patient F est pris en charge en réanimation pendant 20 jours suite à une tentative de suicide impulsive par intoxication médicamenteuse volontaire massive compliquée d'un état de choc mixte, d'une pneumopathie d'inhalation, d'une insuffisance rénale d'étiologie mixte, d'un diabète insipide néphrogénique et d'une thrombopénie majeure. Le lithium est arrêté définitivement, devant l'âge, l'antécédent de diabète insipide, et les résultats du bilan rénal. De l'olanzapine est introduite en réanimation à visée notamment anxiolytique et anti-impulsive, rapidement arrêtée. De retour dans le service de psychiatrie, la symptomatologie est sévère, stable avec une anxiété importante, une hyperthymie douloureuse, une athymhormie, une aboulie, une anhédonie majeure, un ralentissement psychomoteur, et une augmentation du temps de latence de réponse aux questions. Il n'y a pas d'idées suicidaires exprimées mais la mort est vue comme la seule solution. On retrouve également un pessimisme, un découragement et un désespoir profond avec sentiment d'avenir bouché, et des idées de culpabilité. Le sommeil est perturbé par des réveils précoces et une impossibilité de se rendormir. Il existe une anorexie. Après concertation avec le centre expert bipolaire, il est décidé d'instaurer une trithérapie par lamotrigine + paroxétine + aripiprazole avec augmentation très progressive des posologies permettant un retour bref à l'euthymie. Le patient F vire rapidement sur un mode hypomaniaque lorsque la posologie de paroxétine est à 9-10mg et se déprime rapidement lorsqu'elle est aux alentours de 7-8mg. Devant la persistance de troubles de la mémoire

épisode même lors des périodes d'euthymie, il sera réalisé un bilan neuropsychologique ainsi qu'une consultation de neurologie. Devant son état, des demandes de mesure de protection et d'admission en EHPAD sont effectuées. Face à la présence de cycles rapides et l'échec des ajustements thérapeutiques tentés pendant 5 mois, une cure d'ECT est organisée en avril 2015, avec espacement à une fois par semaine au bout de 6 semaines, entraînant une amélioration thymique partielle. La lamotrigine aura été arrêtée. Les troubles mnésiques, dont le patient F rapporte la présence depuis l'enfance, se trouvent aggravés sous ECT et provoquent des ruminations anxieuses centrées sur ce sujet. Les ECT permettent d'éviter une aggravation de la symptomatologie dépressive, mais ne permettent plus d'amélioration clinique, même les jours suivant la sismothérapie, et lors d'un essai d'espacement au-delà de 10 jours, l'état thymique se dégrade. Le vécu des sismothérapies est de plus en plus douloureux, le patient F ayant notamment beaucoup de mal à passer la matinée des ECT sans ses traitements du matin. Il est très demandeur d'un arrêt de ces sismothérapies. La paroxétine est prudemment augmentée (en raison des antécédents de virage) jusqu'à 20mg devant la recrudescence d'idées noires et de cognitions dépressives.

Quatre mois plus tard compte-tenu de l'échec thérapeutique, la chirurgie pour une stimulation du nerf vague lui est proposée. L'activation de la stimulation est réalisée alors que le patient F a 64 ans, le 05/01/2016. Il est important de noter qu'il sera le premier patient implanté en France, avec des réglages initiaux à 30'', 5', 500µs, 30Hz et 0.25mA. Devant le mauvais état de son réseau veineux et l'efficacité moindre, les ECT sont arrêtées 2 mois plus tard (après 43 séances).

L'intensité sera rapidement augmentée à 1mA.

Devant l'absence d'évolution, l'association aripiprazole + paroxétine est progressivement remplacée par olanzapine + fluoxétine. On note une aggravation thymique et une hausse des idées noires, avec une douleur morale s'intensifiant accompagnée de cris et de pleurs presque chaque matin. La posologie de fluoxétine est majorée, avec une introduction de topiramate et un arrêt de l'olanzapine. Les cris du matin cesseront grâce à un traitement par propéridazine.

Un mois après cette modification thérapeutique et à 8 mois de l'allumage de la VNS, une certaine amélioration thymique est reportée (avec une amélioration du contact et une diminution de la souffrance morale). Il persiste une anxiété sociale majeure avec ruminations d'autodévalorisation, un sentiment de honte qui remonte à son enfance, et l'humeur est

toujours triste. On opte pour la substitution de la fluoxétine par de la clomipramine à 12 mois de l'allumage, fin janvier 2017 (nous en sommes à clomipramine + topiramate + propéridazine).

Deux mois plus tard, des perfusions de kétamine (cure de 2 injections IV) s'avèrent inefficaces.

La clomipramine est substituée par un traitement par iproniazide en avril 2017, qui sera arrêté du fait de l'inefficacité clinique et de chutes liées à une hypotension orthostatique.

Y succède un traitement par pramipexole en août 2017, à 18 mois de l'allumage, du fait des données de la littérature montrant son efficacité dans les dépressions résistantes du sujet bipolaire.

Devant la résistance aux diverses thérapeutiques, la question d'une démence se pose.

L'évaluation neuropsychologique met en évidence au premier plan un trouble mnésique de type hippocampique affectant les modalités verbale et visuelle et un déficit des capacités visuospatiales. Au second plan, on note un syndrome dysexécutif modéré à marqué.

La recherche d'une comorbidité pourrait être envisagée au vu des éléments visuospatiaux et notamment mnésiques normalement réversibles à l'arrêt des ECT.

A 20 mois de l'allumage de la VNS, en parallèle d'une médication par pramipexole + topiramate, l'intensité de la dépression passe de sévère à modérée et à 24 mois le patient F est considéré en rémission. Les réglages de la VNS sont alors à 7 secondes on, 0.3 minutes off, 250µs, 20Hz et 1.5 mA. Dans ce contexte le patient est demandeur d'un retour à domicile (alors qu'une admission en EHPAD était travaillée depuis de nombreux mois avec l'assistante sociale et la famille). La prise en charge peut être relayée au CMP après finalement 5 années d'hospitalisation en discontinu.

Depuis ce stade et à notre connaissance, l'euthymie se maintient, soit depuis 2 ans et 1 mois au moment de la fin de récolte des données.

Depuis le patient F se plaint d'une réduction du temps de sommeil en rapport le plus probablement avec un déficit cognitif léger de type Alzheimer.

Cette deuxième partie nous a permis d'observer les six patients de l'hôpital Mondor pour lesquels un traitement par VNS a été mis en œuvre, avec leur degré élevé de résistance évoqué à la fois par le temps passé en maladie en vie-entière et par la succession de lignes thérapeutiques inefficaces et/ou mal tolérées. Deux d'entre eux n'ont pas été pris en charge par ECT : l'intensité modérée de la symptomatologie dépressive du patient A ne l'indiquait pas, et la patiente B, bien que l'intensité de sa dépression l'eût conseillée, refusait catégoriquement les ECT. En ce qui concerne les quatre patients VNS+ECT, deux d'entre eux ont été initialement accueillis à l'hôpital Mondor dans des états dépressifs sévères nécessitant une prise en charge directe par ECT, car survenus sur un mode aigu pour la patiente D, et sur un mode de rapide acutisation lors d'une hospitalisation préalable qui a indiqué le transfert à l'hôpital Mondor pour le patient E. Chez les patients C et F, en majorité la résistance avérée à de nombreuses lignes thérapeutiques instaurées en hospitalisation, avec une pathologie demeurant sévère et instable, a conduit au traitement par ECT.

Ces vignettes cliniques permettent de retracer ces histoires, qui contiennent le déroulement jusqu'à la décision de l'intervention neurochirurgicale, et celui du suivi en post-implantation, avec pour les patients VNS+ECT la suggestion d'une influence de l'introduction de la VNS sur la prise en charge ECT déjà en place. Chez ces six patients, dans des temporalités différentes la stimulation du nerf vague a prouvé son efficacité, au plan objectif de l'évaluation psychiatrique, et de leurs ressentis personnels. Certains effets indésirables ont été décrits, avec pourtant une bonne tolérance globale.

Il est désormais temps en troisième partie, d'étudier spécifiquement ces questions d'efficacité et de tolérance sous forme de résultats, c'est-à-dire d'y répondre avec des chiffres et des rapports systématisés donnant des indices plus clairs, et avec des représentations graphiques permettant une appréciation visuelle. En ce qui concerne les quatre patients VNS+ECT, le calcul de moyennes sur le groupe pour certains aspects est pertinent, notamment pour l'interrogation d'impacts des deux techniques de stimulation cérébrale l'une sur l'autre. On détermine que le nombre de deux patients VNS seule et la différence dans leurs pathologies ne rendent pas appropriée la considération de leur moyenne. Pour certains aspects, nous pourrions proposer des moyennes sur le groupe des six patients.

Troisième partie : Résultats

Les données utilisées pour la constitution de cette partie « résultats » relative à cette série de cas ont été reportées via l'étude rétrospective des dossiers informatisés et papiers des patients.

La date d'inclusion dans l'étude pour la présentation des résultats correspond au dernier épisode dépressif en date (pouvant être actuel), soit à partir de la date à laquelle il a débuté, soit - si la date de début était antérieure à 24 mois au temps « 0 » (T0) - à partir de la date à (-) 24 mois de T0. Le temps « 0 » correspond à la date d'allumage du stimulateur VNS. Nous avons opté pour cette option en raison des incertitudes que nous estimions trop importantes dans la lecture des dossiers à plus de deux ans avant T0. Le début de récolte des données (date de début d'inclusion) démarre (-) 24 mois avant T0 pour 5 patients sur 6 ; pour la patiente D à (-) 17 mois. De plus, l'intérêt initial était d'optimiser les chances d'obtenir des durées pré-VNS et post-VNS semblables, ceci conformément au fait que, comme nous le rappelions en première partie, le délai pour l'évaluation de la pleine efficacité de la VNS soit communément de (+) 24 mois. La durée post-VNS était différente selon les patients. Pour effectuer des comparaisons entre les patients conformément à ce qui a été fait dans la littérature de la VNS (un tiers de répondeurs à 1 an), nous souhaitions raisonnablement récolter des données jusqu'à au moins (+) 12 mois du temps « 0 » pour observer son délai d'apparition d'efficacité. Cela a été possible et au-delà pour tous les patients, sauf pour la patiente D, pour laquelle cette date de fin de récolte correspondait à (+) 10,8 mois après T0, puisqu'il s'agissait de la durée de son suivi post-VNS au moment de la date de fin de notre recueil de données pour ce travail de thèse, le 30 juin 2020. Pour l'un des patients, nous avons pu aller jusqu'à (+) 54 mois.

Nous avons déterminé des critères pour l'évaluation de l'efficacité de la VNS (*que nous allons décliner au fur et à mesure de la présentation des résultats*). En ce qui concerne les critères d'évaluation de symptomatologie et de suivi des prescriptions à visée antidépressive, la récolte des données a été effectuée et transcrite semaine par semaine de la date de début d'inclusion à la date de fin des données disponibles au 30 juin 2020.

En ce qui concerne les réponses aux questions que nous nous sommes posées, nous souhaitons pouvoir déployer, du moins au plus précis en fonction de ce qui serait représentable :

- les comparaisons pré-T0 / post-T0 (pré-VNS / post-VNS).
- le relevé à des temps précis choisis pour être comparables à ceux fréquemment lus dans la littérature: la période pré-VNS, puis les périodes : T0 - (+) 1 mois; (+) 1mois - (+) 3 mois ; (+) 3 mois - (+) 6 mois ; (+) 6 mois - (+) 9 mois ; (+) 9 mois (+) 12 mois ; et (+) 12 mois - (+) 24 mois, en fonction de la durée de récolte des données disponibles par patient.
- la dynamique d'ensemble sur tout le temps écoulé sur l'étude.

Passons aux résultats.

Chapitre 1 : Description des patients

En premier lieu, les deux tableaux suivants permettent de décrire de façon systématique, nos 6 patients, selon les caractéristiques d'intérêt.

Les encadrés verts correspondent aux patients VNS+ECT, les roses aux patients VNS.

La case grise traduit l'impossibilité de faire une moyenne.

Les cases sont bleues quand les critères n'entrent pas en ligne de compte pour les patients (exemple : épisode maniaque chez un patient unipolaire).

VNS + ECT					
	C	D	E	F	Moyenne
Sexe (H/F)	H	F	H	H	1 F / 3 H
Âge (ans)	70	46	64	69	62.3 (46 – 70)
Polarité du trouble de l'humeur U : unipolaire BP : bipolaire : I : type I II : type II CR: cycles rapides	BP I CR	U	BP II	BP I	3 BP (2 type I, dont 1 CR), 1 type II 1 UP
Avant l'épisode étudié					
Âge lors du 1 ^{er} épisode (ans)	58	34	36	18	36.5 (18 – 58)

Nature du 1 ^{er} épisode D : Dépressif M : Maniaque	D	D	D	D	4 D / 4
Nombre d'épisodes dépressifs avant l'épisode étudié	inconnu (alternance mensuelle de phases dépressives et maniaques)	3	3	6	
Nombre d'épisodes maniaques avant l'épisode étudié	inconnu		0	(+) 2	
Nombre de tentatives de suicide vie-entière	0	0	0	2	0.5 (0 -2)
Nombre d'hospitalisations avant l'épisode étudié	2	2	0	10	3.5 (2 – 10)
Nombre d'antidépresseurs avant l'épisode étudié	3	6	1	(+) 2	(+) 3 (1 – 6)
Nombre de thymorégulateurs avant l'épisode étudié	3	11	0	7	5.3 (3 – 11)
Traitements par ECT avant l'épisode étudié (oui/non)	non	non	non	oui	1 / 4
Comorbidités psychiatriques	non	- TOC	- Trouble d'utilisation de l'alcool	non	2 / 4
Comorbidités somatiques notables	- VIH - Syndrome d'apnées du sommeil	non	- Syndrome d'apnées du sommeil - FDR CV	- Déficit immunitaire commun variable - Démence probable de type Maladie d'Alzheimer	

	- Facteurs de risque cardiovasculaires				
De l'épisode étudié à T0 = Av T0 = pré-VNS					
Durée de l'épisode étudié jusqu'à T0 (mois)	26	17	28	24	23.8 (17 – 28)
Date de début de récolte des données avant T0 = période étudiée avant T0 (mois)	-24	-17	-24	-24	-22.3 (-17 - -24)
Nature de l'épisode dépressif initial étudié: - IL : intensité légère - IM : intensité moyenne - IS : intensité sévère - M : mélancolique - P : psychotique (d'autre thématique que mélancolique) - C : catatonique - Mi : mixte	- IS	- IS - M	- IS - M	- IS - M	4 IS 3 / 4 M
Nombre d'antidépresseurs sur la période étudiée avant T0	1	4	5	2	3 (1 – 5)
Nombre de thymorégulateurs sur la période étudiée avant T0	4	2	2	5	3.3 (2 – 5)
Nombre de lignes thérapeutiques sur la période étudiée avant T0	4	5	9	8	6.5 (5 – 9)

Durée entre le diagnostic de l'épisode étudié et le début des ECT (jours / mois)	503 / 16.5	53 / 2	558 / 18	463 / 15	394 (53 – 558) / 12.8 (2 – 18)
Efficacité des ECT (oui/non)	oui	oui	oui	non	3 / 4
Troubles cognitifs sous ECT (oui/non)	non	oui	oui	oui	3 / 4
Événement indésirable grave sous ECT (autre) - <i>allergique</i> - <i>neurologique</i> - <i>respiratoire</i> - <i>cardiovasculaire</i>	oui	non	oui	non	2 / 4
Nombre de séances d'ECT avant T0	45	30	25	37	34.3 (25 – 45)
Nombre de séances avant l'espacement des ECT à 1 semaine	24	19	17	17	19.3 (17 – 24)
Durée entre le début d'espacement des ECT et T0 (mois)	7	> 12	8	7	8.5 (7 - > 12)
Phase d'ECT à T0 - C : Consolidation - M : Maintenance	M	M	M	M	4 M / 4

Après T0 = post-VNS					
Date de fin de récolte des données après T0 = période étudiée après T0 (mois)	40	11	14	54	29.8 (11 – 54)
Nombre d'antidépresseurs après T0 (différents d'avant T0)	0	0	0	5	1.3 (0 – 5)
Nombre de thymorégulateurs après T0 (différents d'avant T0)	0	0	0	2	0.5 (0 – 2)
Nombre de lignes thérapeutiques après T0 (différentes d'avant T0 ; sans compter la ligne d'arrêt des ECT)	1	0	0	9	2.5 (0 – 9)
Nombre de traitements sur la dernière ligne thérapeutique connue	1	5	2	2	2.5 (1 – 5)
Nombre de séances ECT après T0	42	8	13	6	17.3 (6 – 42)
Durée entre T0 et fin des séances d'ECT (mois)	36	7	10	2	13.8 (2 – 36)
ECT toujours en cours à la fin de la récolte des données (oui/non)	non	non	non	non	4 non / 4

VNS		
	A	B
Sexe (H/F)	H	F
Âge (ans)	39	55

Polarité du trouble de l'humeur - U : unipolaire - BP : bipolaire : * I : type I * II : type II * CR: cycles rapides	BP I	U
Avant l'épisode étudié		
Âge lors du 1 ^{er} épisode (ans)	20	30 (mal-être depuis l'âge de 11 ans)
Nature du 1 ^{er} épisode D : Dépressif M : Maniaque	D	D
Nombre d'épisodes dépressifs avant l'épisode étudié	4	Inconnu (dysthymie chronique)
Nombre d'épisodes maniaques avant l'épisode étudié	0	
Nombre d'épisodes mixtes avant l'épisode étudié	1	
Nombre de tentatives de suicide vie-entière	1	5
Nombre d'hospitalisations avant l'épisode étudié	4	(+) 3
Nombre d'antidépresseurs avant l'épisode étudié	4	9
Nombre de thymorégulateurs avant l'épisode étudié	3	4

Traitements par ECT avant l'épisode étudié (oui/non)	non	Non
Comorbidités psychiatriques	- Trouble anxieux complexe	- Trouble de personnalité
Comorbidités somatiques notables		- Epilepsie temporale - Fibromyalgie
De l'épisode étudié à T0 = Av T0 = pré-VNS		
Durée de l'épisode étudié jusqu'à T0 (mois)	24	(+) 28
Date de début de récolte des données avant T0 = période étudiée avant T0 (mois)	-24	-24
Nature de l'épisode dépressif initial étudié: - IL : intensité légère - IM : intensité moyenne - IS : intensité sévère - M : mélancolique - P : psychotique (d'autre thématique que mélancolique) - C : catatonique - Mi : mixte	- IS - Mi	- IS
Nombre d'antidépresseurs sur la période étudiée avant T0	2	5

Nombre de thymorégulateurs sur la période étudiée avant T0	5	2
Nombre de lignes thérapeutiques sur la période étudiée avant T0	6	4
Après T0 = post-VNS		
Date de fin de récolte des données après T0 = période étudiée après T0 (mois)	13	12
Nombre d'antidépresseurs après T0 (différents d'avant T0)	0	0
Nombre de thymorégulateurs après T0 (différents d'avant T0)	0	0
Nombre de lignes thérapeutiques après T0 (différentes d'avant T0)	1	2
Nombre de traitements sur la dernière ligne thérapeutique connue	3	2

En plus des détails reportés par patient et en moyenne pour le groupe VNS+ECT dans ces deux tableaux, le texte suivant propose de donner un aperçu global des caractéristiques importantes des 6 patients traités par VNS précédant l'allumage, permettant notamment de constater le degré de sévérité de leur pathologie en pré-VNS.

D'après ce tableau, sur les 6 patients implantés, 2 sont des femmes et 4 des hommes. La moyenne d'âge est de 40 ans (34 – 70).

4 patients sont dépressifs bipolaires, 3 types I dont l'1 à cycle rapide, 1 type II. L'un des patients bipolaires de type I est l'un des 2 patients traités par VNS seule et il présente un trouble anxieux comorbide. Le patient bipolaire de type II a un trouble d'utilisation de l'alcool associé. Les 2 patientes (femmes) souffrent d'un trouble dépressif récurrent. Celle traitée par VNS+ECT est suivie dans le cadre d'un TOC sévère, et celle traitée par VNS seule d'un trouble de personnalité.

Deux des patients bipolaires traités par VNS+ECT, C et E, sont appareillés pour un trouble d'apnées du sommeil (notamment important dans le cadre des ECT). En autre antécédent somatique notable à retentissement psychiatrique éventuel on note chez le patient F une démence probable de type maladie d'Alzheimer. Chez la patiente B on met en évidence une épilepsie temporale (justifiant le traitement au long cours par carbamazépine) et une fibromyalgie (la majoration des douleurs impactant la symptomatologie dépressive).

La moyenne de l'âge lors du 1^{er} épisode était de 32.7 ans (18 – 58) / parmi les patients VNS+ECT 36.5 ans (le patient A souffre d'un trouble bipolaire à cycle rapide de début tardif, 58 ans). Cet épisode était pour les 6 patients de nature dépressive.

Le nombre moyen d'épisodes dépressifs avant l'épisode étudié est de 4 (3 – 6) en faisant la moyenne des patients D, E, F et A, car le patient C présente un trouble bipolaire à cycles rapides avec initialement l'alternance mensuelle entre des épisodes des 2 polarités et non quantifiables, et la patiente B souffre d'une dysthymie chronique avec un premier épisode dépressif caractérisé diagnostiqué comme tel à l'âge de 30 ans, mais un « mal-être » qu'elle rapporte depuis l'âge de 11 ans.

Le nombre d'hospitalisations pour épisodes thymiques précédemment à l'épisode étudié était de 3.5 (0 – 10).

3 patients dévoilent des antécédents de tentative de suicide (respectivement 1, 2, et 5 en vie-entière).

Parmi les 4 patients VNS+ECT, l'un d'entre eux avait déjà été pris en charge par cures d'ECT avant la période étudiée, le patient F. C'est ce même patient pour lequel les ECT réalisées lors de la période étudiée ont été arrêtées car finalement dites inefficaces.

La durée moyenne entre le début de l'épisode dépressif étudié diagnostiqué comme tel et T0 (en tout, c'est-à-dire au-delà de la période de début de relevé des données à (-) 24 mois maximum) est estimée à 25.3 mois (17 – 28).

La nature de l'épisode dépressif étudié pour les 4 patients traités par VNS+ECT était mélancolique. Pour le patient A, il s'agissait d'un épisode dépressif avec caractéristiques mixtes, pour la patiente B d'un épisode dépressif d'intensité sévère.

Le nombre moyen d'antidépresseurs prescrits pendant la période étudiée avant T0 était de 3.3 (1 – 5) ; le nombre moyen de thymorégulateurs de 3.4 (2 – 5) ; le nombre moyen de lignes thérapeutiques bien conduites inefficaces de 6 (4 – 9).

L'allumage du stimulateur pour les patients VNS+ECT a été effectué alors que tous étaient en phase d'ECT de maintenance. 3 sur les 4 manifestaient des troubles cognitifs invalidants liés aux ECT.

Une fois ces caractéristiques cliniques et relatives au report des données transcrites, nous pouvons exposer les réponses que nous proposons dans cette étude aux questions soulevées en introduction.

Chapitre 2 : Efficacité de la VNS

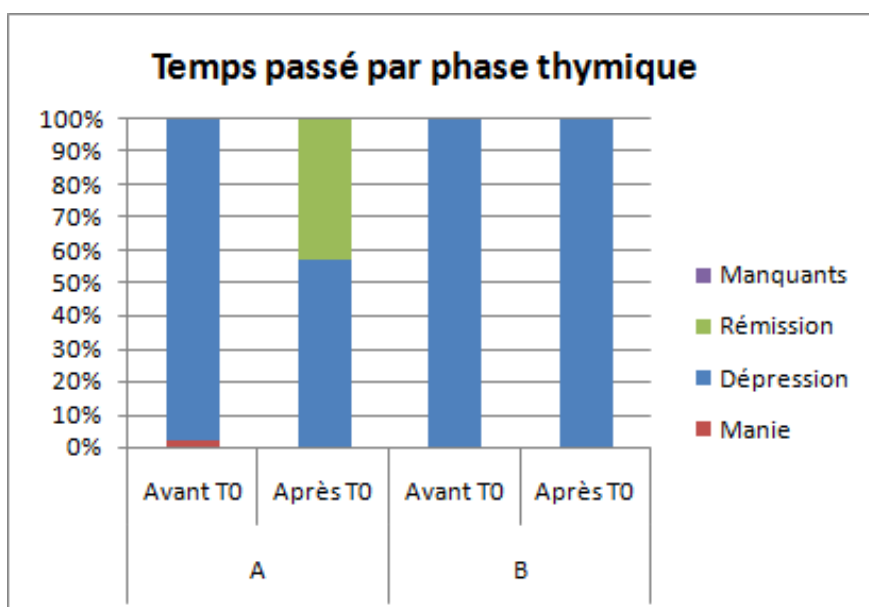
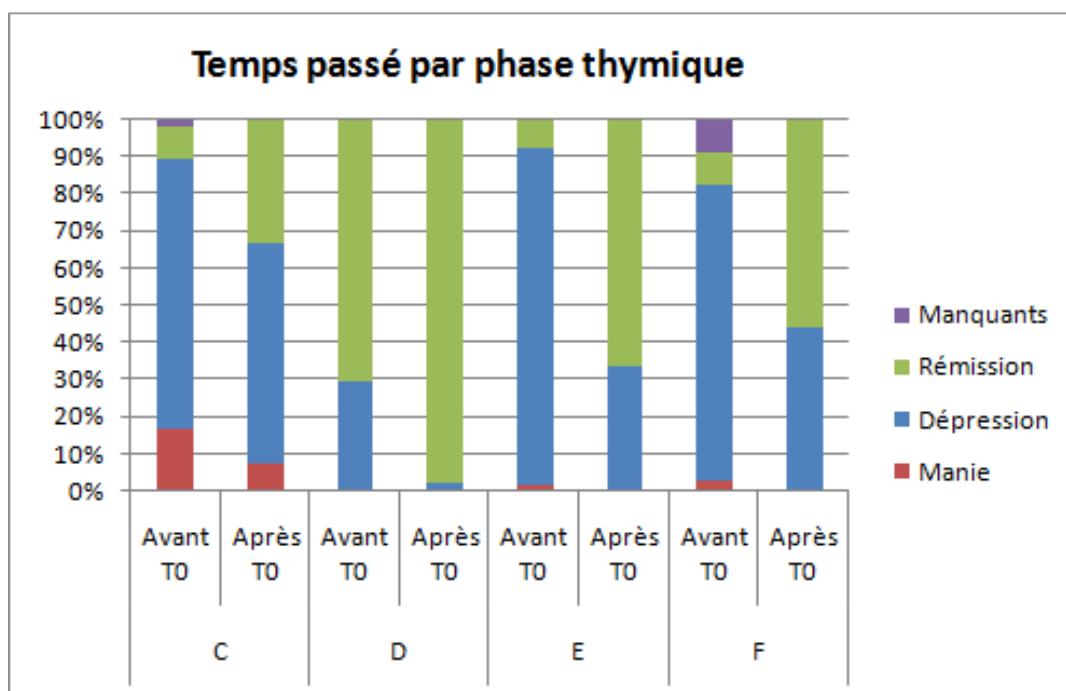
Pour évaluer l'efficacité de la VNS, nous nous sommes d'abord intéressés à l'évolution de la pathologie des patients sur le plan de la symptomatologie thymique sur la période étudiée, entre l'avant- et l'après-VNS.

2.1 Symptomatologie thymique

2.1.2 Evolution du temps passé par phase thymique

En premier lieu, nous avons souhaité comparer la proportion de temps passé dans chaque phase thymique, entre avant et après T0 : dépression, manie, rémission ; c'est-à-dire évaluer l'évolution de l'état thymique des patients successive de la mise en place de la VNS. Le diagnostic a été reporté semaine après semaine sur toute la période de l'étude. Les diagnostics de dépression et de manie (regroupant les épisodes d'hypomanie, de manie et mixtes) ont été transcrits à la fois grâce aux cotations de diagnostics intitulés comme tels dans les dossiers, et à une cotation conforme à l'échelle de la CIM-10 au regard des descriptions

sur le plan clinique et thérapeutique. La rémission a été définie comme un état thymique ne remplissant pas ou plus les critères pour établir un diagnostic de décompensation thymique.



Sur ces diagrammes, on repère facilement qu'hormis pour la patiente B (pour laquelle nous avons mentionné dans la vignette clinique qu'elle avait connu une période d'amélioration en post-VNS mais en demeurant dépressive), la proportion de temps passé en dépression se réduit en post-VNS.

Pour A de 98,08% à 57,14%, soit de 40,9%, soit d'un facteur 1,7

Pour C de 72,40% à 59,20%, soit de 13,2%, soit d'un facteur 1,2

Pour D de 29,70% à 2,10%, soit de 27,6%, soit d'un facteur 14,1

Pour E de 90,50% à 33,90%, soit de 56,6%, soit d'un facteur 2,7

Pour F de 80,00% à 49,90%, soit de 30,1%, soit d'un facteur 1,8

B reste à 100% en pré- et post-VNS

Et cette réduction de temps passé en dépression, correspond à l'augmentation de la proportion de temps passé en rémission.

Cela revient à une moyenne sur les 6 patients d'un passage de 78,4% de temps passé en dépression en pré-VNS, à 44,7% en post-VNS, soit à une réduction de 33,7% (13,2 % - 56,6 %) et d'un facteur 1,8 (1,2 – 14,1) du temps passé en dépression après l'allumage de la VNS.

Pour les 4 patients VNS+ECT, la réduction moyenne était de 33,4% (13,2 % - 56,6%) et d'un facteur 2 (1,2 – 14,1).

Aussi, en ce qui concerne les patients dépressifs bipolaires (au nombre de 4) ayant passé un certain temps en manie en pré-VNS, pour trois d'entre eux ce diagnostic n'est plus retrouvé en post-VNS. Chez le patient C (bipolaire à cycle rapide ayant en début de sa maladie alterné des phases dépressives et maniaques de façon mensuelle), cette période se réduit de 17,10% à 7,50% soit d'un facteur 2,3.

En deuxième lieu, nous avons approfondi la question qui concerne le temps passé en dépression, en comparant la proportion de temps passé dans chaque niveau d'intensité de dépression, entre avant et après T0 ; ceci pour évaluer l'évolution de l'intensité de la dépression après la mise en place de la VNS.

2.1.2 Evolution du temps passé par palier de dépression

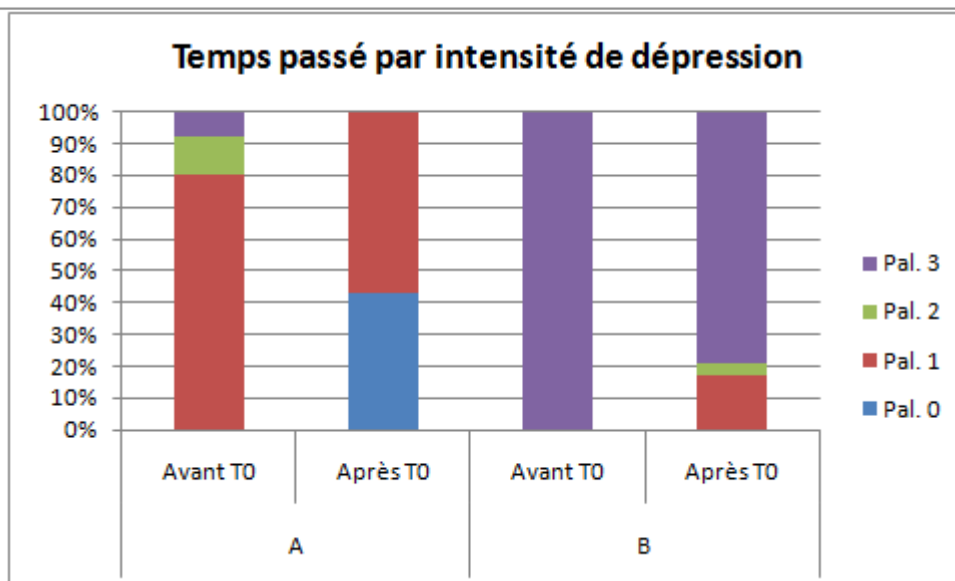
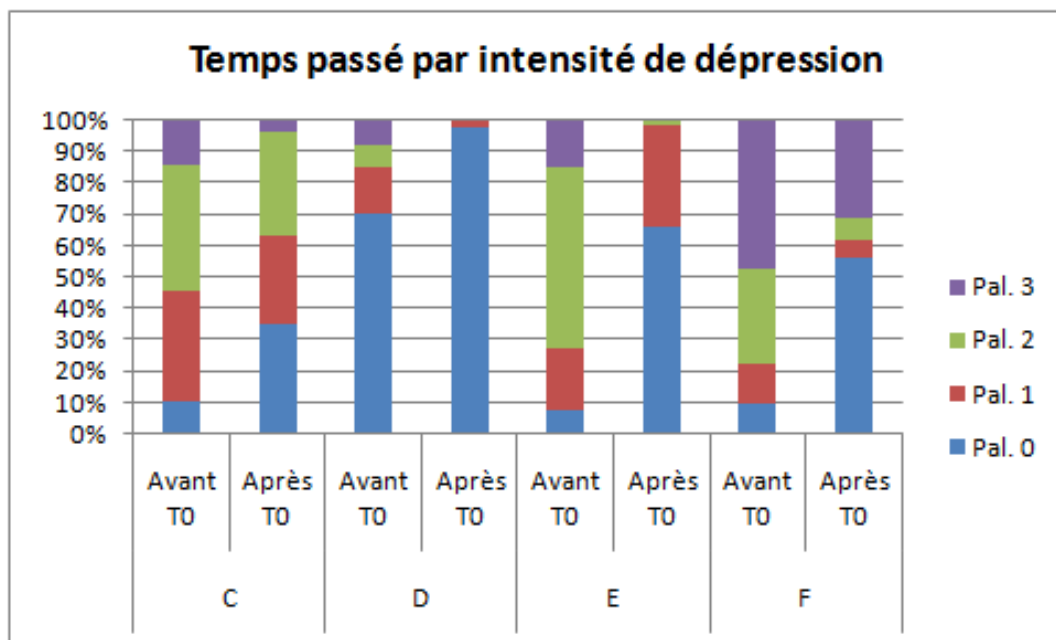
L'intensité des épisodes dépressifs a été cotée de 1 à 3, semaine après semaine sur toute la période de l'étude, de la manière suivante :

Pour la dépression: palier « 1 » = dépression d'intensité légère, « 2 » = dépression d'intensité moyenne, « 3 » = dépression d'intensité sévère. Ces paliers correspondent à la cotation du diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (d'intensité légère, moyenne ou sévère)

sur l'échelle de la CIM-10, sans ici tenir compte du délai de deux semaines car l'évaluation de la symptomatologie se cote semaine après semaine.

Le palier « 0 » quant à lui correspond à un état thymique ne remplissant pas ou plus les critères pour établir un diagnostic de dépression.

En ce qui concerne l'intensité des épisodes, le degré de certitude a été déterminé pour chaque cotation, de 0 à 10. 0 = aucune confiance dans la cotation de l'épisode (description sémiologique trop pauvre dans le dossier, descriptions contradictoires pour une même date) ; 10 = certitude vis-à-vis de cette cotation (qualificatif de l'intensité de l'épisode distinctement reporté à la date correspondante, descriptif et nombre de symptômes rapportés dans le dossier permettant la cotation précise de l'épisode sur la CIM-10). L'intégration du degré de certitude a permis de pondérer la cotation pour obtenir des résultats plus robustes.



Sur ces diagrammes, on repère facilement que pour faire suite à la question précédente, non seulement la proportion de temps passé en dépression en post-VNS a donc diminué, mais aussi que lors des temps passés en dépression en eux-mêmes, l'intensité de la dépression diminue en post-VNS.

Au-delà des périodes lors desquelles les patients ne remplissent plus les critères diagnostiques de dépression qui ont largement augmenté en post-VNS (sauf pour la patiente B), par exemple pour les patients A et D, on ne retrouve plus de temps passé en dépression sévère ni moyenne après T0. Le temps passé en dépression en post-VNS chez le patient E est majoritairement d'intensité légère, alors qu'il était majoritairement d'intensité moyenne, voire sévère en pré-VNS. Pour la patiente B, on détecte des temps passés en dépression d'intensité légère et moyenne en post-VNS, alors que la période pré-VNS n'était caractérisée que de dépression sévère.

Ici nous pouvons choisir de préciser les tables correspondant à ces diagrammes pour avoir le choix de prendre connaissance des pourcentages plus en détails.

	VNS + ECT							
	C		D		E		F	
	Avant T0	Après T0	Avant T0	Après T0	Avant T0	Après T0	Avant T0	Après T0
Pal. 0	10,60%	35,20%	70,30%	97,90%	7,80%	66,10%	9,70%	56,10%
Pal. 1	35,30%	28,30%	14,90%	2,10%	19,40%	32,20%	12,90%	5,70%
Pal. 2	40,00%	32,70%	6,80%	0,00%	58,30%	1,70%	30,10%	7,00%
Pal. 3	14,10%	3,80%	8,10%	0,00%	14,60%	0,00%	47,30%	31,30%

	VNS			
	A		B	
	Avant T0	Après T0	Avant T0	Après T0
Pal. 0	0,00%	42,90%	0,00%	0,00%
Pal. 1	80,40%	57,10%	0,00%	17,00%
Pal. 2	11,80%	0,00%	0,00%	3,80%
Pal. 3	7,80%	0,00%	100,00%	79,20%

Ensuite, au-delà de la comparaison des proportions totales de temps passées en dépression en pré- versus post-VNS, nous nous sommes interrogés sur la manière dont se découpaient ces proportions, à savoir sur l'évolution du nombre d'épisodes dépressifs et sur l'évolution de la durée des épisodes dépressifs.

Dans cette sous-partie, les épisodes dépressifs n'ont été comptés comme tels que lorsque la symptomatologie remplissait les critères pendant au moins deux semaines.

2.1.3 Evolution du nombre d'épisodes dépressifs

Les chiffres reportés correspondent au nombre d'épisodes sur le nombre de semaines, avant T0 et après T0. Exemple : pour le patient C : av T0 : « 9 / 105 » équivaut à 9 épisodes dépressifs sur 105 semaines.

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	9 / 105	20 / 175
D	4 / 74	0 / 48
E	3 / 105	1 / 60
F	4 / 96	1 / 203

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	2 / 105	1 / 56
B	1 / 105	1 / 53

En ce qui concerne les patients VNS+ECT, on remarque que pour 3 d'entre eux, le nombre d'épisodes dépressifs s'est réduit en post-VNS de façon importante par rapport à la période pré-VNS, de 3 - 4 à 0 - 1. *La patiente D n'était plus éligible au diagnostic d'épisode dépressif caractérisé après T0.*

En revanche pour le patient C, le nombre d'épisodes dépressifs en post-VNS a augmenté : de 9 à 20 en chiffres bruts dans le tableau ; si le nombre d'épisodes au prorata du nombre de semaines n'avait pas évolué entre avant et après T0, les chiffres auraient été de 9 et 15. L'augmentation correspond ici à un facteur 1,3.

Chez le patient A, le nombre d'épisodes s'est réduit de 2 à 1.

Pour la patiente B, le temps passé en dépression passé avant T0 se poursuit après T0.

2.1.4 Evolution de la durée des épisodes dépressifs

Dans les tables ci-dessous on rapporte la durée moyenne en semaines des épisodes dépressifs en pré- et post-allumage de la VNS.

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	8,4	5
D	5,3	0
E	31,6	21
F	21	102

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	52	33
B	105	53

Ainsi, on constate que pour le patient C, plus haut on mentionnait que le nombre d'épisodes dépressifs avait augmenté en post-VNS (d'un facteur 1,3), cependant la durée moyenne des épisodes s'est davantage réduite que le nombre d'épisodes a augmenté (d'un facteur 1,7).

En ce qui concerne les patients E et A, tant le nombre d'épisodes dépressifs que la durée moyenne des épisodes dépressifs se sont réduits en post-VNS.

Le patient F en post-VNS a présenté un long épisode dépressif en post-VNS, plutôt que 4 d'une durée moyenne plus courte en pré-VNS.

Chez la patiente B, l'épisode dépressif est toujours en cours à la fin de la récolte des données.

Nous avons souhaité répondre à ces deux mêmes questions au sujet de la répartition des épisodes au sein de la proportion totale de temps passé en manie.

2.1.5 Evolution du nombre d'épisodes maniaques

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	6 / 105	4 / 175
E	1 / 105	0 / 60
F	1 / 96	0 / 203

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	1 / 105	0 / 56

2.1.6 Evolution de la durée des épisodes maniaques

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	6 / 105	4 / 175
E	1 / 105	0 / 60
F	1 / 96	0 / 203

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	1 / 105	0 / 56

Le patient C est le seul à présenter des épisodes maniaques en post-VNS. Autant le nombre d'épisodes maniaques qu'il traverse que leur durée moyenne se réduit.

En ce qui concerne le nombre d'épisodes maniaques : de 6 à 4 en chiffres bruts dans le tableau ; si le nombre d'épisodes au prorata du nombre de semaines n'avait pas évolué entre avant et après T0, les chiffres auraient été de 6 et 10. La réduction correspond à un facteur 2,5.

En ce qui concerne la durée moyenne des épisodes maniaques, elle s'est réduite d'un facteur 1,2.

Puisque nous avons pu conclure que le temps passé en dépression se réduisait après T0, nous avons souhaité évaluer plus précisément la dynamique de cette réduction. Pour cela nous avons pointé les proportions de temps passées en dépression sur des périodes plus précises en post-VNS, afin de voir si tant le délai d'apparition de l'efficacité de la VNS, qu'un accroissement de la réduction du temps passé en dépression et donc un accroissement de l'efficacité de la VNS au cours du temps (comme le suggère la littérature) pouvaient transparaître. Ces périodes sont en cohérence avec celles citées dans la revue de la littérature.

2.1.7 Evolution du temps passé en dépression par périodes

Ici, le report des données en pourcentage correspond au relevé semaine après semaine d'une intensité de dépression cotée par un palier entre 1 et 3 sur les périodes étudiées.

Les cases bleues correspondent aux périodes pour lesquelles la moyenne n'était plus calculable car la récolte des données disponibles pour certains des patients VNS+ECT s'était arrêtée avant.

VNS + ECT							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	72,40%	80,00%	60,00%	50,00%	64,20%	54,70%	59,10%
D	29,70%	0,00%	0,00%	7,10%	0,00%	NA	NA
E	90,50%	100%	100%	57,10%	0,00%	0,00%	NA
F	80,00%	100%	100%	100%	100%	100%	7,50%
Moyenne	68,15%	70,00%	65,00%	53,55%	41,05%		
Sd	23,11%	41,23%	40,93%	32,94%	42,96%		

	Dernière période de relevé	Temps passé en dépression
C	24 – 40 mois	59,20%
D	9 – 11 mois	0,00%
E	12 – 14 mois	0,00%
F	24 – 46 mois	0,00%

VNS							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
A	98,08%	100%	100%	100%	42,86%	0,00%	NA
B	100%	100%	100%	100%	100%	100%	NA

En moyenne pour les patients VNS+ECT, on commence à observer une diminution du temps passé en dépression et donc une efficacité de la VNS pendant la période de 1 à 3 mois post-allumage.

Aussi, au-delà d'un mois, sur la période allant jusqu'à (+) 9 mois où l'on peut calculer cette moyenne puisqu'encore tous les patients sont suivis, on observe à la fois une poursuite

de cette réduction de temps passé en dépression au cours du temps, mais aussi un accroissement de l'intensité (une augmentation du facteur) de cette réduction avec le temps : la réduction est d'un facteur 1,08 sur la période 1 – 3 mois ; d'un facteur 1,21 sur la période 3 – 6 mois ; et d'un facteur 1,3 sur la période 6 – 9 mois. En comparant la période pré-VNS et la période 6 – 9 mois, la réduction du temps passé en dépression est de 27%.

2 patients sur 6 témoignent d'une efficacité de la VNS traduite par une réduction du temps passé en dépression dans la période entre 1 et 3 mois.

4 patients sur 6 témoignent d'une efficacité de la VNS entre le 6^{ème} et le 9^{ème} mois post-allumage, et cette efficacité se maintient dans le temps par rapport à la période pré-VNS jusqu'à la fin du suivi. Pour le patient F, l'efficacité apparaît de façon plus tardive, lors de la période 12 – 24 mois, mais se maintient également une fois repérée.

Ensuite, au-delà du temps passé en dépression, nous avons souhaité pouvoir comparer l'évolution de l'intensité moyenne de la dépression :

- (1) en pré- / post-VNS
- (2) lors des mêmes périodes plus précises (post-VNS) que celles apparues ci-dessus
- (3) sur la dynamique sur toute la période de l'étude d'un point de vue graphique par patient et en moyenne sur la période de suivi commune pour les 4 patients VNS+ECT.

2.1.8 Evolution de l'intensité de la dépression

(1)

Ici, les chiffres correspondent à la moyenne des relevés d'intensité de dépression semaine après semaine sur les périodes avant et après T0 pour chacun des patients.

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	1,28	0,97
D	0,53	0,02
E	1,76	0,38
F	2,08	1,30
Moyenne	1,41	0,67
Sd	0,58	0,50

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	1,25	0,57
B	3,00	2,62

L'intensité moyenne de la dépression après la mise en route de la VNS se réduit chez tous les patients.

On observe au niveau de la moyenne des 4 patients VNS+ECT, que l'intensité de la dépression passe de 1,41 en pré- à 0,67 en post-VNS, c'est-à-dire qu'elle se réduit d'un facteur 2,1 (de plus de la moitié) ou d'environ 1 palier.

Pour 4 patients sur 6 (hormis F et B), le palier moyen de dépression après T0 est inférieur à 1, signifiant que sur cette période globale ils ne seraient plus qualifiables de dépressifs. 3 sur 4 présentaient un palier supérieur à 1 en pré-VNS.

(2)

VNS + ECT							
	Début T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	1,28	2,20	1,00	0,93	1,07	1,50	0,83
D	0,53	0,00	0,00	0,07	0,00	NA	NA
E	1,76	1,40	1,00	0,57	0,00	0,00	NA
F	2,08	3,00	3,00	3,00	2,29	2,64	2,30
Moyenne	1,41	1,65	1,25	1,14	0,84		
Sd	0,58	1,11	1,09	1,12	0,94		

	Dernière période de relevé	
C	24 – 40 mois	0,84
D	9 – 11 mois	0,00
E	12 – 14 mois	0,00
F	24 – 46 mois	0,00

VNS							
	Début T0	T0 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
A	1,25	1,00	1,00	1,00	0,43	0,00	NA
B	3,00	3,00	3,00	1,64	2,79	3,00	NA

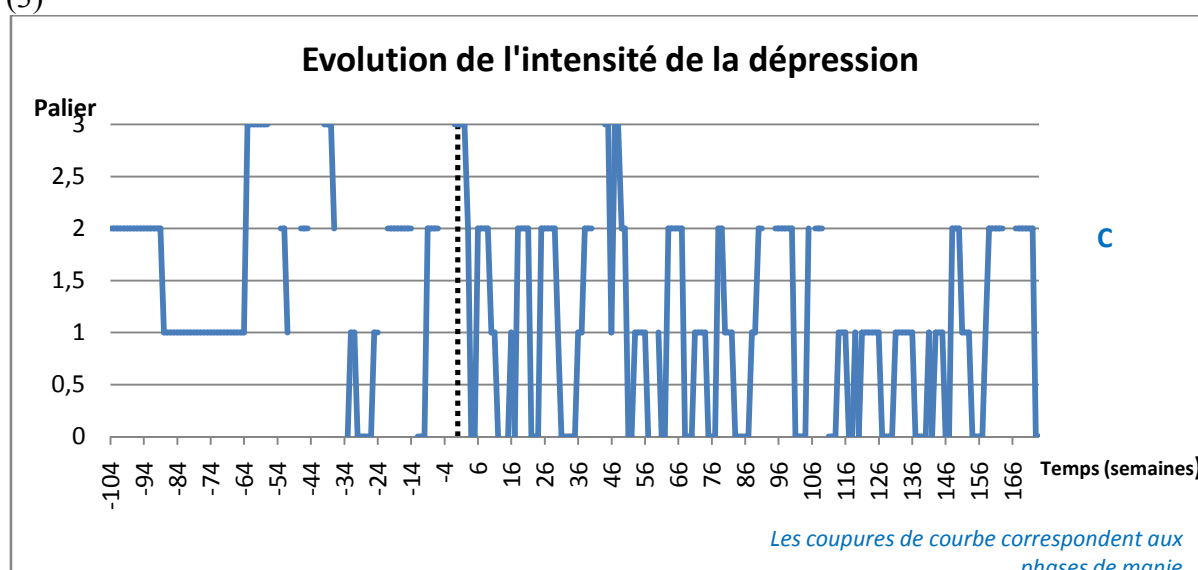
Ici également, en ce qui concerne la moyenne des patients VNS+ECT, la traduction de l'efficacité de la VNS par une réduction de l'intensité de la dépression en post-VNS, apparaît dans la période entre 1 et 3 mois post-mise en marche de la VNS. Le bénéfice s'accroît avec le temps avec une poursuite de réduction de l'intensité de la dépression au cours du temps. Aussi, cette réduction est la plus importante dans la période 6 – 9 mois (facteur 1,36), et c'est également à cette période-là que la moyenne passe à un palier inférieur à 1.

Pour 4 patients sur 6, l'intensité de la dépression diminue graduellement à mesure de ces différentes périodes, jusqu'à atteindre 0,00.

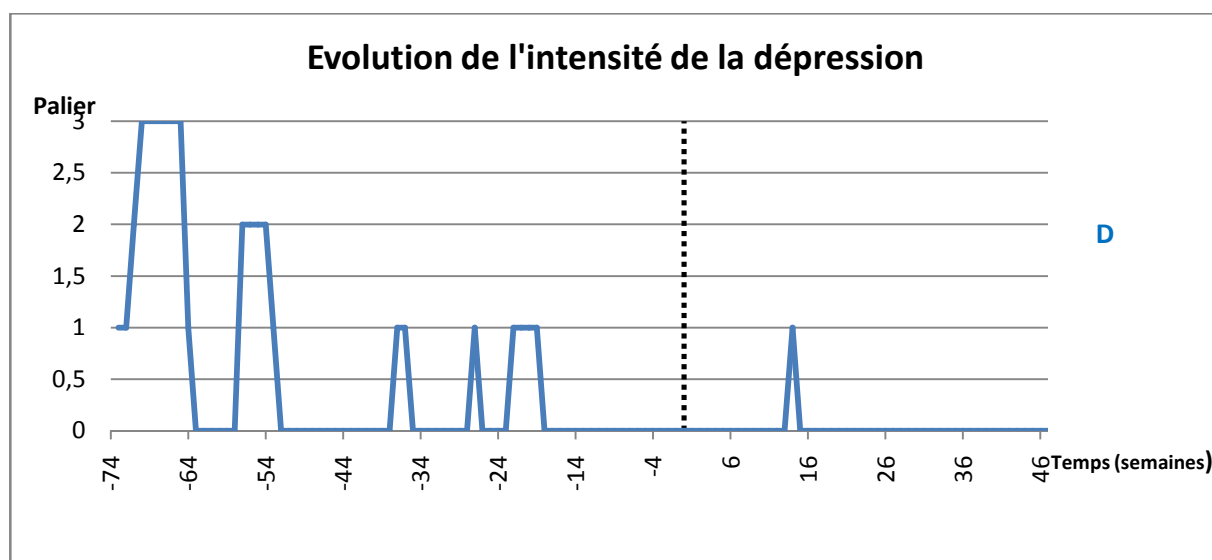
Chez la patiente B, l'intensité de la dépression se réduit presque de moitié (passant de sévère à -légère à moyenne-) pendant la période 3 – 6 mois, puis regagne une intensité sévère après 9 mois.

Pour le patient C, l'intensité fluctue selon cette pathologie à cycles rapides, mais lors de 5 périodes sur 7 elle est inférieure à l'intensité pré-VNS, et lors de 3 périodes sur 7 elle est inférieure à 1. Aussi, sur la période de 12 à 40 mois (fin du suivi), on remarque que cette intensité est inférieure à 1, et remarquablement stable : 0,83 de 12 à 24 mois et 0,84 de 24 à 40 mois.

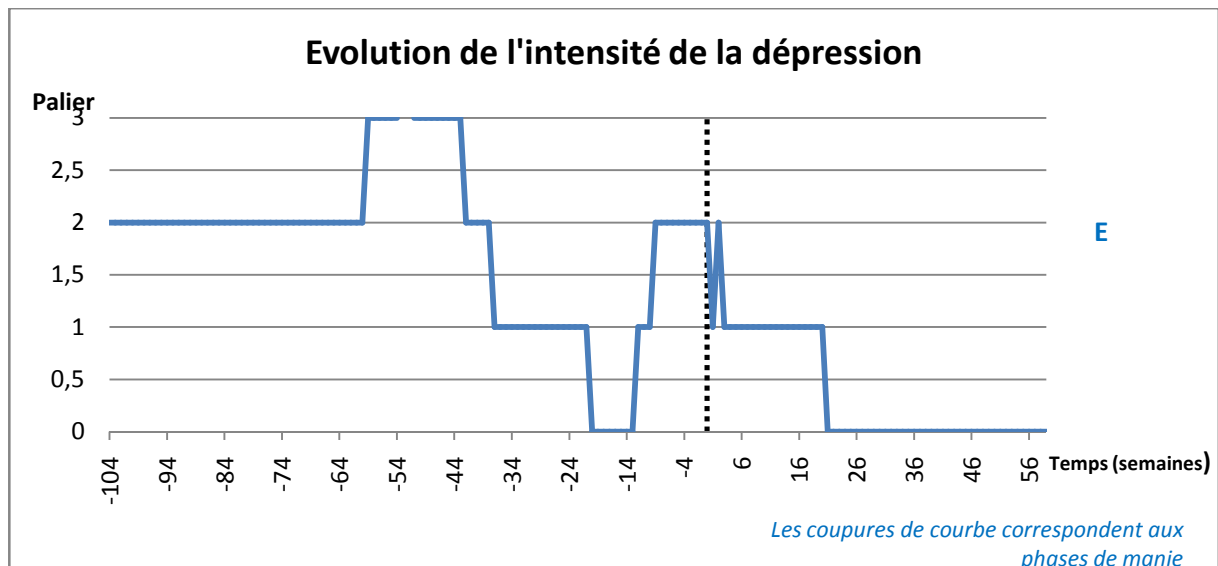
(3)



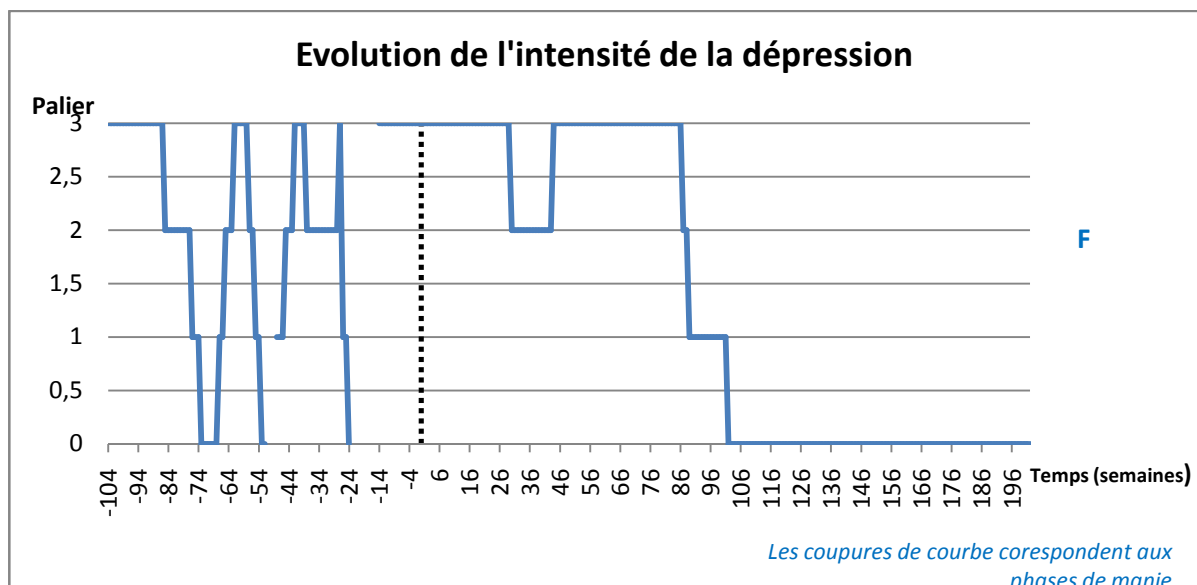
Sur ce graphique, on observe qu'au-delà de (+) 50 semaines (environ 12 mois), les épisodes dépressifs du patient C ne dépassent plus l'intensité moyenne. Au-delà de (+) 110 semaines (environ 24 mois), on observe une période de plus de 8 mois pendant laquelle lorsqu'une phase dépressive est présente, elle ne dépasse pas l'intensité légère. De façon concomitante, on relève que la durée des cycles devient plus harmonieuse. Après la 146^{ème} semaine, des épisodes d'intensité moyenne surviennent de nouveau. On précise que cela correspond exactement à la période de confinement, qui chez Monsieur C comme chez de nombreuses personnes a entraîné un stress supplémentaire, et a aussi correspondu à un arrêt des ECT de maintenance.



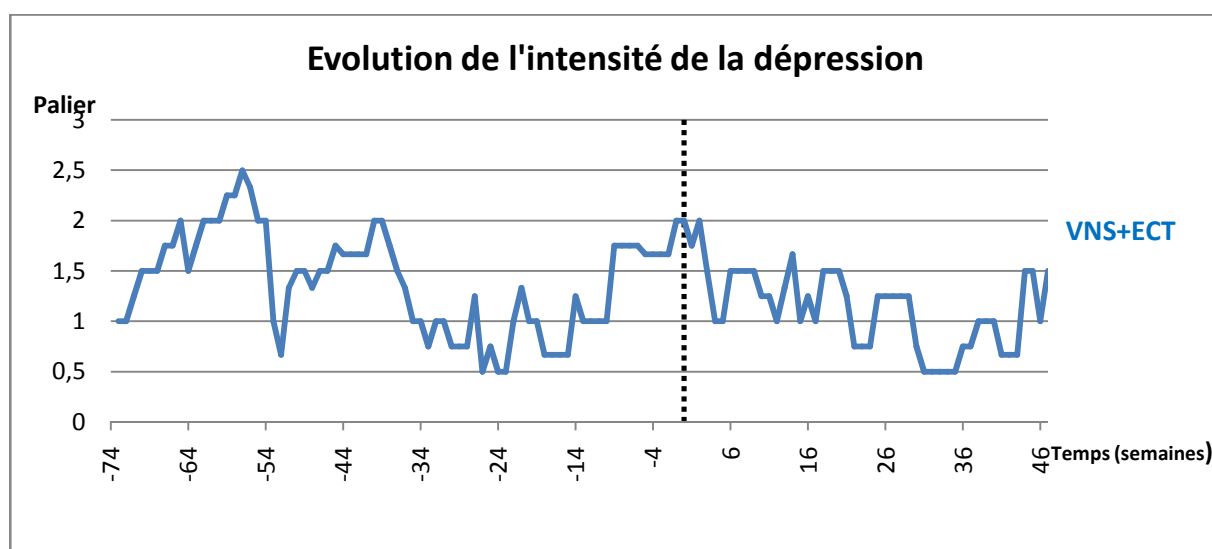
Chez la patiente D on observe après la première cure de traitement par ECT qui avait permis d'atteindre la rémission, une rechute qui a indiqué la réalisation d'ECT d'entretien, avec ensuite quelques recrudescences de symptomatologie dépressive pouvant durer jusqu'à 3 semaines. Un plateau asymptomatique est ensuite atteint, 9 mois après le début des ECT d'entretien. En dehors d'un relevé de symptomatologie dépressive légère en post-VNS d'une semaine d'une semaine, concomitante d'un conflit avec sa mère, la rémission se maintient.



Après une amélioration rapide de sa symptomatologie suite au début de la prise en charge par ECT, le patient E atteint un plateau d'intensité légère puis des symptômes résiduels persistent sans qu'il ne remplisse les critères de dépression, malgré la mise en place d'un traitement par pramipexole, puis lamotrigine, et l'intégration d'un hôpital de jour. Lors d'un espacement des séances d'ECT à 6 semaines pour la 1^{ère} fois, il présente une rechute jusqu'à un seuil de dépression d'intensité modérée, nécessitant par deux fois le rapprochement des séances. Après T0 de façon graduelle l'intensité dépressive diminue, jusqu'à atteindre la rémission entre 4 et 5 mois post-mise en route de la stimulation.

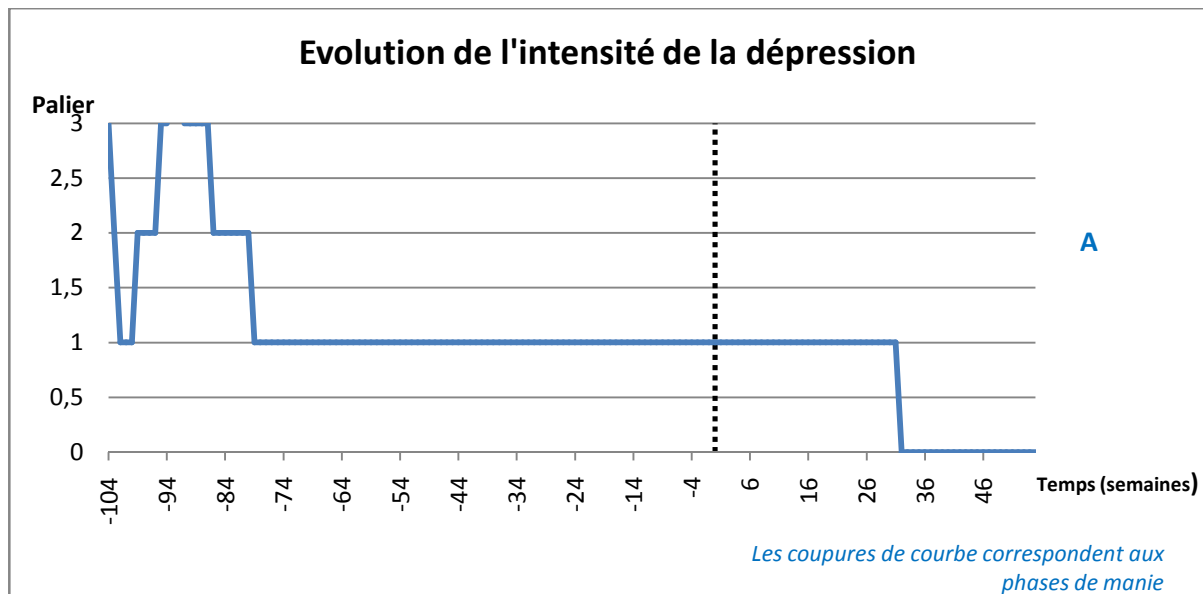


Le patient F présente une instabilité avec une alternance de phases dépressives et maniaques en pré-VNS (l'intensité dépressive était telle que chez ce patient bipolaire, un traitement par ISRS avait été introduit aboutissant à des virages à la goutte de traitement près). Après T0 il a présenté une longue période d'intensité dépressive sévère constante, en dehors d'une amélioration vers une intensité modérée pendant 3 mois à 8 mois de l'allumage de la VNS et à 1 mois d'un nouvel essai d'association médicamenteuse ayant signé une efficacité (modérée) pendant environ 3 mois. Cette dépression sévère persistant questionnait l'efficacité de la VNS étant donné les délais plus fréquemment rapportés dans la littérature (inférieurs à 12 mois post-VNS), jusqu'à une amélioration à partir du 20^{ème} mois pour atteindre la rémission à 24 mois, maintenue depuis.

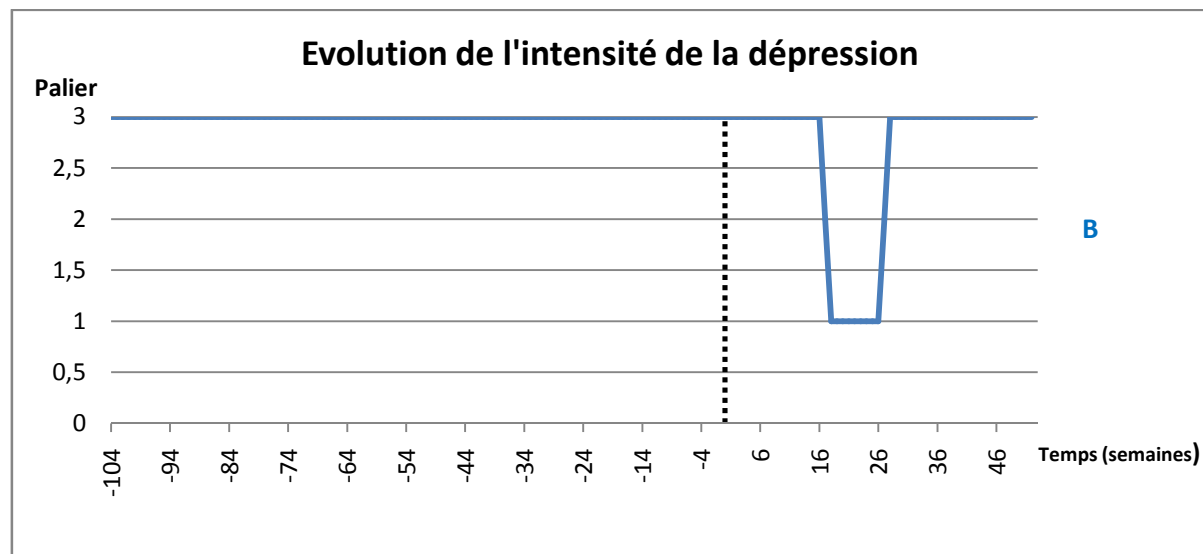


En ce qui concerne la représentation graphique de la moyenne de l'évolution de l'intensité de la dépression dans le groupe des 4 patients VNS+ECT sur la période de suivi commune alignée sur T0 (de - 74 à + 47 semaines), on observe sur la période avant T0 une diminution de l'intensité avec une réaggravation, définissant notamment des cas de rechute à l'espacement des séances d'ECT, augmentant vers T0, période où l'indication de VNS devait être posée.

Après T0 on observe une diminution graduelle globale de l'intensité de la dépression, d'un palier moyen vers un palier 0,5 (< 1), avec une ré-augmentation vers 40 semaines surtout due à la période de réaggravation sus-explicitée chez le patient F de la symptomatologie dépressive qui débutait alors.



Il est net qu'après un épisode mixte aigu et la stagnation d'un état dépressif d'intensité légère pendant plus de 2 ans, le patient A atteint la rémission à environ 7 mois du démarrage de la VNS, soutenue jusqu'à la fin de l'étude.



La patiente B connaît une période significative d'amélioration d'une durée de 2,5 mois à 4 mois de l'allumage de la VNS, avant une réaggravation vers un seuil d'intensité sévère comme exclusivement en pré-VNS. On note ici qu'il ne s'agissait pas d'une période de changement de traitement médicamenteux.

Pour évaluer l'efficacité de la VNS, nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution de la pathologie en matière de réponse au traitement et de rémission, entre l'avant- et l'après-VNS.

2.2 Réponse et rémission

2.2.1 Evolution de la réponse

Les temps de réponse ont été définis par les temps passés entre le passage d'un palier de dépression à un palier inférieur (de 3 à 2 ou de 2 à 1 ou de 3 à 1), jusqu'à un (re-)passage à un palier plus élevé. Nous n'avons considéré les périodes de réponse comme telles que lorsqu'elles comprenaient au moins deux semaines.

Ici également, nous exposons d'abord la comparaison des proportions de temps passées avec le statut de répondeur entre avant et après T0.

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	31,42%	36,00%
D	72,97%	100%
E	28,57%	95,00%
F	39,58%	64,36%
Moyenne	43,14%	73,84%
Sd	17,69%	25,76%

Grâce à cette table, nous observons que le temps passé avec le statut de répondeur est plus important après la mise en place de la VNS chez tous les patients VNS+ECT. La proportion a augmentée de 30,7% (4,56% - 66,43%). Elle a été en moyenne multipliée par 1,7 (1,2 – 3,3) entre avant et après T0.

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	26,67%	100%
B	0,00%	18,87%

Cette proportion a également augmenté après T0 chez les patients VNS seule. Pour le patient A, elle a augmenté de 73,33% et a été multipliée par 3,8. Pour la patiente B, elle a est passée de 0,00% à 18,87%.

Ici également, nous avons voulu savoir comment se découpaient ces proportions de temps, en termes de nombre de périodes de réponse, et de durée moyenne de ces périodes.

2.2.2 Evolution du nombre de périodes de réponse

Nous reportons ce nombre de périodes sur le nombre de semaines (. / .).

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	3 / 105 sem	17 / 175 sem
D	4 / 74 sem	1 / 48 sem
E	1 / 105 sem	1 / 60 sem
F	4 / 96 sem	2 / 202 sem

Le nombre de périodes de réponse diminue après T0 chez 2 patients sur 4, D et F. Chez le patient E, le nombre est de 1 pour les deux périodes. Pour les patients D et E, le temps passé en réponse en post-VNS a correspondu à une seule période. Cela peut signifier que la pathologie se stabilise chez ces patients après T0 avec une efficacité durable de la VNS.

Chez le patient C, le nombre de périodes de réponse après T0 augmente (au prorata de la pré-VNS, si le nombre de périodes de réponse n'augmentait pas, on obtiendrait 5 périodes de réponse). C'est-à-dire que le nombre de périodes de réponse, au prorata, a été multiplié par 3,4.

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	2 / 105 sem	1 / 56 sem
B	0 / 105 sem	1 / 53 sem

Chez le patient A, le nombre de périodes de réponse diminue également.

Chez la patiente B, on obtient une période de réponse après T0 alors qu'elle n'en avait connu aucune sur la période étudiée avant la VNS.

2.2.3 Evolution de la durée des périodes de réponse

Moyennes en semaines

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	11	3,71
D	13,5	48
E	30	57
F	9,5	65

A la fois le nombre de périodes de réponse s'est réduit en post-VNS, et à la fois la durée de ces périodes a augmenté, pour les patients D, E, et F (3/4). Cela va également dans le sens d'une stabilisation de la pathologie. Pour la patiente D, la période de réponse unique correspondait à l'ensemble de la période post-VNS, et pour le patient E à la majorité.

Pour le patient C en revanche, on souligne que la durée des périodes de réponse s'est davantage réduite (par un facteur 4,9) que le nombre de périodes de réponse n'a augmenté (3,7).

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	14	56
B	0	10

Pour le patient A, la période unique de réponse correspond à l'ensemble de la période de suivi post-VNS. Chez la patiente B, qui n'avait connu aucune période de réponse en pré-VNS, la durée de la période de réponse post-VNS est de 10 semaines.

Nous avons ensuite précisé l'évolution du temps de réponse en nous reportant à des périodes ciblées post-VNS.

2.2.4 Evolution de la réponse par périodes

VNS + ECT							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	31,42%	40,00%	50,00%	21,43%	42,86%	28,57%	37,74%
D	72,97%	100%	100%	100%	100%	NA	NA
E	28,57%	40,00%	100%	100%	100%	100%	NA
F	39,58%	0,00%	0,00%	0,00%	71,43%	35,71%	33,96%
Moyenne	43,14%	45,00%	62,50%	55,36%	78,57%		
Sd	17,69%	35,71%	41,46%	45,28%	23,69%		

	Dernière période de relevé	
C	24 – 40 mois	35,21%
D	9 – 11 mois	100%
E	12 – 14 mois	100%
F	24 – 53 mois	100%

L'augmentation de la proportion de temps passé en réponse apparaît chez tous les patients VNS+ECT sauf le patient F, avant 1 mois post-VNS. Chez le patient F lequel il faut attendre la période de 6 à 9 mois. A partir de la période de 6 à 9 mois post-allumage, on peut donc observer une augmentation de la proportion de temps passé en réponse par rapport à la pré-VNS chez tous les patients du groupe.

Chez les patients D et E, la réponse une fois obtenue avant 1 mois croît et se maintient. Chez le patient F, il en est de même à partir de la période de 12 à 24 mois. Lors de la période de 6 à 9 mois chez le patient F, une association médicamenteuse avait fait ses preuves pendant une durée limitée.

En moyenne sur ce groupe, le taux de réponse augmente et de façon accrue avec le temps sauf lors de la période de 3 à 6 mois où il diminue de 7,14% soit d'un facteur 1,13. Ceci paraît dû à la réduction du taux de réponse lors de cette période chez le patient C. Chez ce patient, le taux de réponse est supérieur à la période pré-VNS (3,79 % - 18,58%), hormis lors des périodes 3 – 6 mois et 9 – 12 mois. Sur les autres périodes, la proportion de temps passé en réponse en moyenne sur ce groupe augmente de facteurs respectivement égaux à 1,04, 1,33 et 1,42. Aussi, à la période de dernier relevé, avant 9 mois, le taux de réponse en

moyenne parmi ce groupe a augmenté de 35,4% et a été multiplié par 1,8 par rapport à la période pré-VNS.

VNS							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
A	26,67%	100%	100%	100%	100%	100%	NA
B	0,00%	0,00%	0,00%	71,43%	7,14%	0,00%	NA

Chez le patient A, la réponse apparaît avant 1 mois et se maintient. La patiente B passe plus de 2/3 du temps de la période 3 à 6 mois avec le statut de répondeur. Ici aussi, comme pour le groupe VNS+ECT, on a pu observer l'apparition d'une réponse pour l'ensemble de ce « groupe » formé par les deux patients VNS lors de la période de 6 à 9 mois post-allumage.

Au-delà de la réponse et selon les mêmes étapes, nous nous sommes intéressés à l'efficacité de la VNS en termes de rémission.

2.2.5 Evolution de la rémission

Les temps de rémission ont été définis par les temps passés entre le passage d'un palier de dépression au palier 0, jusqu'à un (re-)passage à un palier plus élevé. Nous n'avons considéré les périodes de rémission comme telles que lorsqu'elles comprenaient au moins deux semaines.

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	7,61%	28,57%
D	71,62%	100%
E	7,62%	65,00%
F	8,33%	50,00%

Moyenne	23,80%	60,89%
Sd	27,61%	26,03%

La proportion de temps passé en rémission augmente chez tous les patients du groupe, en moyenne de 37,1% (21,0% - 57,38%), soit d'un facteur 2,6 (3,8 - 8,5). Tous les patients sauf le patient C, ont passé au moins la moitié de la période post-VNS en rémission. On

remarque que l'augmentation de la rémission en post-VNS est supérieure à l'augmentation de la réponse.

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	0,00%	42,86%
B	0,00%	0,00%

La proportion de temps passé en rémission est passée de 0,00% en pré-VNS à également presque la moitié de la période post-VNS chez le patient A. Nous savons que la patiente B n'avait connu aucune période de rémission sur toute la durée du suivi (allant jusqu'à (+) 53 semaines, 12 mois).

2.2.6 Evolution du nombre de périodes de rémission

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	2 / 105 sem	16 / 175 sem
D	4 / 74 sem	1 / 48 sem
E	1 / 105 sem	1 / 60 sem
F	2 / 96 sem	1 / 203

Le nombre de périodes de rémission diminue après T0 chez 2 patients sur D, et F. Chez le patient E, le nombre est de 1 pour les deux périodes. Cela peut signifier que la pathologie se stabilise chez ces patients après T0 avec une efficacité durable de la VNS.

Chez le patient C, le nombre de périodes de réponse après T0 augmente (au prorata de la pré-VNS, si le nombre de périodes de rémission n'augmentait pas, on obtiendrait 3,3 périodes de réponse). C'est-à-dire que le nombre de périodes de rémission a été multiplié par 4,8.

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	0 / 105	1 / 56
B	0 / 105	0 / 53

Le temps de rémission en post-VNS pour le patient A a correspondu à une seule période, évoquant également une amélioration et une stabilité de cette dernière grâce à la VNS.

2.2.7 Evolution de la durée des périodes de rémission

Moyennes en semaines

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	4	3,13
D	13,25	48
E	8	39
F	4	101

La durée moyenne des périodes de rémission a augmenté chez les patients D, E et F en post-VNS (3/4).

Pour le patient C, elle s'est réduite (au prorata) d'un facteur 2,1. Ce facteur est plus de deux fois inférieur au facteur d'augmentation du nombre de périodes de rémission en post-VNS, ce qui veut dire que l'augmentation du nombre de périodes de rémission ne s'accompagne pas d'une diminution du même ordre de la durée des périodes de rémission.

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	0	24
B	0	0

Ici on observe la durée de la période unique de rémission du patient A, rapportée plus haut en proportion de la durée post-VNS.

2.2.8 Evolution de la rémission par périodes

VNS + ECT							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	7,61%	20,00%	20,00%	21,43%	35,71%	14,29%	33,96%
D	71,62%	100%	100%	100%	100%	NA	NA
E	7,62%	0,00%	0,00%	42,86%	100%	100%	NA
F	8,33%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,77%
Moyenne	23,80%	30,00%	30,00%	41,07%	58,93%		
Sd	27,61%	41,23%	41,23%	37,24%	42,97%		

	Dernière période de relevé	
C	24 – 40 mois	30,99%
D	9 – 11 mois	100,00%
E	12 – 14 mois	100,00%
F	24 – 53 mois	100,00%

L'augmentation de la proportion de temps passé en rémission apparaît chez tous les patients VNS+ECT sauf le patient F avant 9 mois, pour lequel il faut attendre la période de 12 à 24 mois. A partir de la période de 12 à 24 mois post-allumage, on peut donc observer une augmentation de la proportion de temps passé en rémission par rapport à la pré-VNS chez tous les patients du groupe.

Chez les patients D, E et F (3/4), la rémission une fois obtenue croît et se maintient sur toute la période de suivi.

En moyenne sur ce groupe, la proportion de temps passé en rémission augmente avec le temps sur toute la période étudiée (la rémission augmente de façon plus homogène que la réponse), et l'intensité de cette augmentation (le facteur) croît avec le temps en post-VNS : d'un facteur 1, à un facteur 1,36, à un facteur 1,43. Lors de la dernière période de relevé (entre

6 et 9 mois), le temps passé en rémission par rapport à la période pré-VNS, a augmenté sur la moyenne du groupe de 35,13% (quasiment la même augmentation moyenne que pour la réponse) (0,00% - 92,38%) soit de façon hétérogène, et a été multipliée (un facteur supérieur au facteur d'augmentation de la réponse) par 2,5 (0,0 – 13,1). La rémission a été atteinte chez tous les patients au-delà de 24 mois (le plus tardivement pour F).

Ensuite nous avons questionné le délai d'apparition exact en post-VNS, de la 1^{ère} réponse, de la 1^{ère} rechute suite à cette réponse (donc nous obtenons la durée de la 1^{ère} période de réponse), de la 1^{ère} rémission, et de la 1^{ère} rechute suite à cette rémission (donc nous obtenons la durée de la 1^{ère} période de rémission). Les informations sur les rechutes ont permis d'étudier la durabilité de l'efficacité de la VNS. La 1^{ère} réponse a été définie comme le passage à un palier inférieur au dernier palier de la période pré-VNS, mais supérieur à 0. La 1^{ère} rémission a été définie comme le passage à un palier 0. Les rechutes ont été définies comme le (re-)passage à un palier de niveau plus élevé. Ces périodes ont été définies comme telles si elles étaient supérieures à deux semaines.

2.2.9 Délais post-VNS

2.2.9.1 Première semaine de réponse

VNS+ECT	
C	3
D	déjà en rémission
E	3
F	30

VNS	
A	déjà en réponse
B	17

L'apparition de la 1^{ère} réponse survient lors de la 3^{ème} semaine pour les patients C et E.

Le patient A est à un palier 1 à l'arrivée à T0, donc il n'y a pas de calcul d'une réponse ne correspondant pas à un passage en rémission.

Le délai moyen d'apparition de la réponse pour les 4 patients pour lesquels celui-ci était calculable (C, E, F, B) est de 13,3 semaines soit 3 mois.

2.2.9.2 Première semaine de rechute après la réponse

VNS+ECT	
C	3
D	absence de rechute
E	absence de rechute
F	13

VNS	
A	absence de réponse
B	10

2 patients sur 4 ne présenteront pas de rechute une fois la 1^{ère} réponse apparue.

Chez le patient C, bipolaire à cycle rapide, le délai pour atteindre la 1^{ère} réponse et le délai pour atteindre la 1^{ère} rechute après cette réponse, sont les mêmes.

La patiente B et le patient F bénéficient d'une première période de réponse d'entre 2 et 3 mois.

2.2.9.3 Première semaine de rémission

VNS+ECT	
C	4
D	déjà en rémission
E	21
F	102

VNS	
A	32
B	absence de rémission

Le patient C atteint la 1^{ère} fois un état de rémission une semaine après la 1^{ère} réponse. Cela semble plutôt indiquer l'évolution de son trouble bipolaire à cycle rapide soumise également à un traitement par ECT (comme nous l'avons vu plus haut, il repassera à un palier plus élevé deux semaines plus tard).

Tous les patients sauf la patiente B ont atteint la rémission avant 24 mois.

Le délai moyen d'apparition de la rémission pour les 4 patients qui n'étaient pas déjà en rémission à T0 (au contraire de la patiente D) et ont présenté une période de rémission après T0 (au contraire de la patiente B), était de 39,8 semaines soit 8,9 mois.

2.2.9.4 Première semaine de rechute après la rémission

VNS+ECT	
C	2
D	absence de rechute
E	absence de rechute
F	absence de rechute

VNS	
A	absence de rechute
B	absence de rémission

4 des 6 patients n'ont plus présenté de rechute sur la période de suivi une fois qu'ils avaient atteint la rémission.

La 1^{ère} rémission était de courte durée pour le patient C, bipolaire à cycle rapide, et la patiente B n'a pas présenté de période de rémission sur toute la période de l'étude, de -105 à +53 semaines.

Nous avons également souhaité dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité de la VNS à différents niveaux, regarder si elle permettait une réduction des effets indésirables ou une augmentation des possibilités des patients pouvant être mis en relation avec l'intensité de la dépression.

2.2.10 La vie des patients post-VNS

Nous pouvons nommer ceux qui nous ont frappés :

La patiente B, pourtant encore qualifiée de dépressive sévère à ce moment-là, a pu débuter une psychothérapie individuelle pendant la période post-VNS, qui se poursuivait au moment de l'arrêt de récolte des données. Dans la période pré-VNS, elle était déclarée comme inaccessible à ce traitement, du fait de la gravité de son état. Le bénéfice espéré de la psychothérapie est d'autant plus important que cette patiente souffre d'un trouble de la personnalité.

L'intensité du TOC pour lequel la patiente D est suivie depuis de longues années s'est réduite après la mise en place de la VNS, et elle est de ce fait bien moins invalidée dans son quotidien.

Le patient E, souffrant d'un trouble d'utilisation de l'alcool, a réduit sa consommation en post-VNS.

Le patient F a réalisé une tentative de suicide grave avec hospitalisation en réanimation sur la période étudiée en pré-VNS. Il n'a pas effectué de geste suicidaire en post-VNS. Ce patient, le premier implanté en France, témoigne de l'évolution favorable la plus impressionnante. En effet, alors qu'il était hospitalisé en psychiatrie depuis plus de 3 ans et qu'une orientation en EHPAD était organisée, lors de l'atteinte de la rémission il a pu rentrer chez lui, pour s'occuper de son jardin et jouer à la pétanque. C'est cette évolution impressionnante qui avait été à l'origine de ce travail de thèse.

Après avoir tenté d'examiner l'efficacité de la VNS sur la régression symptomatique traduite par la réduction du temps passé en dépression et de l'intensité de la dépression en post-VNS, ainsi que par l'étude de l'évolution des périodes de réponse et de rémission, nous nous sommes demandé si l'introduction de la VNS pouvait avoir une influence sur l'évolution des prescriptions à visée antidépressive.

Nous avons à la fois tenu compte des traitements antidépresseurs, des traitements thymorégulateurs, et de ce que nous avons défini comme les interventions supplémentaires sur le traitement. Ces questions ont été posées de la même manière point par point, en fonction 1) de la comparaison avant / après T0 2) de l'exposition de périodes plus précises post-VNS 3) de la dynamique sur la période de l'étude.

Les chimiogrammes des patients sont rapportés dans la partie « annexes ».

2.3 Evolution des traitements antidépresseurs

Le nombre d'antidépresseurs contenu par la ligne thérapeutique en cours a été reporté semaine après semaine sur toute la période de l'étude.

Les classes d'antidépresseurs retrouvées chez ces patients comprenaient les ISRS, IRSNa, tricycliques, IMAO, l'agoniste dopaminergique pramipexole, l'anesthésique kétamine - antagoniste NMDA.

1)

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0

C	0,25	0,00
D	2,32	3,00
E	1,06	1,00
F	0,76	1,00

Moyenne	1,10	1,25
Sd	0,77	1,09

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	1,00	1,00
B	1,99	1,00

La comparaison du nombre moyen d'antidépresseurs prescrits avant T0 versus après T0 ne permet pas de suggestion synthétique sur l'ensemble des patients (ni dans les sous-groupes), puisqu'il diminue en post-VNS chez 3 patients, augmente chez 2 patients, et reste stable chez un patient.

De plus, on relève que les nombres moyens lorsqu'ils évoluent sont caractérisés par une augmentation ou une diminution inférieure à 1 traitement (0,06 – 0,99).

On note également que le nombre moyen d'antidépresseurs n'est supérieur ou égal à 2 que pour deux patientes.

2)

VNS+ECT							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
D	2,32	3,00	3,00	3,00	3,00	NA	NA
E	1,06	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	NA
F	0,76	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Moyenne	1,10	1,25	1,25	1,25	1,25		
Sd	0,77	1,09	1,09	1,09	1,09		

	Dernière période de relevé	
C	24 – 40 mois	0,00
D	9 – 11 mois	3,00

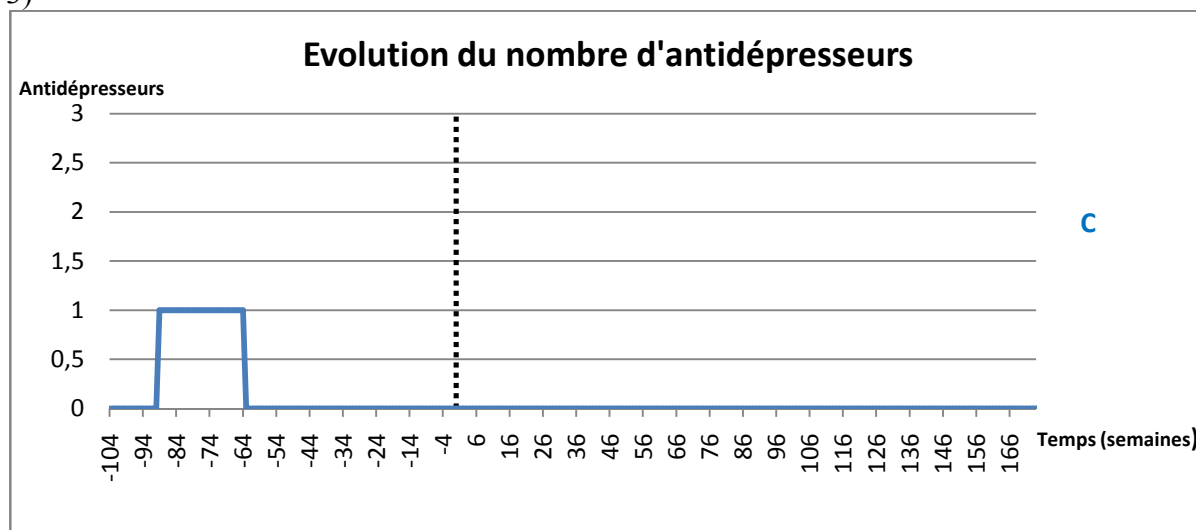
E	12 – 14 mois	1,00
F	24 – 53 mois	1,00

VNS							
	Début T0	– T0 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
A	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	NA
B	1,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	NA

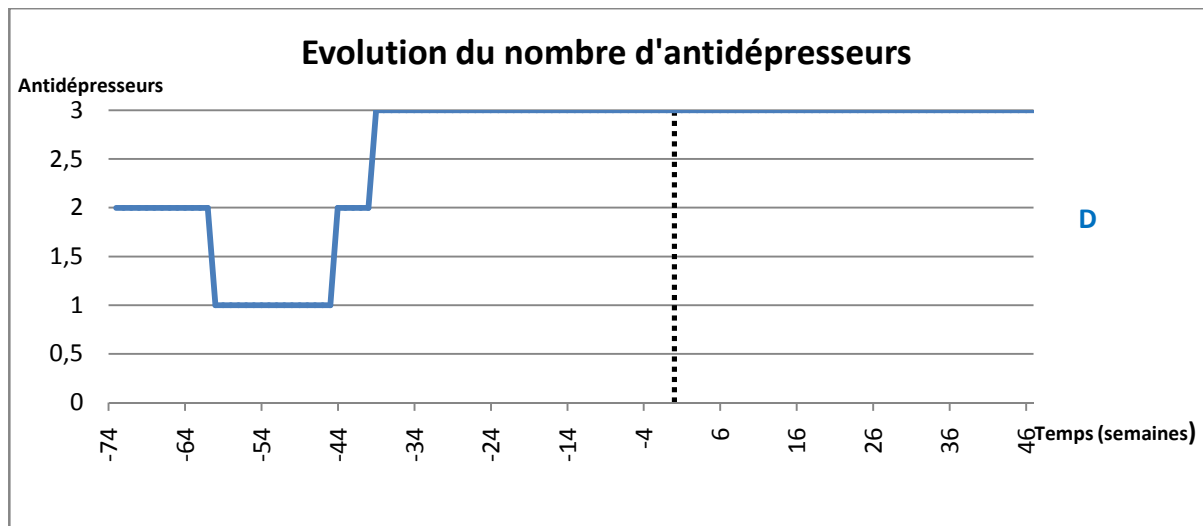
L'aperçu plus précis de ces périodes montre également que l'évolution du nombre moyen d'antidépresseurs après T0 n'adopte pas de tendance homogène, puisqu'il diminue en post-VNS chez 3 patients, augmente chez 2 patients, et reste stable chez un patient.

En revanche, on souligne l'élément intéressant que la modification est observable chez tous les patients entre 0 et 1 mois post-VNS, puis demeure complètement stable sur toute la période de suivi. C'est-à-dire que le nombre moyen d'antidépresseurs contenu dans la ligne thérapeutique prescrite à chaque patient n'évolue plus après 1 mois.

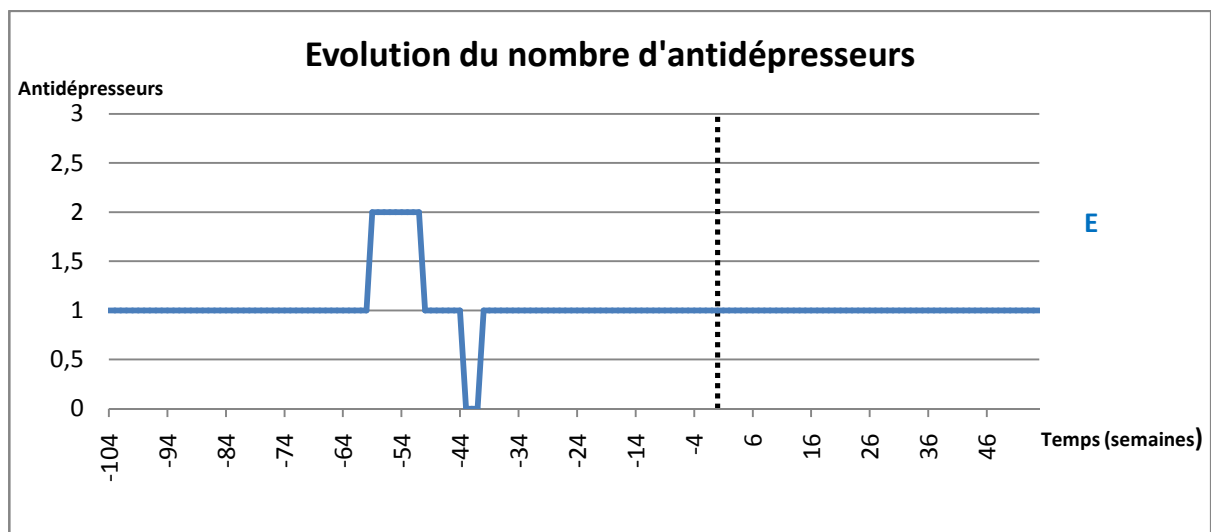
3)



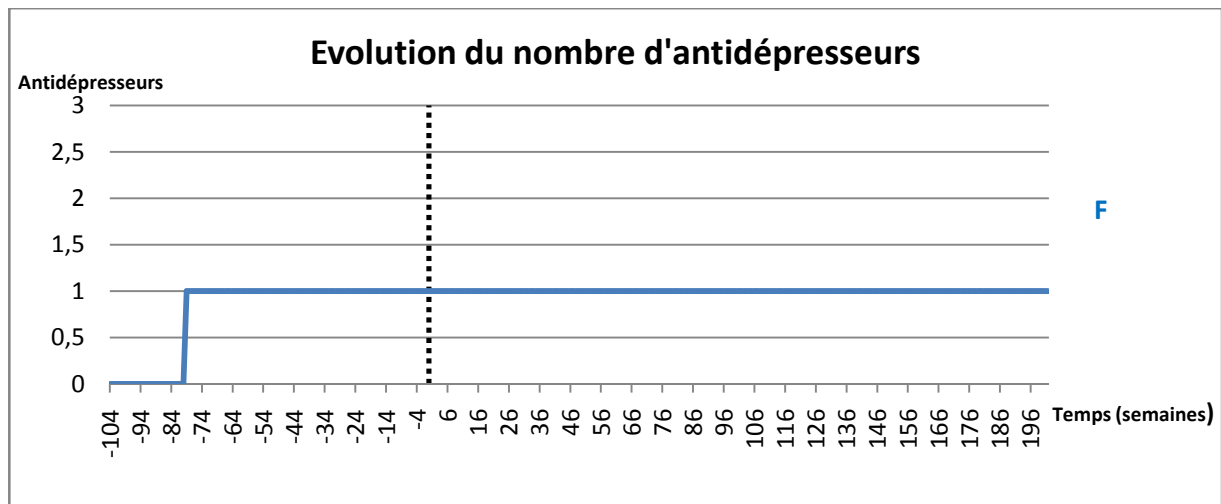
Le patient C avait suivi pendant une période d'environ 6 mois la prescription d'1 traitement antidépresseur lors de la période pré-VNS. Sur la période des 15 mois précédant T0 et de façon stable au-delà, il n'a plus pris d'antidépresseur.



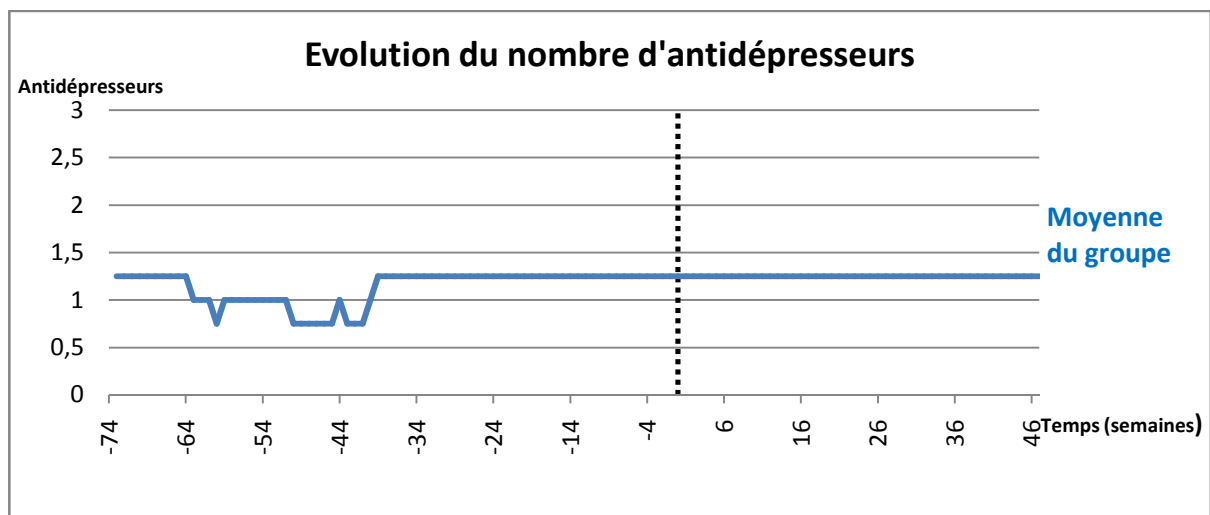
Chez la patiente D, on relève plusieurs changements du nombre d'antidépresseurs pendant la période pré-VNS, jusqu'à arriver au 9^{ème} mois environ précédant T0, lors duquel le nombre de traitements antidépresseurs se stabilise à 3 et ne sera plus modifié au-delà.



Chez le patient E, on relève comme pour la patiente D plusieurs changements du nombre d'antidépresseurs pendant la période pré-VNS jusqu'à arriver au 9^{ème} mois environ précédant T0, lors duquel ce nombre se stabilise à 1 et ne sera plus modifié au-delà.



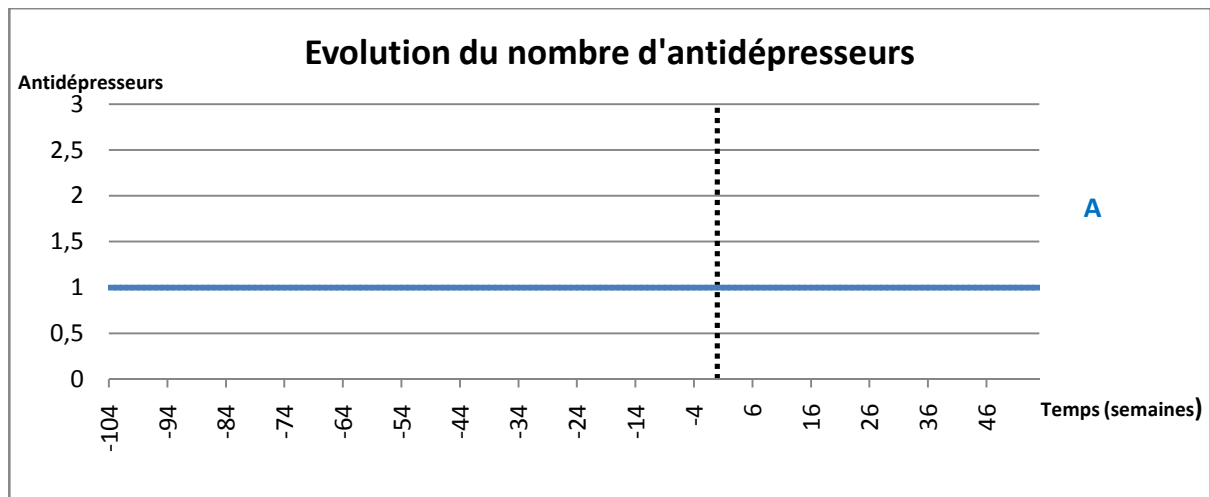
Chez le patient F, le nombre d'antidépresseurs est majoré et stabilisé à 1 environ 18 mois avant T0 et ne sera plus modifié au-delà.



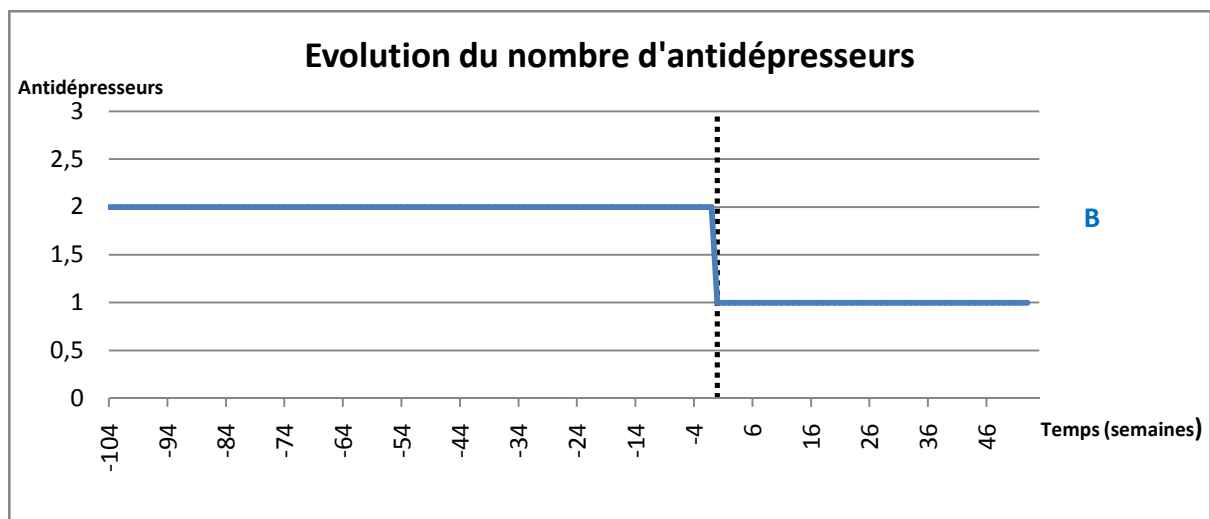
Sur la période de suivi commune, on peut dire que le nombre d'antidépresseurs sur le groupe VNS+ECT se stabilise environ 9 mois avant T0 et ne sera plus modifié au-delà.

Ceci ne suggère donc pas que la VNS ait eu une influence systématique sur une évolution du nombre moyen d'antidépresseurs prescrits aux patients à la fois, qui était déjà stable auparavant dans ce groupe.

En revanche, on peut souligner l'absence d'instabilité allant vers une majoration nécessaire du nombre d'antidépresseurs suite à l'introduction de la VNS.



Le patient A a bénéficié de la prescription d'1 traitement antidépresseur sur toute la période de suivi.



Chez la patiente B, on observe une diminution de 2 à 1 du nombre d'antidépresseur prescrit, effective précisément à partir de T0, sans modification supplémentaire.

En conclusion de l'analyse de ces 6 patients sur la dynamique écoulée, on ne peut interroger un rôle de la VNS dans une modification du nombre d'antidépresseur que pour la patiente B. Cependant, on peut dire qu'après la mise en place de la VNS, le nombre d'antidépresseurs ne devra plus être modifié, ce qui évoque une absence d'instabilité dans l'état des patients qui aurait nécessité une augmentation du nombre d'antidépresseurs.

2.4 Evolution des traitements thymorégulateurs

Le nombre de thymorégulateurs contenu par la ligne thérapeutique en cours a été reporté semaine après semaine sur toute la période de l'étude.

Les classes de thymorégulateurs retrouvées chez les patients étaient le lithium, les antiépileptiques et les antipsychotiques atypiques.

1)

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	1,22	0,38
D	1,82	2,00
E	0,29	1,00
F	1,76	1,10

Moyenne	1,27	1,01
Sd	0,62	0,58

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	2,00	2,00
B	2,00	1,07

La comparaison du nombre moyen de thymorégulateurs prescrits avant T0 versus après T0 ne permet pas non plus de suggestion synthétique, puisqu'il diminue en post-VNS chez 3 patients, augmente chez 2 patients, et reste stable chez un patient. On note que ces tendances par nombre de patients sont les mêmes que pour les antidépresseurs, bien qu'elles ne correspondent pas aux mêmes patients.

De plus, on relève que les nombres moyens lorsqu'ils évoluent sont caractérisés par une augmentation ou une diminution inférieure à 1 traitement (0,18 – 0,93).

On note également que le nombre moyen de thymorégulateurs est maximum de 2, pour les patients A et B.

2)

VNS+ECT							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	1,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
D	1,82	2,00	2,00	2,00	2,00	NA	NA
E	0,29	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	NA
F	1,76	1,00	1,00	1,00	1,00	1,43	1,28
Moyenne	1,27	1,00	1,00	1,00	1,00		
Sd	0,62	0,71	0,71	0,71	0,71		

	Dernière période de relevé	
C	24 – 40 mois	0,93
D	9 – 11 mois	2,00
E	12 – 14 mois	1,00
F	24 – 53 mois	1,00

VNS							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
A	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	NA
B	2,00	1,80	1,00	1,00	1,00	1,00	NA

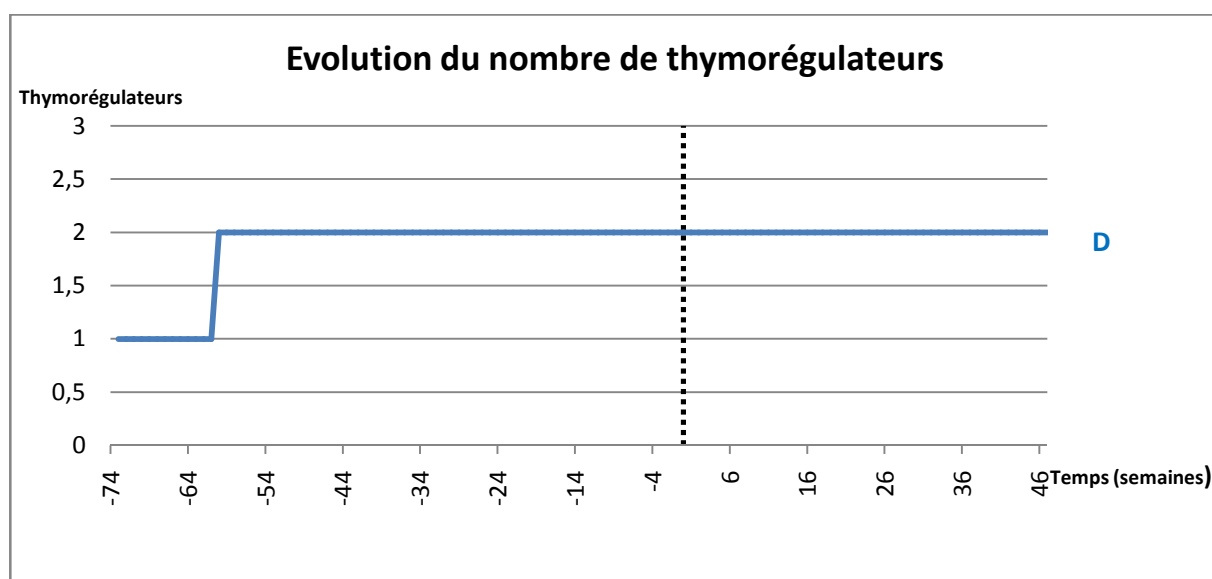
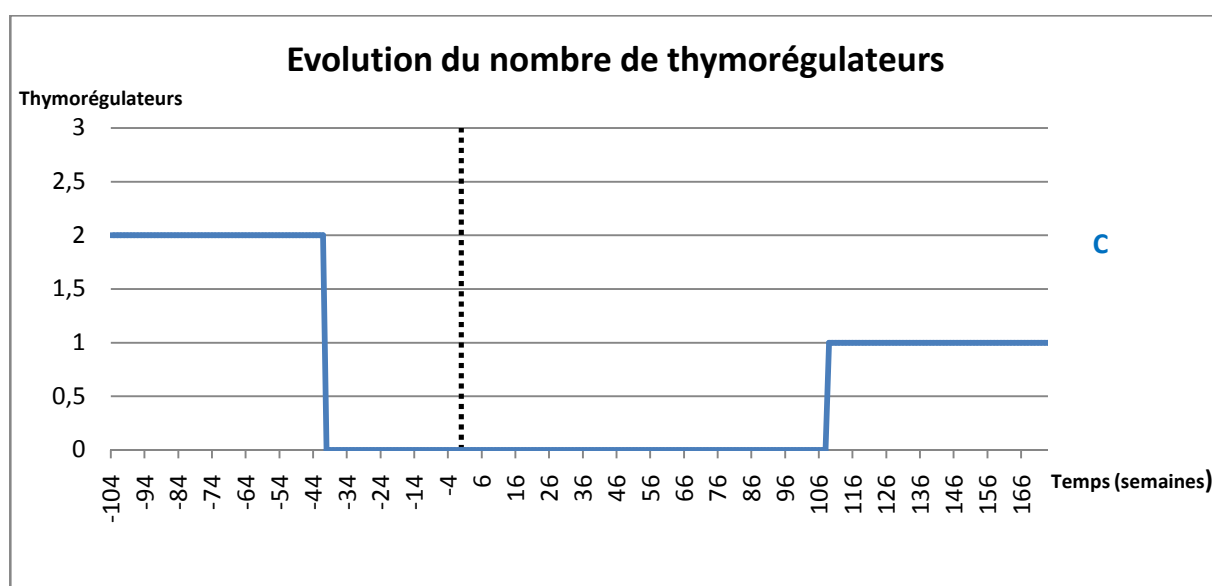
L'aperçu plus précis de ces périodes montre également que l'évolution du nombre moyen de thymorégulateurs après T0 n'adopte pas de tendance homogène, puisqu'il fluctue en post-VNS chez un patient, diminue chez 2 patients, augmente chez 2 patients, et reste stable chez un patient.

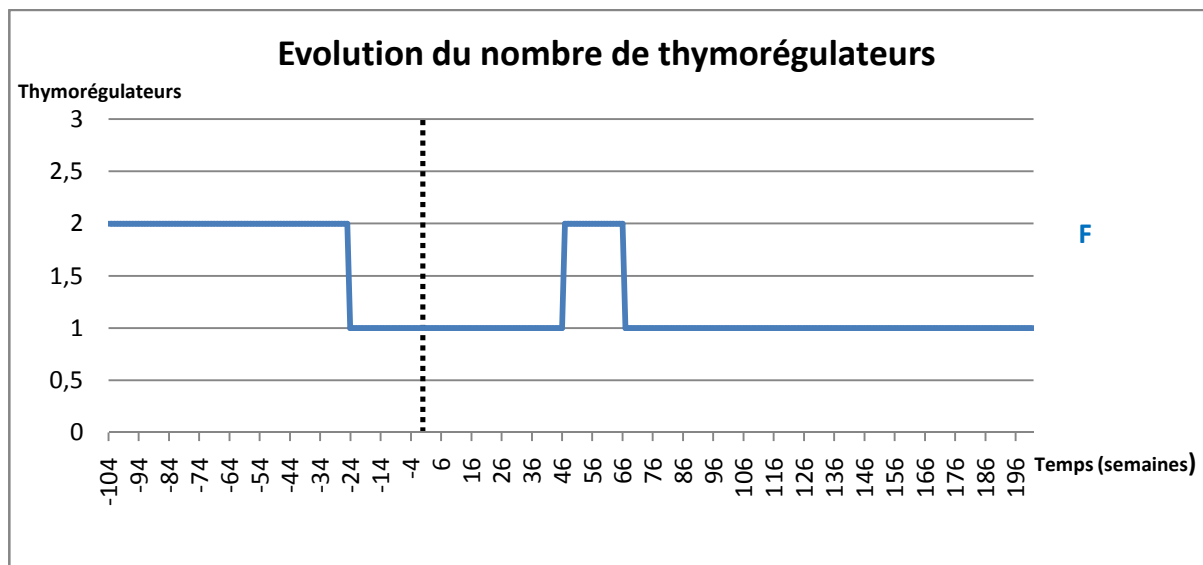
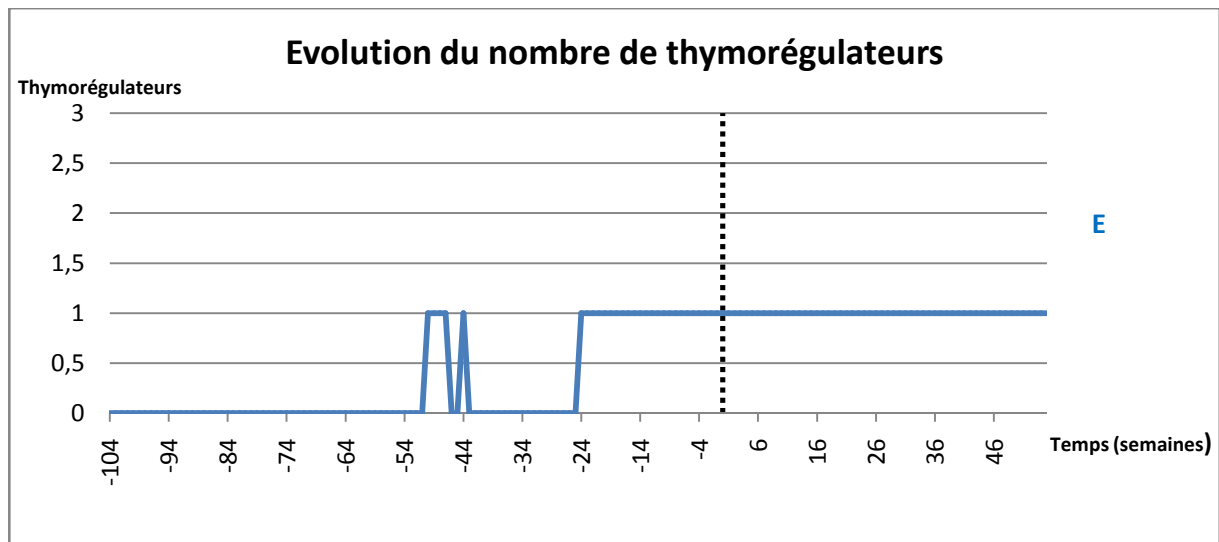
En revanche, on souligne l'élément intéressant que sur la période de suivi commune permettant de calculer la moyenne (jusqu'à 9 mois post-VNS), la modification est observable entre 0 et 1 mois puis demeure complètement stable. Cependant, on observe une stabilité

totale du nombre de thymorégulateurs sur tout le suivi à partir de cette période que pour 3 patients sur 6.

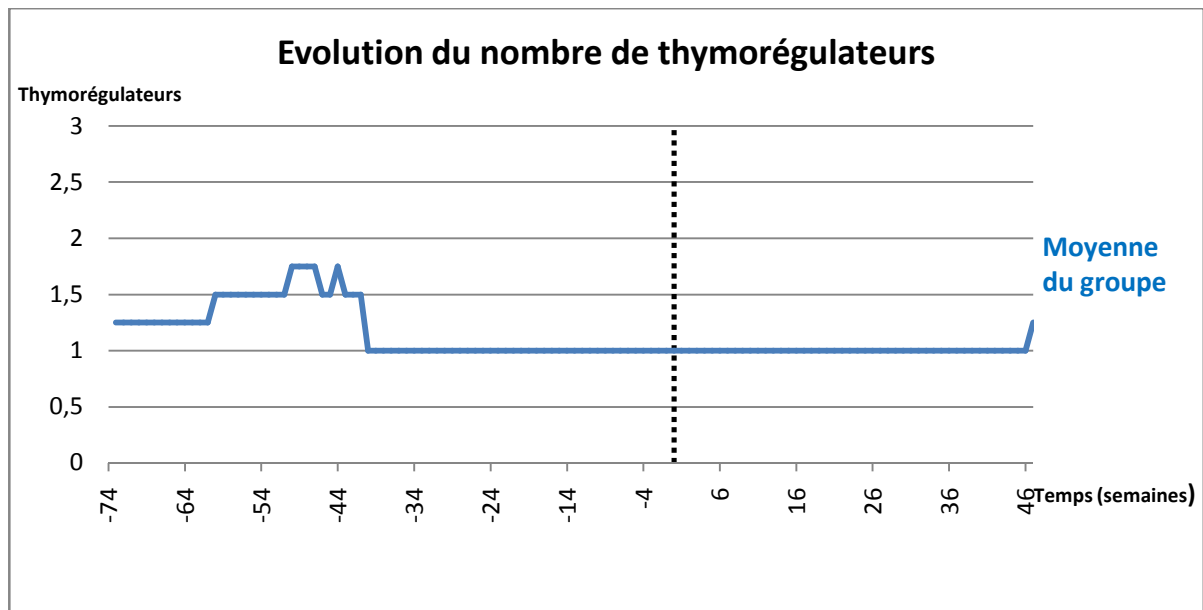
Chez la patiente B, le nombre se réduit après T0 pour atteindre une stabilité à 1,00 entre 1 et 3 mois. On avait émis l'hypothèse pour cette patiente au regard du graphique de l'évolution du nombre d'antidépresseurs, une influence de la VNS en faveur d'une diminution. En ce qui concerne le nombre de thymorégulateurs, cette table précise qu'il se réduit après T0 pour atteindre un plateau inférieur au-delà d'1 mois.

3)

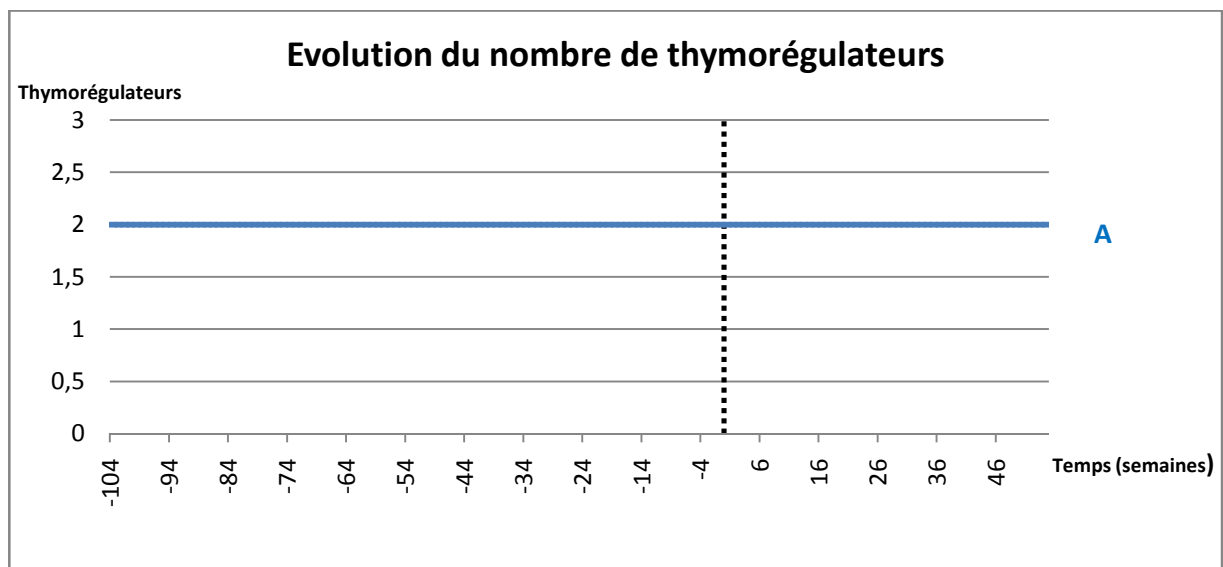




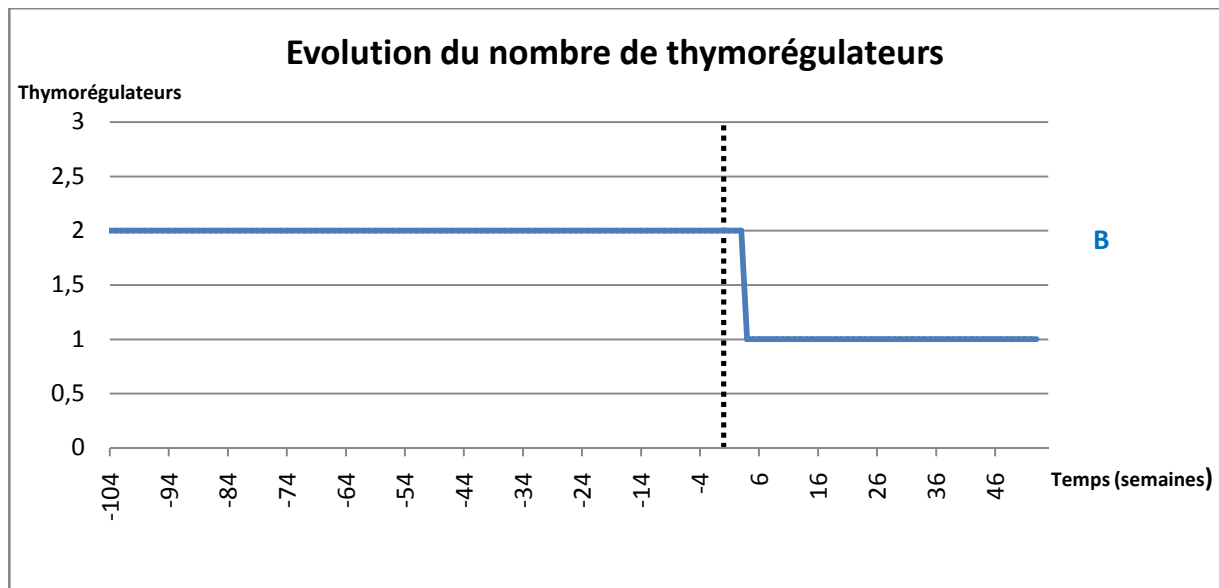
Contrairement à l'évolution du nombre de traitements antidépresseurs qui n'a connu des modifications qu'avant T0, ici chez 2 patients sur 4 on observe un changement après T0, dont un restera stable. On peut pour les patients C et F, considérés dans le groupe VNS+ECT comme les plus sévères et ayant mis le plus de temps à présenter une réponse post-VNS, envisager une instabilité d'état qui a abouti à une modification du nombre de thymorégulateurs, notamment dans le sens d'une augmentation durable chez C.



La période de suivi commune du groupe VNS+ECT montre un plateau vers un nombre moyen inférieur avant T0, avec l'observation à l'amorce de cette fin de période, d'une ré-augmentation due à une modification chez le patient F.



Le nombre de thymorégulateurs chez le patient A est le même sur toute la durée de l'étude, tout comme le nombre d'antidépresseurs.



Comme ce que nous avons mentionné ci-dessus dans la description de la table des périodes des thymorégulateurs tout comme de celle du graphique d'évolution du nombre d'antidépresseurs, c'est chez la patiente B que l'on peut imaginer une influence positive de la VNS sur une réduction du nombre de ces traitements. Ceci peut étonner, car il s'agit de la patiente qui a connu le moins de périodes d'amélioration.

Au-delà des modifications de nombre brut d'antidépresseurs et de thymorégulateurs prescrits semaine après semaine, qui ne permettent ici pas de tirer de conclusion évidente quant à l'impact de la VNS, nous avons cherché à savoir si le nombre de modifications thérapeutiques essayées / nécessaires a diminué après la mise en place de la VNS, car ce serait un autre signe de son efficacité. En effet, un nombre d'antidépresseur contenu dans une ligne de prescription peut demeurer égal à 1 (ce que nous avons illustré ci-dessus), mais comprendre un switch.

2.5 Evolution des interventions thérapeutiques supplémentaires

Elles ont aussi été comptées semaine après semaine sur toute la période.

Il s'agit de modifications thérapeutiques, pour lesquelles nous avons choisi de préciser en quoi consistent les passages à une prochaine ligne thérapeutique.

Ces interventions correspondent à cela :

- un ajout d'un traitement médicamenteux à dose efficace au traitement précédemment en place, qui ne correspond pas à un switch ; si une ligne montre que deux traitements

supplémentaires ajoutés au traitement précédemment en place arrivent à dose efficace la même semaine, on compte 2 interventions (etc)

- un début d'un traitement par ECT : compte pour une intervention
- un switch entre deux traitements : compte pour une intervention (l'ajout d'un traitement et un switch pour un autre traitement, si ces deux traitements arrivent à dose efficace la même semaine, comptent pour 2 interventions)
- un retrait d'un traitement inefficace et/ou mal toléré (sans introduction de traitement supplémentaire) : compte pour 1 intervention ; on ne compte pas ces retraits s'ils correspondent à un arrêt nécessité par le début d'un traitement par ECT (ce dernier comptant pour une intervention)

On choisit que ni l'arrêt des ECT ni l'arrêt d'un traitement psychotrope lorsqu'ils ont été déterminés par le fait que ces derniers ne soient plus nécessaires devant l'état de stabilité du patient, ne constituent une intervention supplémentaire. En effet, bien qu'ils correspondent au passage à une nouvelle ligne thérapeutique à proprement parler, ces événements sont positivement connotés en termes d'efficacité, alors que nous mentionnons ici les interventions qui reflètent significativement un besoin dicté par l'inefficacité du traitement en place.

1)

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	0,048	0,006
D	0,054	0,000
E	0,076	0,000
F	0,076	0,044

Moyenne	0,064	0,013
Sd	0,01	0,019

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	0,057	0,018
B	0,048	0,019

Moyenne patients	6	0,061	0,022
Sd		0,012	0,014

Sur ces tables, on observe une diminution du nombre moyen d'interventions supplémentaires lorsque l'on compare la période post-VNS à la période pré-VNS pour tous les patients.

Dans le groupe de patients VNS+ECT, la diminution moyenne s'opère selon un facteur 4,9. 2 patients sur 4 ne bénéficient d'aucune intervention supplémentaire sur le traitement après T0 (D et E). Le nombre d'interventions supplémentaires chez le patient C est divisé par 8 et par 1,7 chez le patient F.

Dans le groupe formé par les 6 patients (puisque cette même tendance s'observe parmi les 6), la diminution moyenne s'opère selon un facteur 2,8 (pour ceux qui connaissent des interventions supplémentaires après T0 : 1,7 – 8). Cette différence moins importante que dans le groupe précédent, est surtout due au fait que 2 patients parmi les 4 du groupe VNS+ECT ne subissent aucune intervention supplémentaire en post-VNS.

2)

VNS+ECT							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	0,048	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
D	0,054	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	NA
E	0,076	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA
F	0,076	0,200	0,200	0,000	0,071	0,071	0,094
Moyenne	0,06	0,05	0,05	0,000	0,018		
Sd	0,01	0,09	0,00	0,00	0,00		

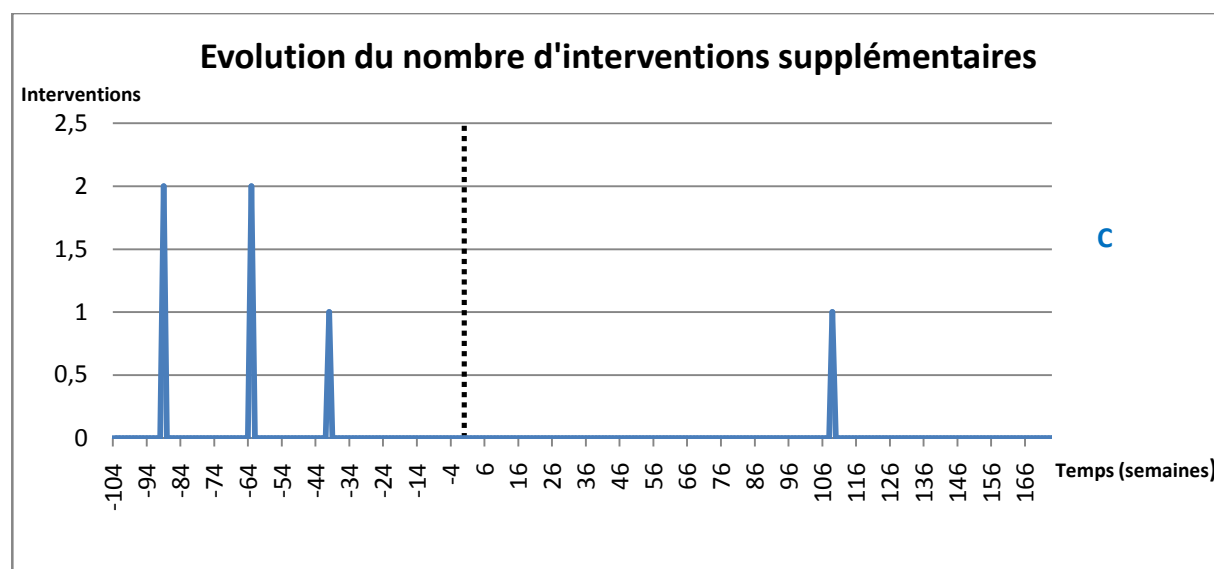
	Dernière période de relevé	
C	24 – 40 mois	0,014
D	9 – 11 mois	0,000
E	12 – 14 mois	0,000
F	24 – 53 mois	0,000

VNS							
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
A	0,057	0,000	0,000	0,000	0,000	0,071	NA
B	0,048	0,200	0,000	0,000	0,000	0,000	NA

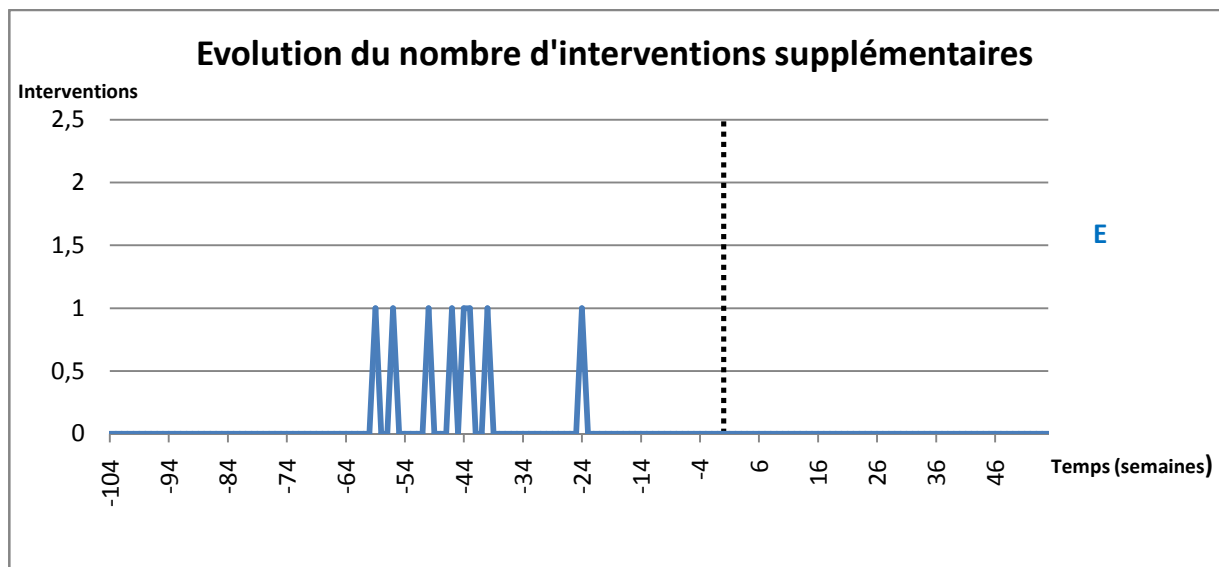
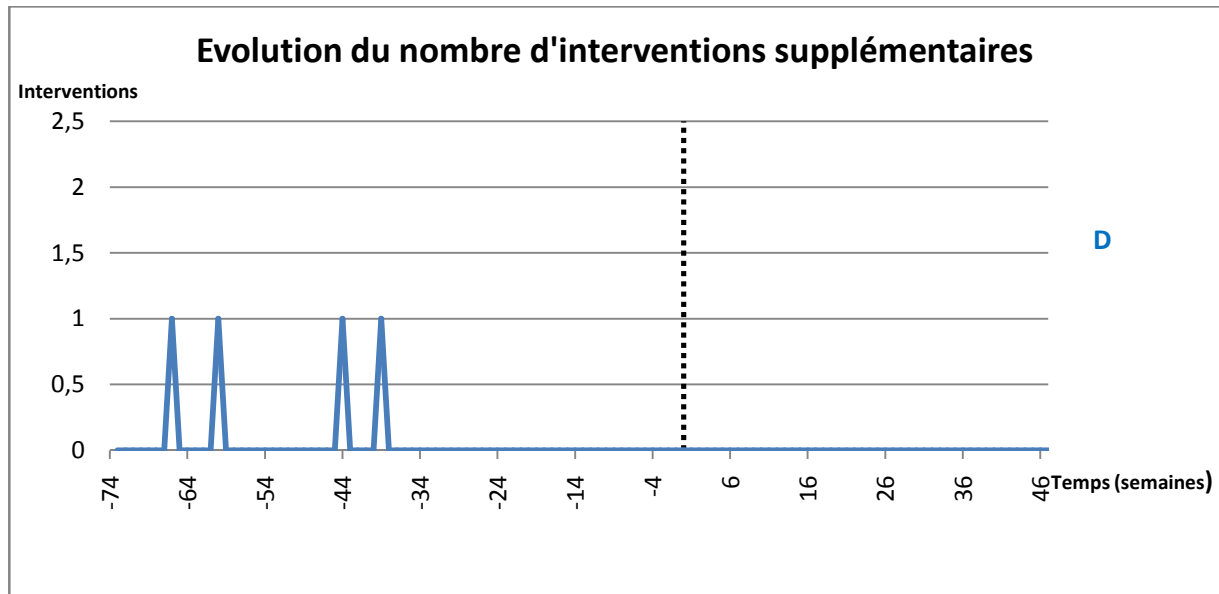
Là aussi, on remarque que, sauf pour une période (6 – 9 mois) lors de laquelle le patient F a bénéficié d'interventions supplémentaires car il n'était pas encore stable, la réduction du taux d'interventions supplémentaires en moyenne augmente graduellement et de façon plus importante à mesure de l'avancée dans les périodes.

3 patients sur 6 ne connaîtront pas d'interventions supplémentaires sur le traitement une fois que le taux sera arrivé à 0,000 (entre T0 et 3 mois). Pour 2 parmi les 3 autres, après un taux 0,000, ils connaîtront une nouvelle intervention supplémentaire consistant pour le patient C, bipolaire à cycle rapide, en l'ajout d'aripiprazole pour viser une diminution de l'intensité des cycles thymiques (au-delà de 24 mois), et pour l'autre patient, A, en un switch olanzapine-amisulpride pour prise de poids alors qu'il était déjà en rémission.

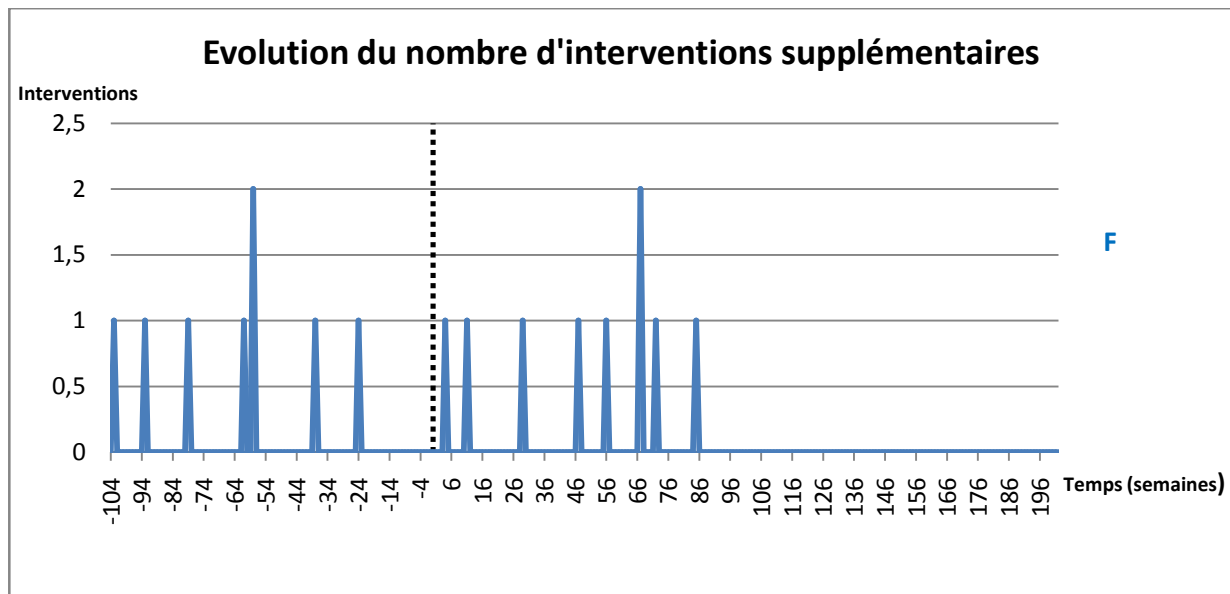
3)



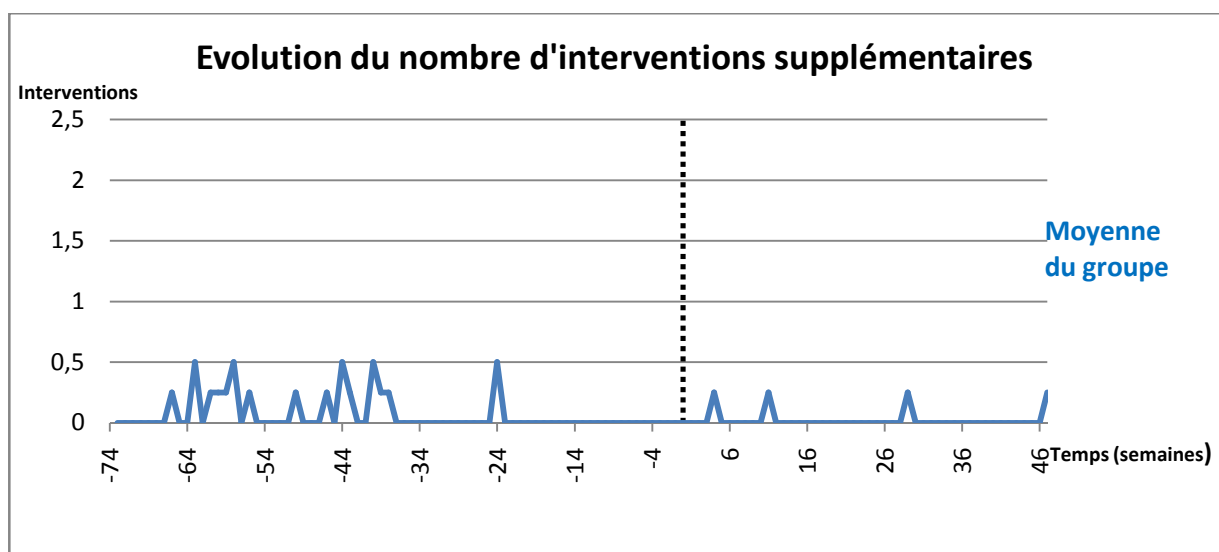
Chez le patient C, on n'observe qu'une intervention supplémentaire après la VNS au lieu de 5 auparavant. De plus, le nombre d'interventions pour le passage à une même prochaine ligne thérapeutique était par deux fois de deux en pré-VNS, alors qu'en post-VNS la modification n'a consisté qu'en une intervention.



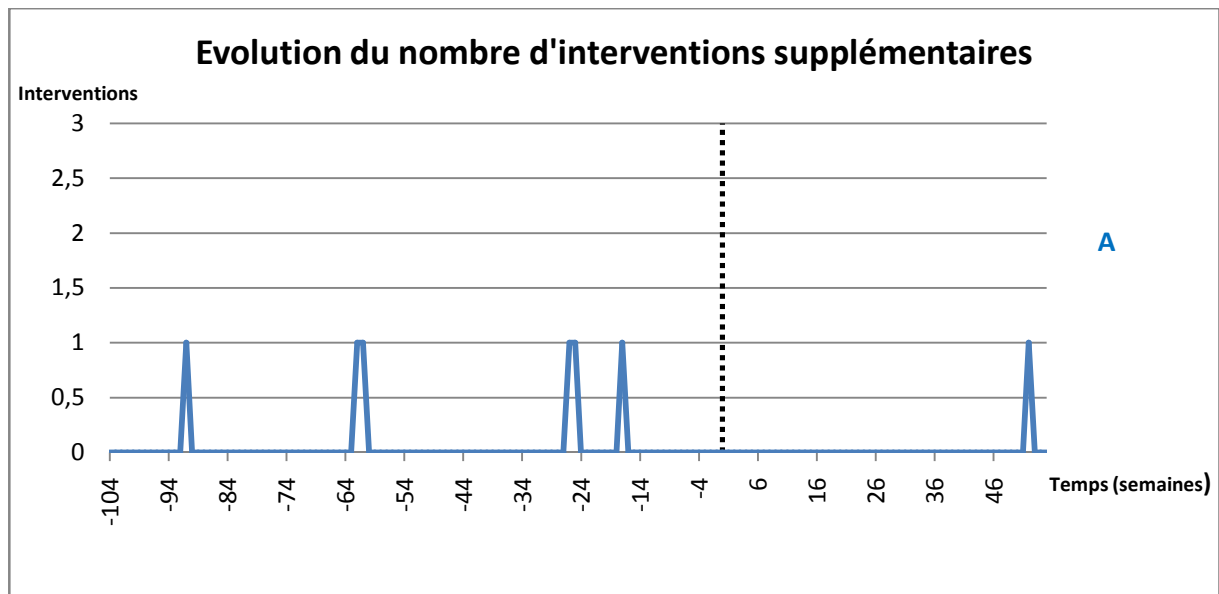
Chez la patiente D et le patient E, on remarque l'absence d'intervention supplémentaire sur le traitement en post-VNS, au lieu de 4 et 8 respectivement en pré-VNS.



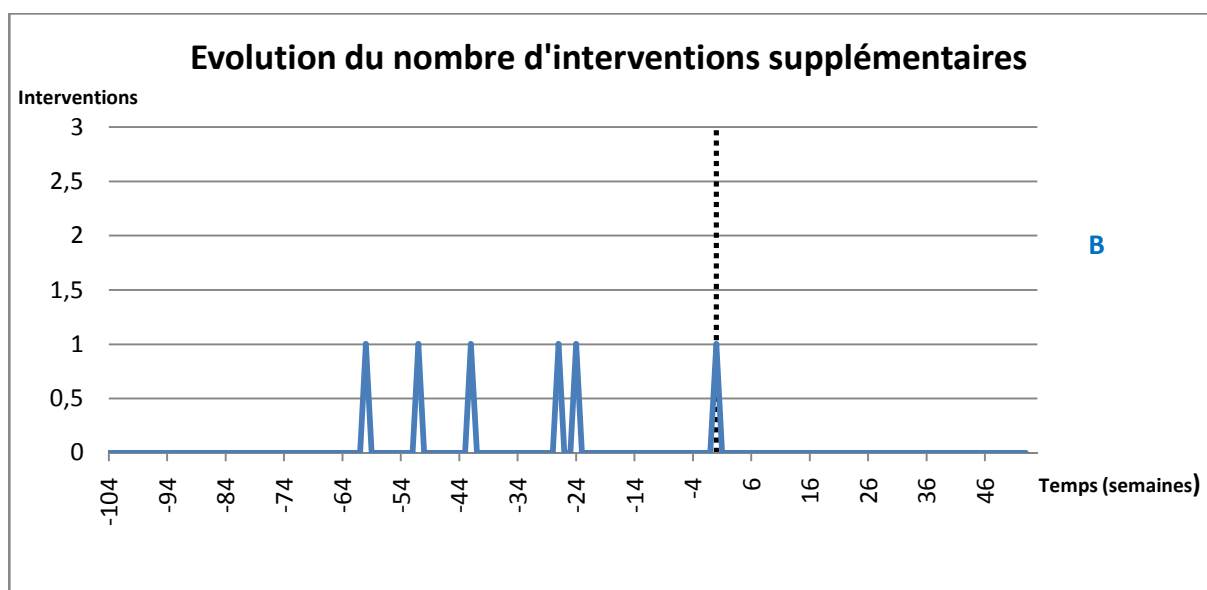
Chez le patient F, les interventions sont régulières en post-VNS, jusqu'à environ 20 mois. Ensuite on n'en observe plus aucune.



En ce qui concerne l'évolution dans le groupe constitué par les 4 patients VNS+ECT, sur la période de suivi commune, on repère que le nombre moyen d'interventions supplémentaires sur le traitement s'est réduit, avec à la fois une diminution de la fréquence des interventions, un espacement du temps entre deux recours à une intervention, et une diminution du nombre d'interventions nécessaire pour la constitution d'une prochaine ligne thérapeutique (plusieurs interventions sont cotées à 0,5 en moyenne en pré-VNS, alors qu'en post-VNS elles sont cotées à 0,25).



Le patient ne subit qu'une intervention supplémentaire sur le traitement en post-VNS (qui correspond à un switch olanzapine – amisulpride dont il espère qu'il réduise la prise de poids), au lieu de 6 en pré-VNS.



La patiente B ne connaît plus d'intervention supplémentaire après T0, contre 5 avant l'allumage.

En conclusion chez les 6 patients on observe une réduction nette des interventions supplémentaires sur le traitement nécessaires après la mise en place de la VNS, qui suggère une efficacité de la VNS à ce niveau-là.

Nous avons également souhaité comparer l'occurrence et la gravité des effets indésirables liés aux traitements médicamenteux en pré- et post-VNS. Cela va de paire avec le nombre d'échecs thérapeutiques et la stabilité possible du traitement psychotrope en place.

VNS+ECT		
	Av T0	Ap T0
C	Dyskinésies buccales et lésions muqueuses sous pramipexole Un épisode de surdosage au lithium sur déshydratation Néphropathie tubulo-interstitielle avec insuffisance rénale chronique sous lithium	Insuffisance rénale chronique (lithium arrêté)
D	Hallucinations de passage sous pramipexole	
E	Intoxication au lithium QTc allongé sous clomipramine	
F	Hypothyroïdie centrale sous quétiapine Insuffisance rénale chronique sous lithium	

VNS		
	Av T0	Ap T0
A	Prise de poids sous olanzapine Anxiété et agitation sous quétiapine	Prise de poids sous olanzapine, switch amisulpride Syndrome des jambes sans repos sous pramipexole
B	Trouble du contrôle des impulsions sous pramipexole	

On observe effectivement une réduction du nombre d'effets indésirables liés aux médicaments en post-VNS. Aucun n'est retrouvé chez 4 des patients sur 6.

Un nouvel effet indésirable n'apparaît que chez un patient, le patient A (syndrome des jambes sans repos sous pramipexole).

Le patient C est suivi dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique, le lithium a été arrêté en pré-VNS ; le patient A prend du poids sous olanzapine, alors il débute un switch par amisulpride.

Cela suggère qu'en post-VNS on obtienne des lignes thérapeutiques plus stables, et également que la présence de la VNS n'ait pas d'impact particulier sur la tolérance des traitements médicamenteux en place.

Pour évaluer la balance bénéfice-risque car c'est d'usage dans la considération de toute prescription, nous nous sommes intéressés à la survenue d'effets indésirables liés à ce dispositif (*en dehors de ceux que nous questionnerons lors de l'association avec l'électroconvulsivothérapie*).

Chapitre 3 : Tolérance de la VNS

Nous avons questionné l'occurrence d'effets indésirables connus pour être liés à ce dispositif, leur durabilité ou non (d / nd) s'ils étaient présents, et leur caractère invalidant ou non (i / ni) d'après les patients s'ils étaient présents et durables.

Ces effets sont relatés par patients et traduits en moyenne.

Les « autres », c'est-à-dire ceux que nous avons retrouvés chez les patients qui n'ont pas été spécifiquement décrits dans la littérature, ont été précisés en dessous des tables.

VNS+ECT						
	Dysphonie	Douleur cervicale	Dysphagie	Dyspnée	Toux	Autre
C	oui, d, ni	non	non	non	non	non
D	non	non	non	non	non	oui (*)
E	oui, d, ni	oui, nd (**)	non	non	non	non
F	non	oui, nd	non	non	non	non

VNS						
	Dysphonie	Douleur cervicale	Dysphagie	Dyspnée	Toux	Autre (*)
A	oui, d, i	oui, nd	non	oui, d, i	oui, nd	non
B	oui, d, ni	oui, nd	non	non	non	non

Moyenne	4 / 6	4 / 6	0 / 6	1 / 6	1 / 6	1 / 6
	durables: 4 / 4	durables: 0 / 4		durables: 1 / 1	durables: 0 / 1	durables: 0 / 1
	invalidants: 1 / 4			invalidants: 1 / 1		

(*) angoisse: "comme si le stimulateur allait annihiler une partie d'elle-même"

(**) à cause de cela l'augmentation de l'intensité du stimulateur a dû être très progressive

Ici, on observe chez les 4 patients sur 6 présentant une dysphonie que celle-ci est durable mais déclarée invalidante uniquement par l'un d'entre eux, notamment pour des présentations orales au travail, pour lesquelles alors on lui a remis un aimant pour éteindre le stimulateur.

La douleur cervicale traduite par une sensation de constriction apparue aussi chez 4 patients sur 6, a rapidement disparu. Chez le patient E, cette sensation de constriction est apparue très fréquemment lors des tentatives d'augmentation d'intensité du stimulateur, ce qui a contraint à réaliser cette augmentation de manière très progressive, mais elle a finalement été possible.

Le patient A se plaint d'une dyspnée intermittente à l'allumage du stimulateur quand il pratique son sport habituel (elle n'est pas présente au repos), qui le contraint à modifier ses exercices.

La patiente D a pendant une courte durée présenté une angoisse atypique liée au stimulateur, « comme s'il allait annihiler une partie d'elle-même par sa présence ». Cette idée a été bien critiquée et a disparu spontanément.

La VNS est donc globalement bien tolérée chez les 6 patients.

Après avoir étudié dans cette série de cas, l'efficacité de la VNS et sa tolérance, nous en arrivons au deuxième axe de ce travail, concernant l'association thérapeutique VNS+ECT.

Chapitre 4 : Utilisation VNS+ECT

Tout d'abord nous avons voulu savoir si la VNS pouvait démontrer son efficacité en permettant d'espacer les séances d'ECT, voire de les arrêter.

4.1 Evolution de la fréquence des séances d'ECT

4.1.1 Nombre de séances par mois par périodes

A - 4 patients VNS+ECT

	Début – T0	T0 – 1 mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	5,17	1,45	1,45	0,92	0,93	1,00	1,23
D	2,00	0,99	0,93	0,79	NA	NA	NA
E	2,53	3,23	1,63	1,11	0,97	NA	NA
F	4,35	2,63	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	3,51	2,08					
Sd	1,29	0,90					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	1,04
D	6 – 7 mois	0,72
E	9 – 10 mois	0,84
F	1 – 2 mois	2,17

Sur le dernier relevé de période commun aux 4 patients (VNS+ECT), soit entre T0 et 1 mois, le nombre moyen de séances a diminué d'1,43 séance par mois par rapport à avant T0, soit d'un facteur 1,7.

Chez le patient E, on voit que ce nombre a augmenté à cette période. Ceci était dû au fait qu'autour de la période de T0, un espacement des ECT plus important avait été essayé et occasionné une rechute, nécessitant des séances plus fréquentes.

La diminution la plus importante a lieu chez le patient C, selon un facteur 3,6.

Puisque chez le patient F, les ECT ont été arrêtées du fait de leur inefficacité et d'effets indésirables cognitifs importants, nous pouvons choisir d'exposer les résultats concernant les 3 autres patients, pour lesquels les ECT étaient efficaces, et donc la réduction du nombre de séances ECT par mois puisse donc évoquer un impact positif de la VNS. De plus, cela permettra d'obtenir une durée commune de suivi post-VNS plus longue afin d'agrandir la possibilité de comparaison.

La sous-partie A ci-dessus concernait les 4 patients, la sous partie-B ci-dessous concerne les 3 patients C, D, E, et il en sera aussi ainsi pour la suite.

B – 3 patients C, D, E

	Début – T0	T0 – 1 mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	5,17	1,45	1,45	0,92	0,93	1,00	1,23
D	2,00	0,99	0,93	0,79	NA	NA	NA
E	2,53	3,23	1,63	1,11	0,97	NA	NA
Moyenne	3,23	1,89	1,34	0,94			
Sd	1,39	0,97	0,30	0,13			

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	1,04
D	6 – 7 mois	0,72
E	9 – 10 mois	0,84

Nous choisissons de comparer les données des patients jusqu'à la dernière période définie où des données sont disponibles pour les 3. Celle-ci est la période 3 – 6 mois post-VNS.

En moyenne, la diminution la plus importante se fait entre avant T0 et T0 – 1 mois, d'un facteur 1,7 (le même que pour les 4 patients) (nous évoquons ici la présence d'une cure d'attaque en pré-VNS).

Sur les passages de T0 – 1 mois à 1 – 3 mois puis à 3 – 6 mois, la diminution se poursuit et correspond à chaque fois à un facteur 1,4 (1 – 2) ; 1,4 (1,2 – 1,6).

La diminution du nombre de séances par mois se poursuit sur la dernière période de relevé de chaque patient (2^{ème} table).

4.1.2 Espacement des séances d'ECT

Il s'agit de l'évolution du délai moyen, en semaines puis en jours, entre 2 séances ECT, sur les différentes périodes.

A –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	0,84	3,00	2,65	3,81	4,65	4,15	3,52
D	2,18	4,29	4,72	5,51	NA	NA	NA
E	1,72	1,36	2,65	3,91	4,50	NA	NA
F	1,00	1,64	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	1,44	2,57					
Sd	0,54	1,17					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	4,19
D	6 – 7 mois	6,01
E	9 – 10 mois	5,15
F	1 – 2 mois	2,00

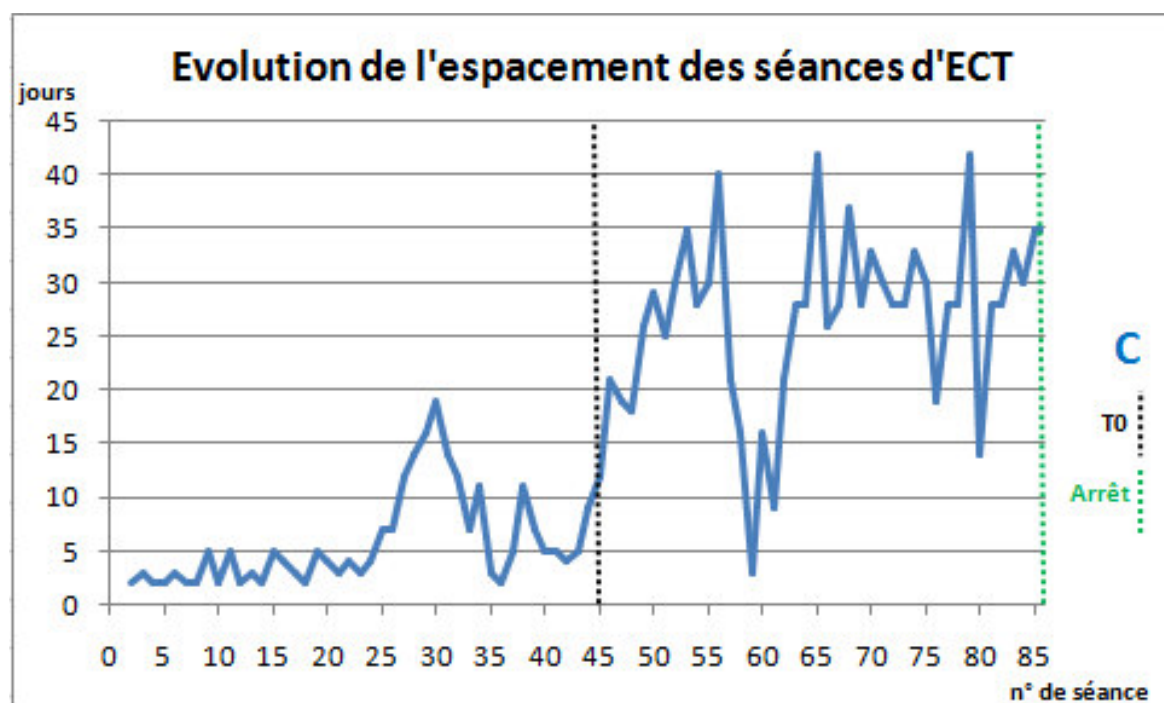
Le délai entre 2 séances a été augmenté de plus d'une semaine, et selon un facteur 1,8 (augmentation la plus importante : facteur 3,6 pour le patient C) sur la moyenne du groupe de 4 patients, entre la pré-VNS et la période T0 – 1 mois. Ce n'était pas le cas pour le patient E que nous avons mentionné ci-dessus.

B –

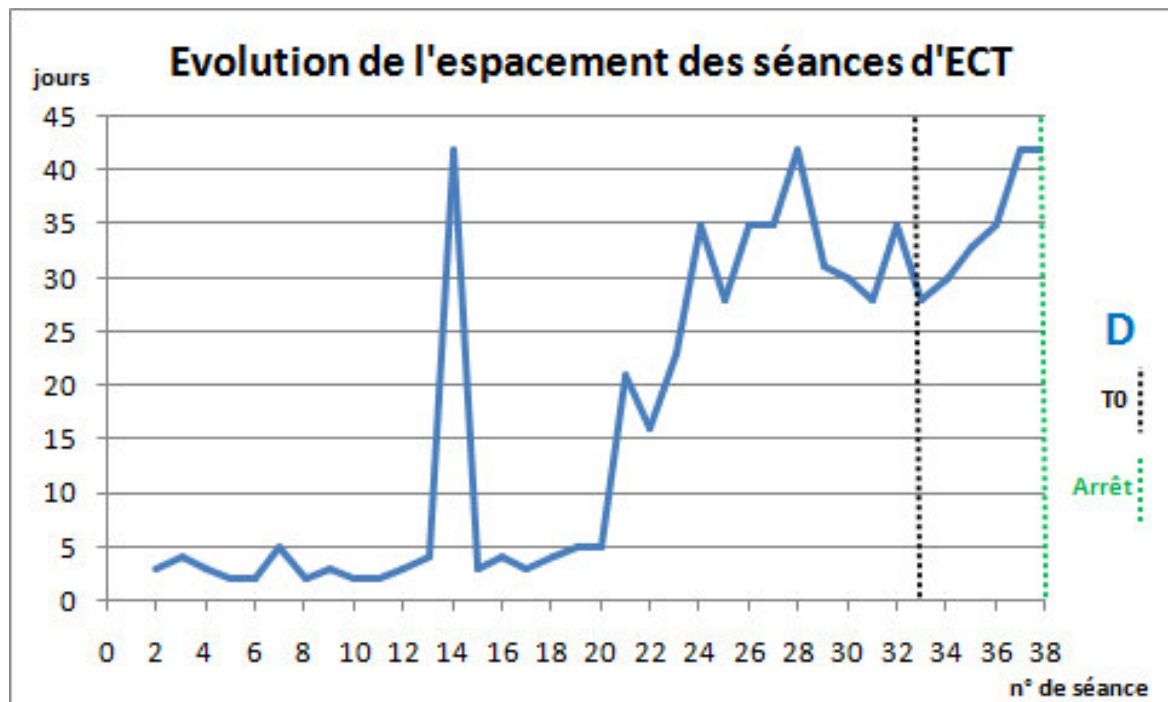
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	0,84	3,00	2,65	3,81	4,65	4,15	3,52
D	2,18	4,29	4,72	5,51	NA	NA	NA
E	1,72	1,36	2,65	3,91	4,50	NA	NA
Moyenne	1,58	2,88	3,34	4,41			
Sd	0,56	1,20	0,98	0,78			

Ici en moyenne d'une période à l'autre, on retrouve une augmentation du délai qui se poursuit, respectivement selon des facteurs 1,8 (la plus importante : 3,6 pour le patient C / réduction pour le patient E de 1,3), soit une augmentation moyenne d'1,3 semaine ; 1,2 (la plus importante : 1,9 pour le patient E ; réduction pour le patient C de 1,1), soit une augmentation moyenne de 0,46 semaine ; 1,3 (1,2 – 1,5), soit une augmentation moyenne d'1,07 semaine.

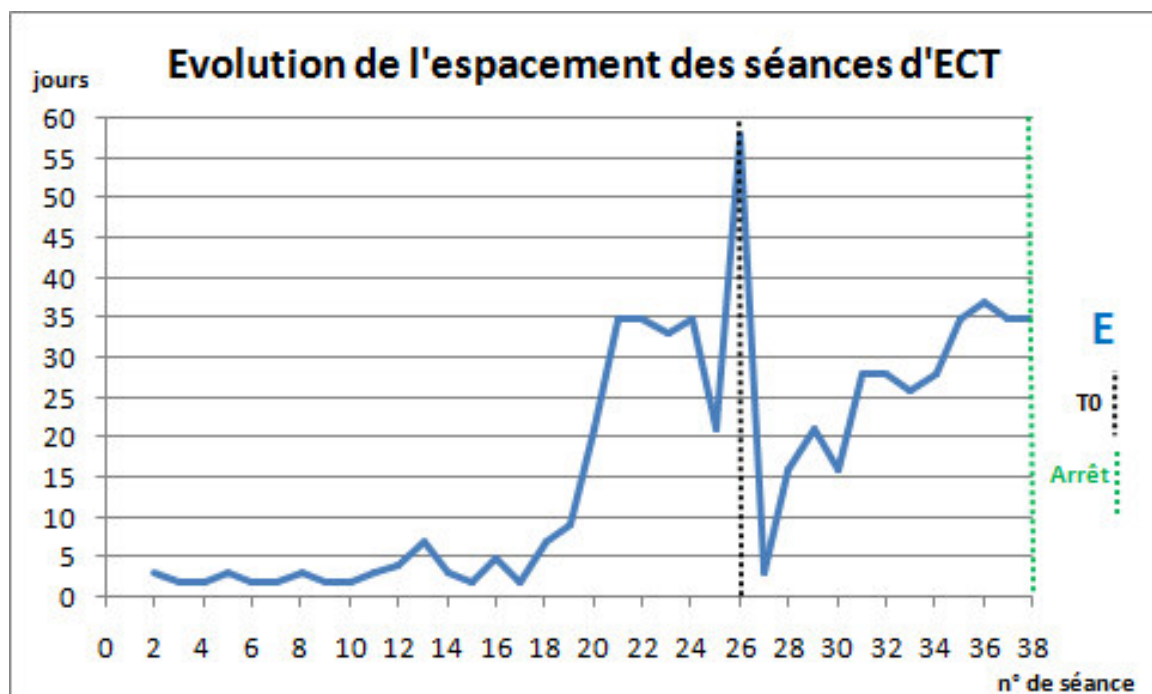
Nous avons souhaité représenter la dynamique de l'espacement des séances sur toute la période de l'étude pour chaque patient :



Le patient C bénéficie d'une cure plus rapprochée en post-VNS lors d'une acutisation.



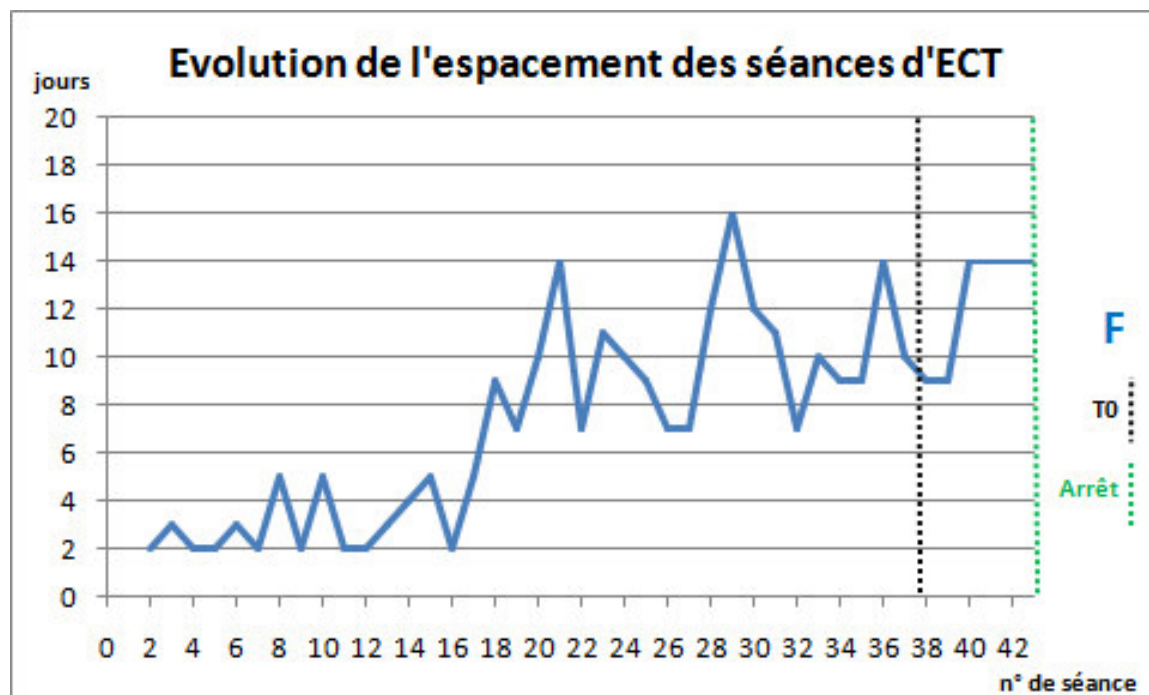
La patiente D connaît un espacement en pré-VNS qui correspond à la fin de la cure d'attaque suivie d'une rechute, occasionnant la reprise de séances avec la décision d'ECT d'entretien. Alors que l'espacement des ECT s'était réduit puis stagnait autour de T0, ensuite il augmente de façon importante.



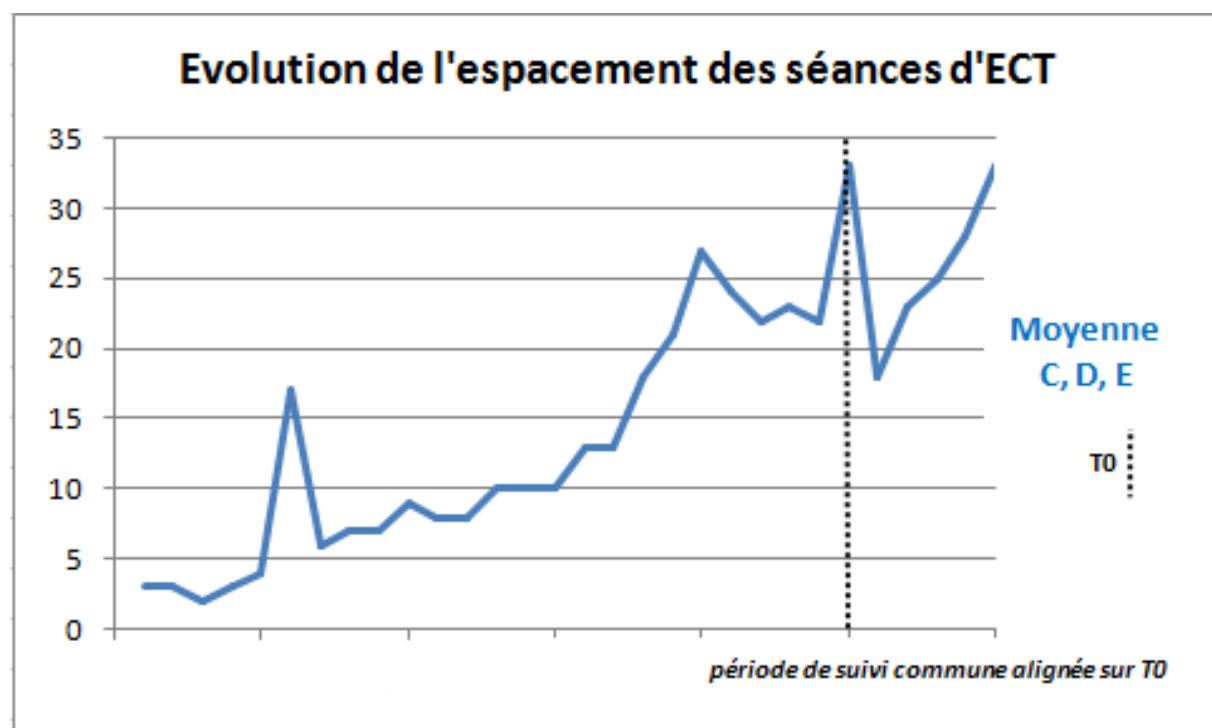
Le patient E présente une rechute lors du 1^{er} espacement des ECT à plus de 6 semaines, autour de l'implantation, et nécessite une nouvelle cure rapprochée.

Chez ces 3 patients pour lesquels les ECT étaient efficaces, le délai entre les séances augmente de façon continue en post-VNS, de la façon la plus harmonieuse pour D et E, avec pour tous les 3 l'atteinte d'un plateau, permettant l'arrêt des séances.

On peut dire à la lecture de ces graphiques que la VNS a aidé à diminuer la fréquence puis à arrêter les ECT.



Voici ci-dessous l'espacement des séances d'ECT sur la moyenne des patients C, D, E (ECT efficaces), sur la période alignée autour de T0 (en termes de séances).



Le pic de diminution post-T0 correspond à la cure rapprochée du patient E.

La patiente D bénéficie de peu de séances après T0, c'est pourquoi le suivi sur le nombre de séances aligné pour les 3 patients C, D, E, autour de T0, n'est pas long.

Concentrons-nous désormais sur la question, au-delà de l'espacement des séances, de l'arrêt des ECT.

4.1.3 Arrêt des ECT

	Arrêt des ECT
C	oui
D	oui
E	oui
F	<i>oui</i>
Moyenne	4 / 4

On relève que les ECT ont été arrêtées chez les 4 patients qui étaient tous en phase d'ECT de maintenance, en mettant en avant les 3, C, D, E, pour lesquels les ECT étaient efficaces.

A -

	Durée entre le début des ECT et T0 (mois)	Durée entre T0 et l'arrêt des ECT
C	9,17	35,69
D	15,05	6,97
E	9,89	10,12
F	8,71	1,94
Moyenne	10,71	13,68

B -

	Durée entre le début des ECT et T0 (mois)	Durée entre T0 et l'arrêt des ECT
C	9,17	35,69
D	15,05	6,97
E	9,89	10,12
Moyenne	11,37	17,59

A -

	Nombre de séances entre le début des ECT et T0	Nombre de séances entre T0 et l'arrêt des ECT
C	45	41
D	31	7
E	25	13
F	38	5
Moyenne	34,75	16,5

B -

	Nombre de séances entre le début des ECT et T0	Nombre de séances entre T0 et l'arrêt des ECT
C	45	41
D	31	7
E	25	13
Moyenne	33,67	20,33

En moyenne pour les 3 patients pour lesquels les ECT étaient efficaces, la durée jusqu'à l'arrêt des ECT après T0 était plus importante que la durée entre le début des ECT et T0, d'un facteur 1,5. A cela on peut opposer 1) que la durée des ECT pré-VNS comprenait une phase de cure d'attaque, alors que tous les patients étaient en phase d'ECT de maintenance à T0 ; 2) que la réduction du nombre de séances en post-VNS obéit à un facteur supérieur à celui de l'augmentation de cette durée (1,6). C'est-à-dire que le nombre de séances a davantage diminué en post-VNS par rapport à la période pré-VNS, que la durée n'a augmenté. Or, c'est le nombre de répétition de séances qui impacte le plus les patients.

La sismodépendance était avant tout majeure pour le patient C, bipolaire à cycle rapide, qui a nécessité 45 séances en 9 mois en pré-VNS. Entre T0 et l'arrêt, il a bénéficié d'un nombre de séances inférieur, pendant une durée quasiment quatre fois supérieure. Le sevrage des ECT chez lui en post-VNS aura duré presque 3 ans.

Pour les patients D et E, contrairement au patient C, une première tentative d'arrêt des ECT avait pu être réalisée avant l'implantation, mais ils ont alors rechuté. Aussi, ils souffrent d'une pathologie moins instable. La moyenne de durée jusqu'à l'arrêt des ECT pour ces deux patients est de 8,5 mois. On peut rappeler que l'apparition de l'efficacité en terme symptomatique en regroupant tous les patients traités par VNS+ECT hormis le patient F, était visible à la période de relevé entre 6 et 9 mois.

Chez la patiente D, la durée entre T0 et l'arrêt des ECT est de 2,2 fois inférieure à la durée entre le début des ECT et T0. Pour le patient E, la durée post-VNS n'est que très légèrement supérieure. Aussi, pour la patiente D, le nombre de séances en post-VNS est plus de quatre fois inférieur au nombre effectué en pré-VNS. Pour le patient E, il est de deux fois inférieur.

Ainsi, on peut suggérer que la VNS aide à l'arrêt des ECT chez ces patients sismodépendants, de façon plus rapide en cas de degrés d'instabilité et de sismodépendance apparaissant moins importants, mais suite à la VNS, les ECT ont également pu être arrêtées chez un patient bipolaire à cycle rapide particulièrement sismodépendant (pour lequel l'espacement des séances avait été moins graduel pendant un temps important en post-VNS que pour les deux autres patients).

Les réponses proposées ci-dessus suggèrent que l'ajout de la VNS au traitement par ECT puisse correspondre à un bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité, puisque l'état des 4 patients ne nécessitera plus d'ECT à partir d'une certaine durée post-allumage. Ceci peut aller dans le sens de notre hypothèse, à savoir que la VNS puisse constituer un relai vis-à-vis de la prise en charge par ECT à partir d'un certain temps. Aussi, l'arrêt des séances d'ECT a un impact positif considérable, étant donné les différentes contraintes imposées par la poursuite des ECT de maintenance, relativement aux effets indésirables liés aux ECT (cognitifs surtout) dont se plaignent les patients (3 sur 4 ici), et au retentissement économique.

Par la suite et puisque cela n'avait pas été systématiquement étudié dans ce que nous lisions dans les publications disponibles à ce jour, nous nous sommes interrogés sur le rapport bénéfice-risque de l'utilisation conjointe de la VNS et de l'ECT.

Pour cela, premièrement nous nous sommes demandé si l'instauration de la VNS, aurait un impact sur une modification des paramètres ECT traduisant une diminution de la capacité des ECT selon les paramètres en place, à produire des crises convulsives, du fait de l'effet antiépileptique au long cours pour lequel la VNS avait obtenu historiquement son indication initiale.

4.2 Evolution de la qualité des crises ECT

Cela aurait pu se manifester par la nécessité d'une augmentation de la charge (correspondant à une augmentation du seuil de crise chez les patients), qui aurait été plus importante en post-VNS qu'en pré-VNS : une augmentation plus importante car nous savons que le seuil de crise augmente de toute façon en règle générale au fur et à mesure du traitement par ECT du fait de son propre effet anticonvulsivant.

4.2.1 Evolution de la charge ECT

Nous avons représenté l'évolution de la charge, en % 1) entre avant et après T0 2) selon les périodes plus précises déjà plusieurs fois utilisées 3) selon la dynamique totale dans l'évolution des séances, par patient et en moyenne.

1)

	Av T0	Ap T0
C	70,00	102,44
D	57,93	74,00
E	91,54	117,50
F	103,16	130,00

Moyenne	80,66	105,99
Sd	17,71	20,89

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moyenne	80,6568477	105,984756	25,3279084
Sd	17,7111379	20,8861774	5,8947068

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients VNS+ECT (la p-value renvoyée est de 0.125 (V=0)).

2)

A –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	70	100,00	100,00	103,33	110,00	110,00	102,14
D	57,93	70,00		75,00	NA	NA	NA
E	91,54	110,00	116,67	120,00	120,00	NA	NA
F	103,16	130,00	NA	NA	NA	NA	NA

Moyenne	80,66	102,50					
Sd	17,71	21,65					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	100,67
D	6 – 7 mois	80,00
E	9 – 10 mois	120,00
F	1 – 2 mois	130,00

B –

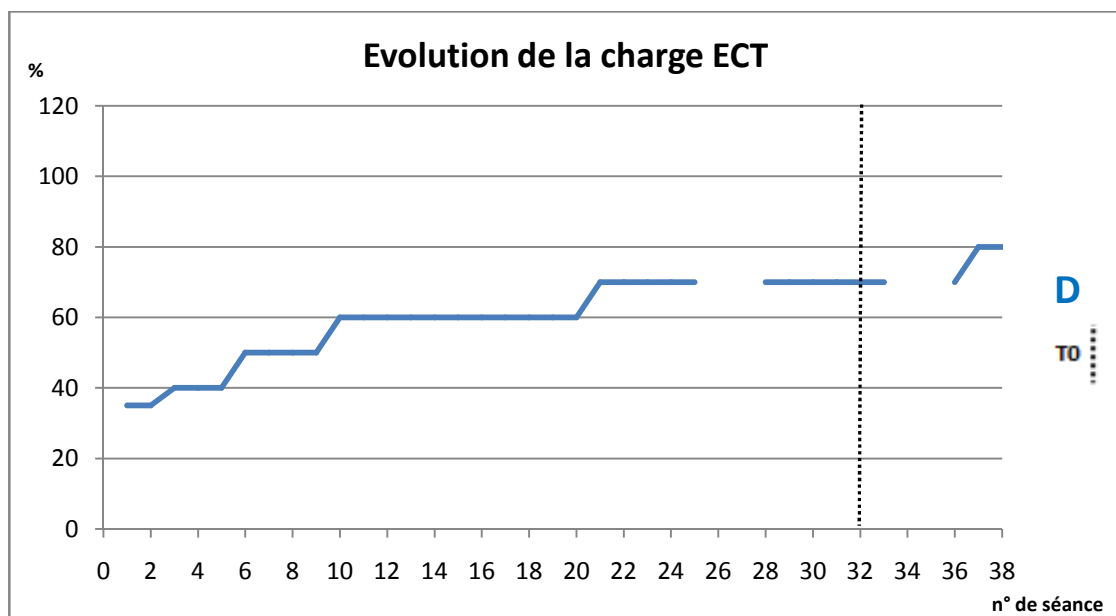
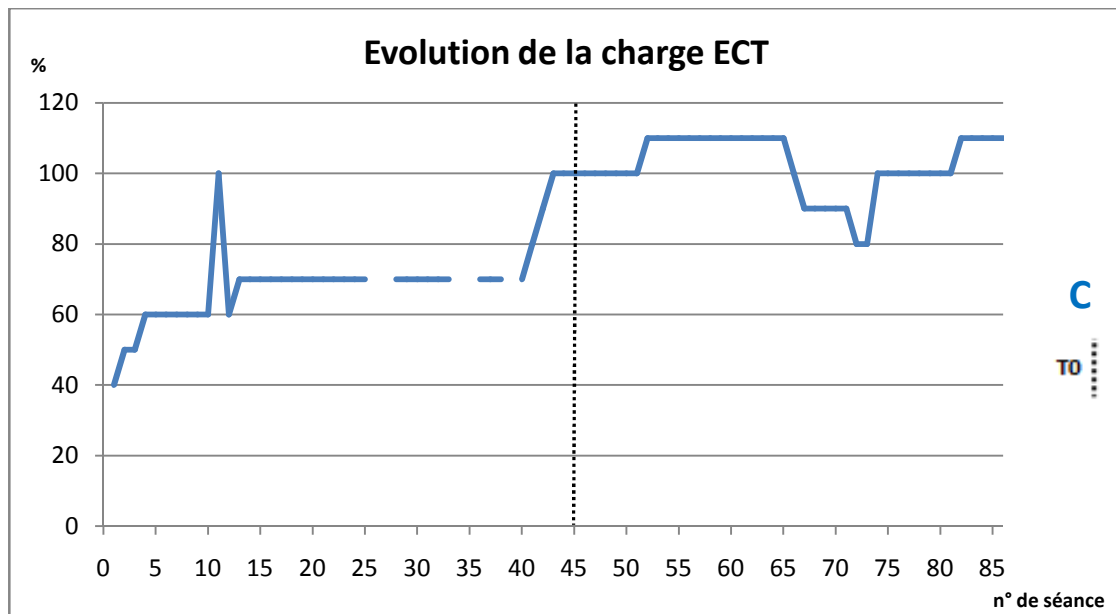
L'étude des 3 patients C, D, E pour lesquels les ECT ont été efficaces, permet une comparaison sur un temps post-VNS plus long.

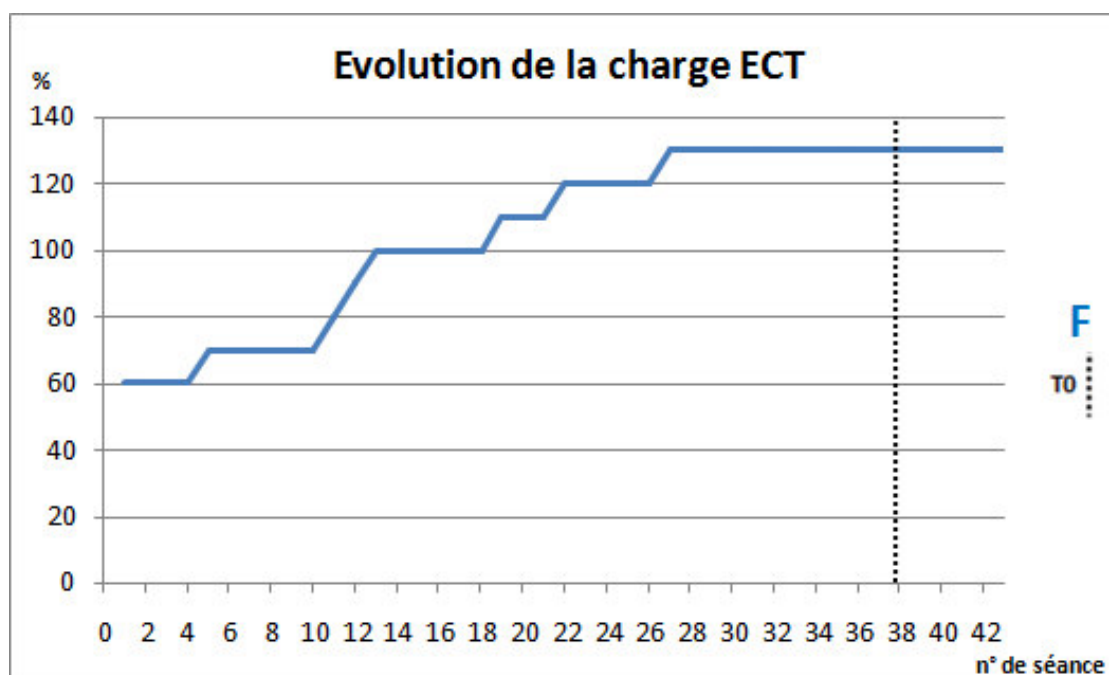
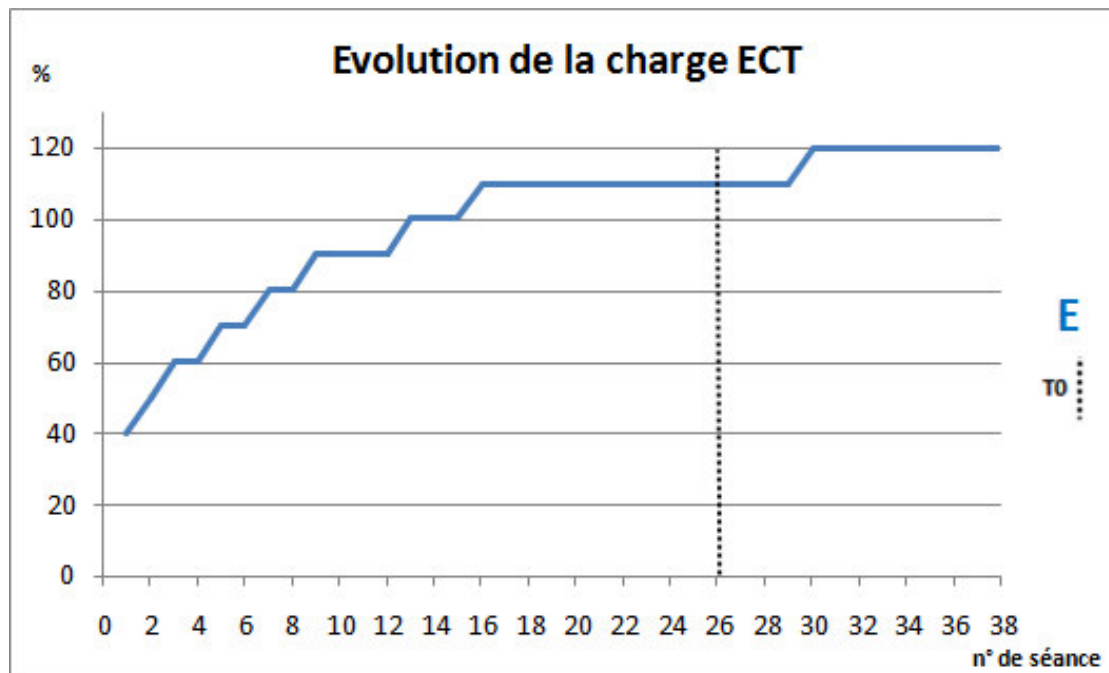
Ici aussi, nous avons évalué la moyenne lorsque les données étaient disponibles pour les 3 patients (la case grise signifie qu'entre 1 et 3 mois post-VNS), nous n'avons pas retrouvé de valeur de charge pour la patiente D).

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	70	100,00	100,00	103,33	110,00	110,00	102,14
D	57,93	70,00		75,00	NA	NA	NA
E	91,54	110,00	116,67	120,00	120,00	NA	NA
Moyenne	80,66	93,33		99,44			
Sd	13,90	17,00		18,58			

3)

Les coupures de courbes sur les graphiques suivants correspondent aux séances pour lesquelles la charge n'était pas notifiée dans le dossier pour les séances correspondantes.

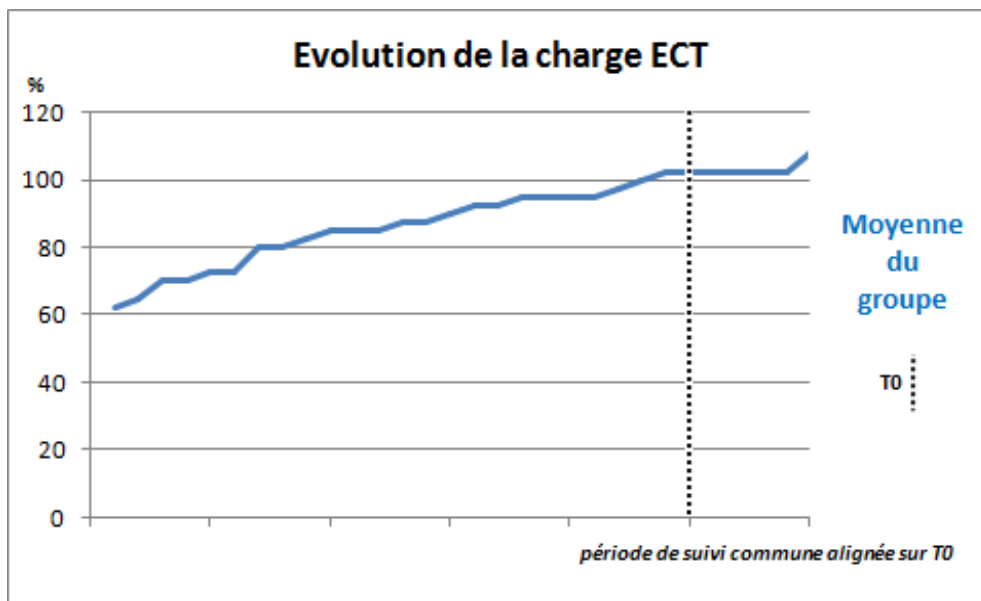




Pour les 4 patients, la majorité de l'augmentation de la charge pendant le traitement par ECT a eu lieu avant T0, jusqu'à atteindre un plateau. On ne repère pas graphiquement d'influence de la VNS sur l'augmentation de la charge.

En ce qui concerne l'évolution moyenne, nous prenons en compte les 4 patients. Faire la moyenne des 3 patients pour lesquels les ECT étaient efficaces était intéressant pour étudier l'espacement des ECT (ce n'est plus le sujet d'étude ici); ainsi que pour avoir une durée de suivi post-VNS sur plus de séances, mais les données manquantes pour D en ce qui concerne

la charge font que cela n'est pas pertinent (cela ne donnait une moyenne que sur 2 patients). Aussi, nous choisissons sur la période alignée autour de T0 pour les 4 patients de ne pas prendre en compte les données manquantes pour la courbe moyenne, qui sinon ne donne rien de lisible.



On retrouve cette notion de plateau. A la fin de la période de suivi commune, on décèle un début d'augmentation (quittant le plateau), qui sera de 10% pour les 2 patients correspondants et de courte durée avant d'atteindre de nouveau un plateau sans nouvelle augmentation.

Aussi, nous nous sommes demandé si l'instauration de la VNS, aurait un impact sur une diminution de l'efficacité des crises, visible grâce à un autre paramètre.

Cela aurait pu se manifester par une diminution des durées de crise, qui aurait été plus importante en post-VNS qu'en pré-VNS : une diminution plus importante car nous savons que la durée de crise diminue de toute façon en règle générale au fur et à mesure du traitement par ECT du fait de son propre effet anticonvulsivant. Nous avons donc questionné l'impact de la VNS sur la qualité des crises.

4.2.2 Evolution de la durée des crises ECT

Nous avons représenté l'évolution de cette durée, en secondes 1) entre avant et après T0 2) selon les périodes plus précises déjà plusieurs fois utilisées 3) selon la dynamique totale dans l'évolution des séances, par patient et en moyenne.

1)

	Av T0	Ap T0
C	43,43	85,08
D	36,7	47
E	36,16	46,08
F	31,69	29,83

Moyenne	37,00	52,00
Sd	4,19	20,28

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	36,995754	51,9989035	15,0031495
Sd Test	4,19138934	20,2829042	16,1431263

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les 4 patients (la p-value renvoyée est de 0.25 (V=1)).

2)

A –

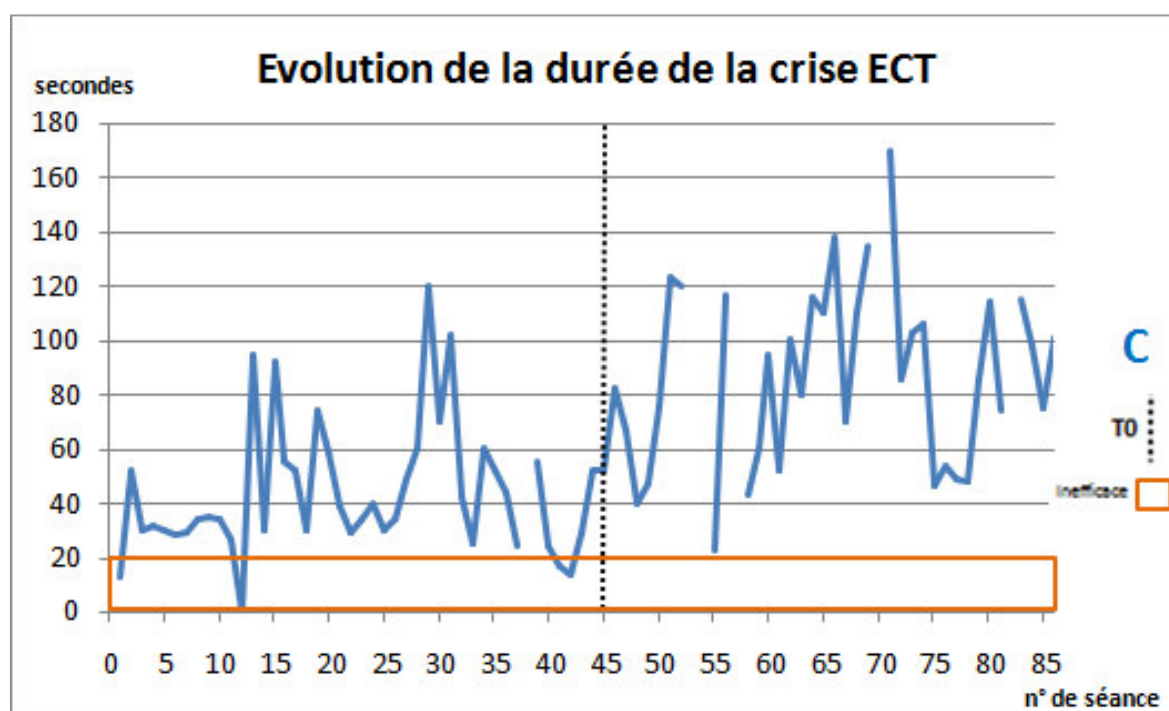
	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	43,43	52,00	63,00	82,00	120,00	70,00	92,42
D	36,70	79,00	40,00	17,50	NA	NA	NA
E	36,16	48,00	15,50	39,67	61,67	NA	NA
F	31,69	23,00	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	37,00	50,50					
Sd	4,19	19,86					

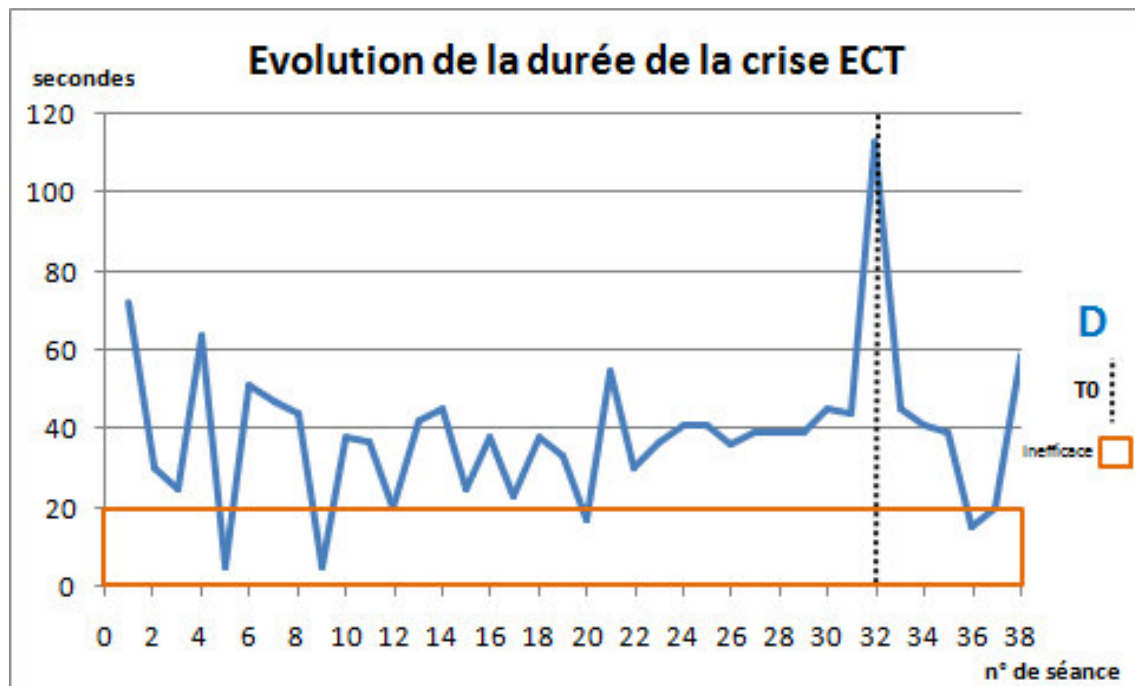
	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	88,33
D	6 – 7 mois	59,00
E	9 – 10 mois	74,00
F	1 – 2 mois	36,67

B –

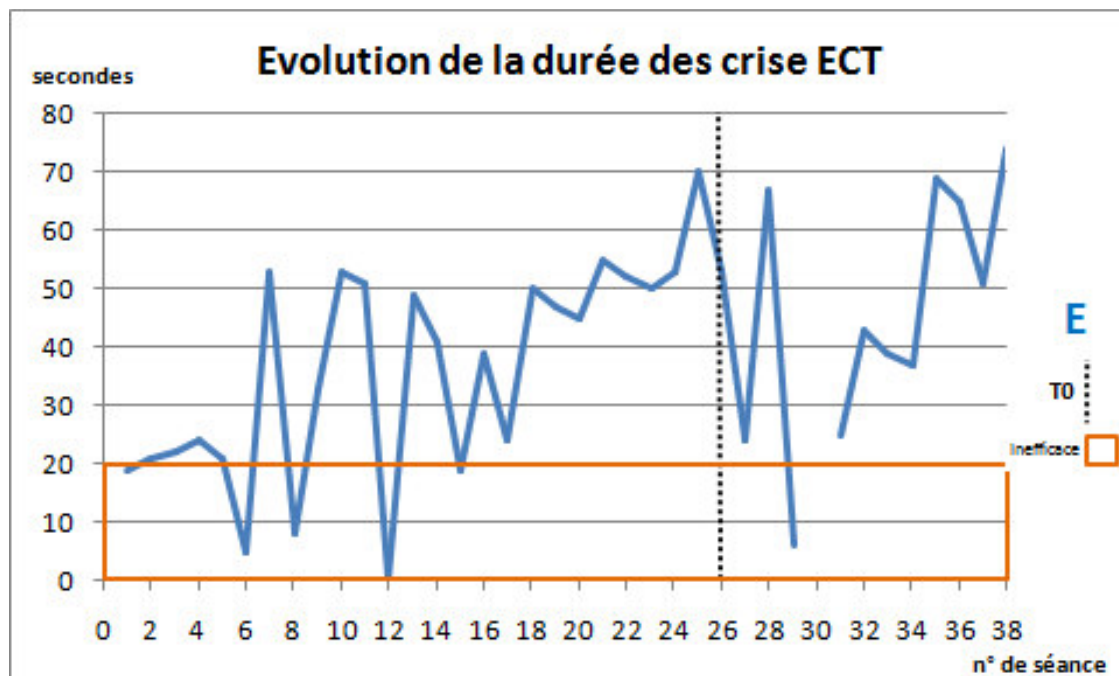
	Début - T0	T0 - 1mois	1 - 3 mois	3 - 6 mois	6 - 9 mois	9 - 12 mois	12 - 24 mois
C	43,43	52,00	63,00	82,00	120,00	70,00	92,42
D	36,70	79,00	40,00	17,50	NA	NA	NA
E	36,16	48,00	15,50	39,67	61,67	NA	NA
Moyenne	38,76	59,67	39,50	46,39			
Sd	3,31	13,77	19,40	26,76			

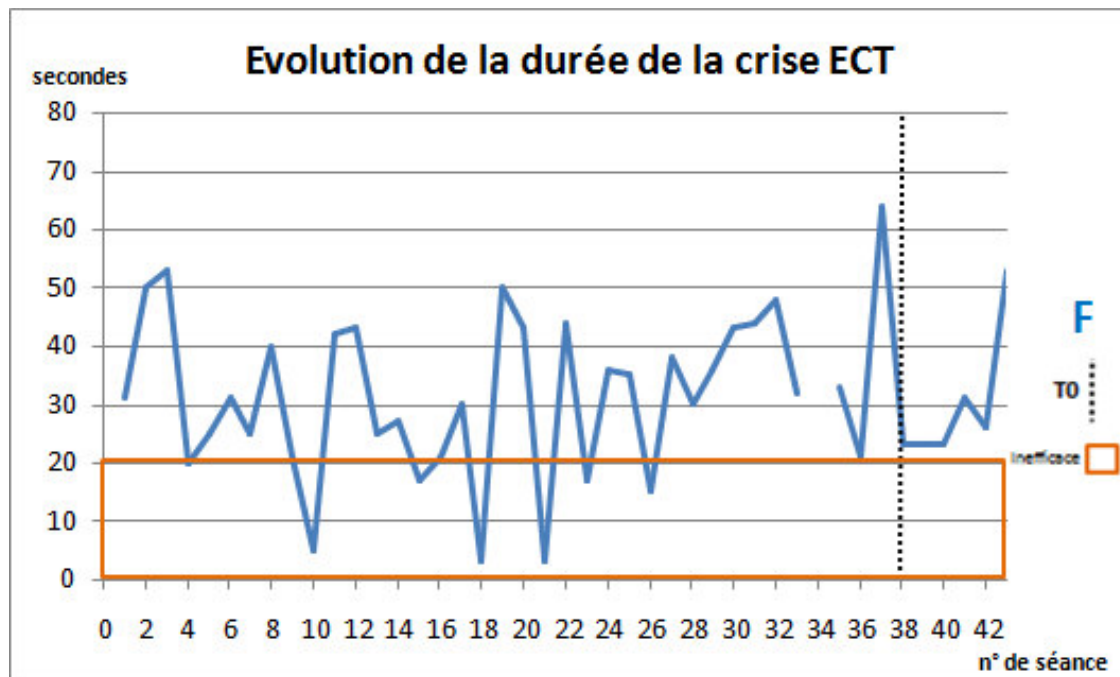
3)



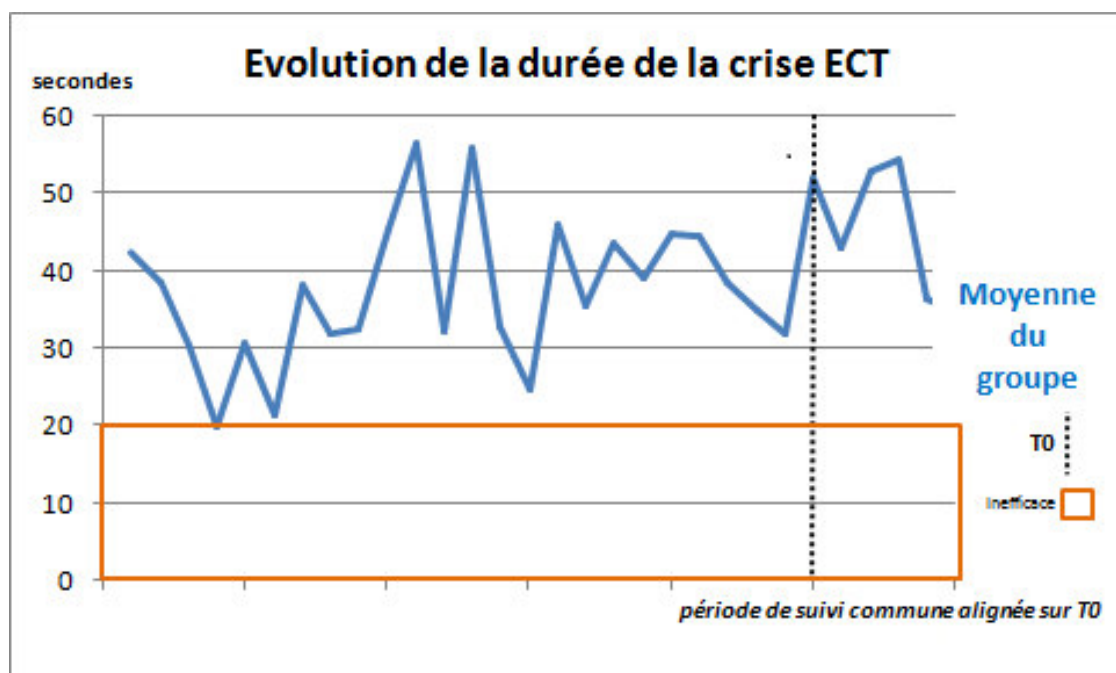


On observe chez la patiente D une crise prolongée lors de la 32^{ème} séance ECT, qui a eu lieu 2 jours après l'allumage de la VNS. Celle-ci n'a pas été commentée sur le plan anesthésique.

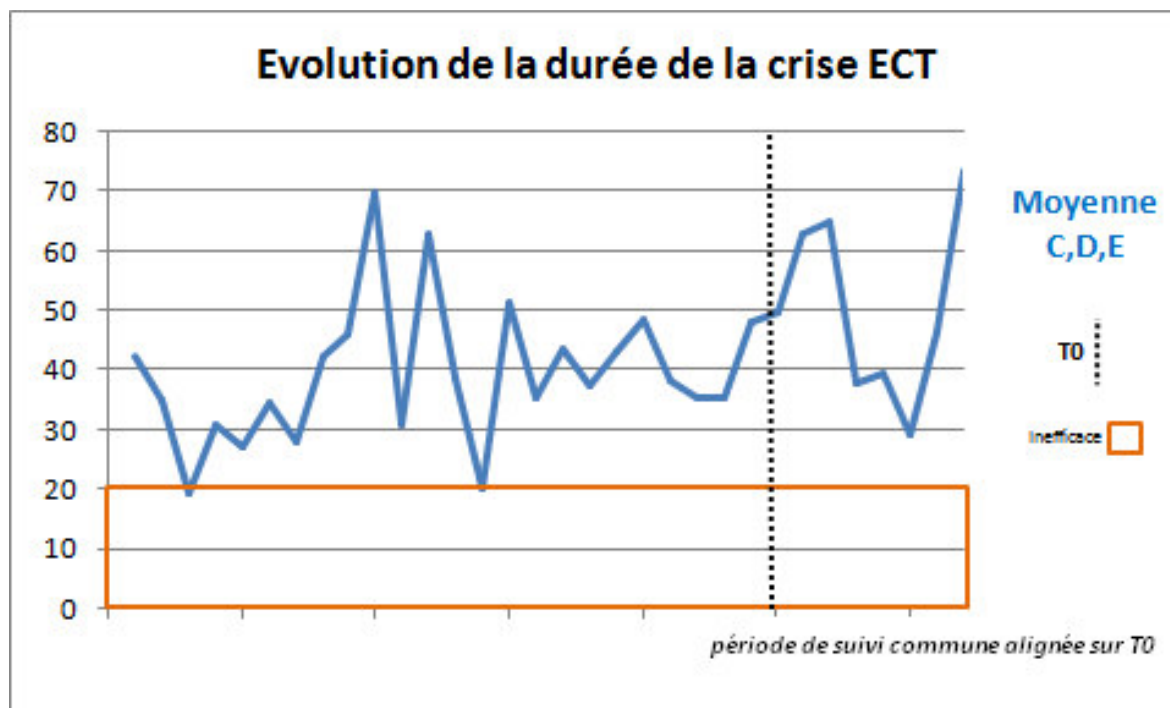




A -



B -



D'après ces graphiques, on n'observe pas d'impact négatif de la VNS en termes d'une diminution de la durée des crises ni d'une augmentation de la fréquence de crises inefficaces.

La table ci-dessous étudie spécifiquement cette question, puisqu'elle fait apparaître le taux de crises inefficaces avant versus après T0.

	Av T0	Ap T0
C	9,30%	0,00%
D	6,70%	0,00%
E	16,00%	8,30%
F	16,70%	0,00%

Moyenne	12,18%	2,08%
Sd	4,28%	3,59%

Elle montre même une diminution moyenne de la fréquence des crises inefficaces après T0, leur taux est de 0,00% pour 3 patients sur 4, et réduit chez le 4^{ème} patient.

4.3 Dispositifs

Ainsi, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact visible sur le dispositif ECT, et vice-versa, car l'interrogation du stimulateur après les séances ne montrait pas de détérioration chez les 4 patients.

Après avoir spécifié que la VNS n'a apparemment pas d'influence négative sur la qualité des crises produites lors des séances ECT chez les patients bénéficiant des deux traitements, nous nous sommes interrogés sur la potentialité d'induction d'effets indésirables par cette association thérapeutique, compte tenu de ce que nous avons décrit en première partie dans la sous-partie « effets indésirables ».

Nous soulignons que pour les 4 patients, le stimulateur VNS a été éteint le matin de la séance, et rallumé après la séance.

4.4 Evolution des paramètres vitaux (lors des séances d'ECT)

Nous nous sommes d'abord questionnés sur l'impact éventuel de l'association de la VNS et de l'ECT sur la tension artérielle, sur la fréquence cardiaque, et sur la saturation en oxygène. Ce sont les paramètres vitaux surveillés au cours de l'ECT. Or, nous avons décrit l'impact général des ECT sur le système nerveux autonome qui peut mener à des événements indésirables, ainsi que les rôles physiologiques du nerf vague et les effets indésirables apparus dans la littérature VNS en ce qui concerne les paramètres vitaux.

Pour chacun de ces paramètres vitaux, nous nous sommes intéressés à la fois : à la première valeur reportée dans les dossiers d'anesthésie ECT des patients qui correspond au monitoring à l'arrivée du patient sur la table (avant la crise) ; à la deuxième valeur qui est reportée pendant la crise ; et au différentiel entre la valeur pendant la crise et la valeur avant la crise, en nous demandant si la présence du stimulateur du nerf vague modifiait l'ampleur de l'impact de l'ECT sur ces paramètres, c'est-à-dire l'ampleur de la réaction de l'organisme aux ECT.

Pour ces 3 types de paramètres vitaux, nous exposons les résultats de comparaison 1) avant-après T0 et 2) selon les périodes plus précises post-VNS utilisées jusqu'alors.

Nous faisons aussi apparaître les moyennes relatives au groupe des 4 patients (A) ; ainsi que celles qui concernent les 3 patients (B), pour obtenir une durée de comparaison plus

longue en termes de moyenne : jusqu'à la période 3 – 6 mois (alors que le patient F a bénéficié d'une durée d'ECT post-VNS plus courte pour rappel).

4.4.1 Evolution de la tension artérielle

Nous avons traduit les valeurs de tension artérielle en pression artérielle moyenne (PAM) (en mmHg) (avant la crise, et pendant la crise).

Avant la crise

1)

	Av T0	Ap T0
C	95,25	99,55
D	88,30	96,9
E	105,87	119,21
F	89,67	88

Moyenne	94,77	100,92
Sd	6,91	11,39

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moyenne	94,7706177	100,916485	6,14586754
Sd	6,91475869	11,3949631	5,52823844

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0.125 (V=0)).

2)

A –

	Début – T0	T0 – 1 mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	95,25	103,33	94,44	97,22	100,00	94,55	99,90
D	88,30	92,50	97,50	100,83	NA	NA	NA
E	105,87	118,89	119,56	117,22	131,11	NA	NA
F	89,67	83,33	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	94,77	99,51					
Sd	6,92	13,24					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	101,00
D	6 – 7 mois	96,67
E	9 – 10 mois	130,00
F	1 – 2 mois	89,44

B –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	95,25	103,33	94,44	97,22	100,00	94,55	99,90
D	88,30	92,50	97,50	100,83	NA	NA	NA
E	105,87	118,89	119,56	117,22	131,11	NA	NA
Moyenne	96,47	104,91	103,83	105,09			
Sd	7,22	10,83	11,19	8,70			

En moyenne chez ces 4 patients, l'introduction de la stimulation du nerf vague n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la tension artérielle mesurée à l'arrivée sur la table d'ECT.

Pendant la crise :

1)

	Av T0	Ap T0
C	107,77	108,83
D	99,37	114,5
E	112,44	131,23
F	101,86	107,08

Moyenne	105,36	115,41
Sd	5,10	9,54

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moyenne	105,362296	115,4125	10,0502038
Sd	5,09919931	9,53666445	7,18344345

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0.125 (V=0)).

2)

A –

	Début – T0	T0 – 1 mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	107,77	105,00	121,67		101,83	98,33	108,52
D	99,37	118,33	126,67	100,33	NA	NA	NA
E	112,44	138,44	133,00	117,67	125,00	NA	NA
F	101,86	104,17	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	105,36	116,49					
Sd	5,10	13,87					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	110,42
D	6 – 7 mois	146,67
E	9 – 10 mois	130,00
F	1 – 2 mois	110,00

B –

	Début – T0	T0 – 1 mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	107,77	105,00	121,67		101,83	98,33	108,52
D	99,37	118,33	126,67	100,33	NA	NA	NA
E	112,44	138,44	133,00	117,67	125,00	NA	NA
Moyenne	106,53	120,59	127,11				
Sd	5,41	13,75	4,64				

En moyenne chez ces 4 patients, l'introduction de la stimulation du nerf vague n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la tension artérielle mesurée pendant la crise ECT.

Différentiel PAM pendant-avant la crise :

	Av T0	Ap T0
C	13,10	10,08
D	12,48	15,89
E	7,96	8,20
F	10,39	20,42

Moyenne	10,98	13,65
Sd	2,01	4,83

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moyenne	10,9837771	13,6472222	2,66344513
Sd Test	2,01074281	4,82762834	4,8186948

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0.375 (V=2)).

2)

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	13,10	-5,00	23,33		1,83	3,33	9,27
D	12,48	25,83	18,33	-0,50	NA	NA	NA
E	7,96	19,56	13,44	0,44	-21,67	NA	NA
F	10,39	18,33	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	10,98	14,68					
Sd	2,01	11,71					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	121,92
D	6 – 7 mois	26,33
E	9 – 10 mois	16,67
F	1 – 2 mois	22,50

B –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	13,10	-5,00	23,33		1,83	3,33	9,27
D	12,48	25,83	18,33	-0,50	NA	NA	NA
E	7,96	19,56	13,44	0,44	-21,67	NA	NA
Moyenne	11,18	13,46	18,37				
Sd	2,29	13,30	4,04				

En moyenne chez ces 4 patients, l'introduction de la stimulation du nerf vague n'a pas eu d'impact significatif sur le différentiel de tension artérielle mesuré entre pendant et avant la crise ECT.

D'après ces réponses, en moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la tension artérielle mesurée lors des séances ECT.

4.4.2 Hypotension artérielle

L'hypotension artérielle est un événement indésirable systématiquement reporté lors des séances d'ECT (que nous définissons ici par PAM < 65 mmHg).

Nous nous sommes demandé si la présence du stimulateur VNS chez les patients augmenterait la fréquence des hypotensions artérielles pendant les séances.

	Av T0	Ap T0
C	0,00%	0,00%
D	0,00%	0,00%
E	0,00%	0,00%
F	0,00%	0,00%

Chez ces 4 patients on n'a retrouvé dans les dossiers que 2 mentions d'hypotension avant T0.

La VNS ne semble donc pas avoir eu d'impact non plus sur l'apparition d'épisodes d'hypotension pendant les ECT.

4.4.3 Evolution de la fréquence cardiaque (en battements par minute)

Avant la crise :

	Av T0	Ap T0
C	76,20	81,92
D	79,26	79,29
E	76,48	39,60
F	72,11	86,00

Moyenne	76,01	71,70
Sd	2,55	18,69

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	76,0119683	71,7021978	- 4,30977048
Sd Test	2,55223556	18,6879262	19,4396759

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0.875 (V=4)).

2)

A –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	76,20	87,50	68,33	84,33	90,00	85,00	82,85
D	79,26	75,00	90,00	75,00	NA	NA	NA
E	76,48	38,00	35,50	44,50		NA	NA
F	72,11	110,00	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	76,01	77,63					
Sd	2,55	26,09					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	81,07
D	6 – 7 mois	75,00
E	9 – 10 mois	
F	1 – 2 mois	

B –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	76,20	87,50	68,33	84,33	90,00	85,00	82,85
D	79,26	75,00	90,00	75,00	NA	NA	NA
E	76,48	38,00	35,50	44,50		NA	NA
Moyenne	77,31	66,83	64,61	67,94			
Sd	1,38	21,02	22,40	17,01			

En moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la fréquence cardiaque mesurée à l'arrivée sur la table lors des séances ECT.

Pendant la crise :

1)

	Av T0	Ap T0
C	89,12	87,04
D	82,13	76,67
E	76,47	
F	73,85	71,67

Moyenne	80,39	78,46
Sd	5,86	6,40

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moyenne	80,3906213	78,4589372	- 3,23732977
Sd	5,85963946	6,40420481	1,57107513

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0.25 (V=6)).

2)

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	89,12	65,00			107,50	95,00	83,11
D	82,13	72,50	85,00	80,00	NA	NA	NA
E	76,47					NA	NA
F	73,85	62,50	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	80,39	66,67					
Sd	5,86	4,25					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	87,90
D	6 – 7 mois	70,00
E	9 – 10 mois	
F	1 – 2 mois	

Ici les données manquantes dans les dossiers font que l'on ne peut pas observer la moyenne au-delà de la période 0 – 1 mois.

En moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la fréquence cardiaque mesurée pendant la crise lors des séances ECT.

Différentiel pendant – avant la crise :

1)

	Av T0	Ap T0
C	14,03	-1,04
D	2,25	0,83
E	-0,84	
F	0,38	-10,00

Moyenne	3,96	-3,40
Sd	5,92	4,73

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	3,95548047	- 3,40277778	- 8,95745349
Sd Test	5,91947341	4,72732567	5,66499976

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0.25 (V=6)).

2)

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	14,03	-25,00			17,50	0,00	-9,90
D	2,25	-2,50	5,00	5,00	NA	NA	NA
E	-0,84					NA	NA
F	0,38	-20,00	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	3,96	-15,83					
Sd	5,92	9,65					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	6,40
D	6 – 7 mois	-5,00
E	9 – 10 mois	
F	1 – 2 mois	10,00

Ici les comparaisons sur les périodes ne sont pas possibles au-delà de la période T0 – 1 mois du fait des données manquantes.

En moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution du différentiel de fréquence cardiaque mesuré entre pendant et avant la crise lors des séances ECT.

D'après ces réponses, en moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la fréquence cardiaque mesurée lors des séances ECT.

L'apparition de bradycardies est systématiquement relevée lors des séances ECT (fréquence cardiaque < 60bpm).

Etant donné le rôle bradycardisant du nerf vague et les cas d'asystolie révélés par la littérature (rarissimes et lors du 1^{er} test au bloc opératoire uniquement), nous nous sommes demandé si la fréquence des bradycardies augmentait lors des ECT suite à l'implantation de la VNS.

4.4.4 Bradycardie

	Av T0	Ap T0
C	11,10%	42,50%
D	6,50%	0,00%
E	36,00%	40,00%
F	5,00%	0,00%

Moyenne	14,64%	20,63%
Sd	12,54%	20,64%

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moyenne	0,14640681	0,20625	0,05984319
Sd	0,12536765	0,20643931	0,15203925

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 1 (V=5)).

La VNS ne semble donc pas avoir eu d'impact non plus sur l'apparition d'épisodes de bradycardie pendant les ECT.

Nous nous sommes également demandé si la VNS augmentait le nombre d'anomalies détectables sur l'électrocardiogramme (autres que la bradycardie) pendant les ECT.

4.4.5 Autres anomalies sur l'électrocardiogramme (ECG)

Ce tableau reporte ces anomalies telles qu'elles ont été écrites dans les dossiers d'anesthésie ECT, et il précise combien de fois elles sont apparues.

	Av T0	Ap T0
C	5 x Extrasystoles (ventriculaires ou sans précision) sans retentissement 1 x Pause sinusale pendant 5 secondes post-ECT 1 x Episode de bigéminisme lors de la désaturation	1 x Trouble de conduction, indépendamment de la désaturation 1 x Quelques salves de tachycardie jonctionnelle
D		
E	1 x Pause sinusale 5 secondes	
F		

On repère des anomalies ECG autres que des bradycardies en post-VNS uniquement chez le patient C, au nombre de 2 alors qu'il en avait présenté 7 en pré-VNS.

Malheureusement les 2 types d'anomalie ECG reportées chez le patient C en post-VNS ne sont pas plus détaillées dans les dossiers. On peut souligner que l'espace habituellement réservé aux précisions quant aux drogues ayant été nécessaires pour corriger l'anomalie (par exemple : atropine lors des bradycardies) et à la surveillance nécessaire en post-ECT, était vide.

Puisqu'il s'agit du 3^{ème} paramètre vital monitoré lors des séances d'ECT, et que le nerf vague réduit la fréquence respiratoire, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'une modification dans les mesures de saturation en oxygène en post-VNS.

4.4.6 Evolution de la saturation en oxygène (en %)

Avant la crise :

1)

	Av T0	Ap T0
C	97,41	97,31
D	99,48	98,86
E	98,04	97,75
F	98,21	98,6

Moyenne	98,29	98,13
Sd	0,75	0,62

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	98,2857788	98,1303571	- 0,15542167
Sd Test	0,75312566	0,6243849	0,36751692

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0,625 (V=7)).

2)

A –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	97,41	95,50	95,00	93,50	97,00	98,00	98,92
D	99,48	98,50	99,50	98,00	NA	NA	NA
E	98,04	97,67	98,67	97,00	98,00	NA	NA
F	98,21	98,33	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	98,29	97,50					
Sd	0,75	1,20					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	99,46
D	6 – 7 mois	100,00
E	9 – 10 mois	100,00
F	1 – 2 mois	

B –

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	97,41	95,50	95,00	93,50	97,00	98,00	98,92
D	99,48	98,50	99,50	98,00	NA	NA	NA
E	98,04	97,67	98,67	97,00	98,00	NA	NA
Moyenne	98,31	97,22	97,72	96,17			
Sd	0,87	1,26	1,96	1,93			

En moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la saturation en oxygène mesurée à l'arrivée sur la table lors des séances ECT.

Pendant la crise :

1)

	Av T0	Ap T0
C	99,23	95,37
D	99,76	99,25
E	99,64	99,50
F	99,20	99,50

Moyenne	99,46	98,04
Sd	0,25	1,89

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	99,4588828	98,0394737	- 1,05427752
Sd Test	0,24734842	1,89147502	1,64652541

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0,375 (V=8)).

2)

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	99,23	100,00			87,50	95,00	93,00
D	99,76	98,00	99,00	100,00	NA	NA	NA
E	99,64	100,00	99,00	99,67		NA	NA
F	99,20	99,00	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	99,46	99,25					
Sd	0,25	0,83					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	99,71
D	6 – 7 mois	90,00
E	9 – 10 mois	100,00
F	1 – 2 mois	98,30

Ici les comparaisons sur les périodes ne sont pas possibles au-delà de la période T0 – 1 mois du fait des données manquantes.

En moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la saturation en oxygène mesurée pendant la crise lors des séances ECT.

Différentiel pendant – avant la crise :

1)

	Av T0	Ap T0
C	2,15	-2,37
D	0,29	1,25
E	1,43	1,50
F	1,00	1,25

Moyenne	1,22	0,04
Sd	0,68	1,71

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	1,21703297	0,04385965	- 0,80913823
Sd Test	0,67764763	1,70574004	2,16965037

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients (la p-value renvoyée est de 0,875 (V=4)).

2)

	Début – T0	T0 – 1mois	1 – 3 mois	3 – 6 mois	6 – 9 mois	9 – 12 mois	12 – 24 mois
C	2,15	4,00			-9,50	-5,00	-5,63
D	0,29	1,00	0,00	2,00	NA	NA	NA
E	1,43	2,50	0,33	2,67		NA	NA
F	1,00	0,00	NA	NA	NA	NA	NA
Moyenne	1,22	1,88					
Sd	0,67	1,52					

	Dernière période de relevé	
C	24 – 35,5 mois	2,86
D	6 – 7 mois	
E	9 – 10 mois	0,00
F	1 – 2 mois	2,50

Ici les comparaisons sur les périodes ne sont pas possibles au-delà de la période T0 – 1 mois du fait des données manquantes.

En moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution du différentiel de saturation en oxygène mesuré entre pendant et avant la crise lors des séances ECT.

D'après ces réponses, en moyenne chez nos 4 patients, l'introduction de la VNS n'a pas eu d'impact significatif sur l'évolution de la saturation en oxygène mesurée lors des séances ECT.

L'apparition d'hypoxémies (< 90 %) est systématiquement relevée lors des séances ECT (elle est prévenue par une ventilation au masque préalablement à l'induction de la crise). Etant donné le lien entre nerf vague et respiration, nous nous sommes demandé si la fréquence des hypoxémies augmentait lors des ECT suite à l'implantation de la VNS.

4.4.7 Hypoxémie

	Av T0	Ap T0
C	48,90%	45,00%
D	6,50%	0,00%
E	19,20%	8,30%
F	0,00%	0,00%

Moyenne	18,64%	13,33%
Sd	18,78%	18,60%

	Av. T0	Ap. T0	Diff
Moy. Test	0,18642818	0,13333333	- 0,05309484
Sd Test	0,18783973	0,18596595	0,03960378

Les valeurs après T0 ne sont pas significativement différentes de celles avant T0 pour les patients. La p-value renvoyée est de 0,1814 (V=6), donc celle-ci n'est pas significative.

La VNS ne semble donc pas avoir eu d'impact non plus sur l'apparition d'épisodes d'hypoxémie pendant les ECT.

Nous nous sommes également intéressés à l'apparition d'événements indésirables autres lors de la prise en charge par ECT.

4.5 Evolution des autres événements indésirables liés aux ECT

Détails :

	Av T0	Ap T0
C	1 pneumopathie d'inhalation	3 x confusions post-ECT 3 x crises convulsives prolongées 2 x crises interrompues devant une hypoxémie 1 x hyperthermie 1 x morsure de langue
D	1 x rash cutané	
E	1 x tracé EEG atypique 1 x hyperthermie post-ECT 2 x pneumopathies d'inhalation: associées au SAS 1 x Symptomatologie anxieuse importante autour des séances avec en conséquence une augmentation de sa consommation d'alcool 1 x angoisse extrême autour des troubles cognitifs	2 x hyperthermies post-ECT sans foyer infectieux retrouvé : <i>hypothèse d'une hyperthermie centrale post-ECT</i>
F		troubles cognitifs à type de démence probable aggravés par les ECT

Fréquence d'apparition :

	Av T0	Ap T0
C	0,02	0,24
D	0,03	0,00
E	0,24	0,15
F	0,00	0,17

Moyenne	0,07	0,14
Sd	0,10	0,09

	Av. T0	Ap T0	Diff
Moyenne	0,07401515	0,13965201	0,06563686
Sd	0,09658503	0,0867828	0,12792766

On peut aussi relever que pour 3 patients sur 4 (tous sauf C), les effets indésirables de l'ECT sur le plan cognitif étaient très problématiques : augmentation du dysfonctionnement cognitif déjà présent chez le patient F atteint alors d'une probable démence ; désorientation et angoisse chez la patiente D, qui plus est atteinte d'un TOC comorbide ; augmentation de la consommation d'alcool du fait de la symptomatologie anxieuse liée aux ECT. L'arrêt des ECT chez ces trois patients a été salvateur de ce point de vue.

Après avoir proposé des réponses à nos différentes questions, nous pouvons passer à la quatrième partie de ce travail de thèse, la discussion.

Quatrième partie : Discussion

Cette série de cas comprend donc 6 patients ayant bénéficié d'une implantation de stimulateur du nerf vague (VNS) pour une indication de dépression résistante dans le groupe hospitalier universitaire Mondor, à Créteil. Ils font partie de la première dizaine de patients implantés en France en l'espace d'une vingtaine d'années, et comprennent notamment le premier patient implanté en France fin décembre 2015. L'intervention chirurgicale chez la dernière d'entre eux a eu lieu fin juillet 2019. 4 de ces patients (C, D, E, F) étaient déjà pris en charge par électroconvulsivothérapie (ECT) lorsque le stimulateur a été allumé. 3 parmi ces 4 patients sont des hommes atteints de dépression bipolaire, la 4^{ème} est une femme suivie dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent. Pour 3 d'entre eux, les ECT étaient efficaces, mais la rechute à l'espacement ou l'arrêt des ECT faisait d'eux des patients sismodépendants. Elles étaient inefficaces chez le 4^{ème} patient. Les 2 autres patients (A et B) sur 6 sont traités par une seule technique de stimulation cérébrale, la VNS. Il s'agit d'un homme dépressif bipolaire avec une intensité de dépression plus modérée, et d'une femme souffrant d'un trouble dépressif persistant depuis de nombreuses années refusant la sismothérapie. Les 6 patients sont âgés de 40 ans en moyenne (34 – 70). Le nombre moyen d'épisodes dépressifs traversés par ces patients au moment de l'étude est de 5 (4 – 7). Le nombre moyen de traitements antidépresseurs prescrits chez ces patients avant l'épisode dépressif étudié est de 4,2 (1 – 9), et de 5,7 thymorégulateurs (0 - 11). En ce qui concerne l'épisode étudié, sur la période étudiée avant l'allumage de la VNS (T0) (maximum (-) 24 mois), le nombre moyen de lignes thérapeutiques bien conduites inefficaces est de 6 (4 – 9). 3 des patients ont des antécédents de tentatives de suicide (1 – 5). La date d'inclusion dans l'étude remonte à 24 mois avant l'allumage de la VNS (T0) pour 5 patients, pour lesquels pour la plupart le début de l'épisode dépressif remonte à encore plusieurs mois auparavant ; pour la 6^{ème} patiente à 19 mois avant T0. 2 d'entre eux ont été suivis au-delà de 24 mois (40 et 54 mois) post-VNS, les autres respectivement 11 mois (à cette durée on peut opposer que pour être véritablement comparable avec la littérature, il aurait été préférable que le suivi post-VNS ait été d'au moins 12 mois), 12 mois, 13 mois et 14 mois.

On peut considérer d'après les caractéristiques de résistance de ces patients, que les résultats de cette série de cas peuvent être comparés aux plus larges publications dont la VNS a fait l'objet, puisque la plupart du temps elles mentionnent en critères d'inclusion une durée

d'épisode étudié d'au moins de 2 ans, quatre essais d'antidépresseurs inefficaces et au moins 3 épisodes dépressifs préalables. Dans l'étude pivot [112] [198] avec ensuite l'étude de comparaison avec le traitement habituel [105], ces critères correspondaient d'ailleurs à la moyenne sur le groupe VNS. Cependant parmi ces publications, on relève une hétérogénéité par rapport au degré de résistance des patients, puisque l'étude pilote révèle en moyenne 16 associations médicamenteuses inefficaces et 7 ans de durée pour l'épisode étudié. Aussi, ici nous nous sommes limités à (-) 24 mois pour compter le nombre d'interventions sur le traitement.

Chez ces 6 patients, nous avons pu vérifier l'hypothèse d'apparition d'une efficacité antidépressive de la VNS grâce à plusieurs facteurs (de 1) à 11)).

1) La réduction de la proportion de temps passé en dépression entre la période pré-VNS par rapport à la période post-VNS (moyenne de 33,7% (13,2 % - 56,6 %) soit d'un facteur 1,8 (1,2 – 14,1)).

2) La réduction du nombre d'épisodes dépressifs après T0 chez 4 patients (divisé par plus de 3).

3) La réduction du temps passé en dépression après T0 se traduit notamment par l'augmentation du temps passé avec le statut de répondeur au traitement en post-VNS (moyenne de 41,0% (4,56% - 66,43%) soit d'un facteur 2,75 (1,2 – 3,8)) et par l'augmentation de la durée moyenne de réponse (traduite par le temps passé du passage d'un palier d'intensité de dépression à un palier inférieur, jusqu'à une ré-augmentation de palier).

4) L'apparition de la réponse au traitement pour les 6 patients avant 9 mois post-VNS.

Les taux de réponse des études de la VNS (de 30 à 40%), sont inférieurs à ceux que nous avons diagnostiqués. On pourrait expliquer cela car la définition de la réponse y était différente. Les études utilisaient des échelles standardisées de dépression avec la détermination précise d'un score initial et d'une réduction de score à atteindre, alors que nous avons construit notre propre mode de cotation (intensité de dépression de 1 à 3). De plus, nous avons considéré que la première réponse correspondait à la première fois qu'apparaissait un palier inférieur au précédent, qui durait au moins deux semaines (et durait jusqu'au re-passage à un palier plus élevé). La définition de la réponse n'est pas décrite en ces termes dans les études. La confusion avec d'autres interventions thérapeutiques que la VNS pourrait également entrer en jeu. Pour l'un des 3 patients qui a rechuté après une première réponse, le patient F, on peut interroger la concomitance lors de la réponse de l'efficacité transitoire

d'une association médicamenteuse (fluoxétine + épitomax + propériciazine). En ce qui concerne la réduction de l'intensité des cycles thymiques pour le patient C, bipolaire à cycle rapide, l'introduction d'aripiprazole peut avoir eu une influence. Cette objection quant à l'efficacité d'autres interventions apparaît dans la discussion de diverses études d'efficacité de la VNS. Chez la patiente B en revanche (la 3^{ème} patiente sur 3 à avoir rechuté après la réponse), on ne retrouve pas d'intervention thérapeutique évocatrice au regard de la temporalité. La petite taille de notre échantillon est problématique pour la comparaison du taux d'efficacité avec les études VNS. Les modalités de suivi peuvent également ne pas avoir été les mêmes. Notre analyse rétrospective des dossiers confrontant à des données manquantes, peut avoir altéré la justesse de cotation de l'intensité des épisodes. Toutefois, l'intégration d'un degré de certitude pour chaque cotation, et des échanges avec les patients et les psychiatres afin de compléter notre évaluation, ont été réalisés pour augmenter la précision de nos données. Enfin, on peut questionner l'hétérogénéité du degré de résistance tel que nous l'avons souligné plus haut.

5) L'augmentation du temps passé en rémission (palier 0) (moyenne de 31.9% ; une patiente sur 6 ne connaissant aucun temps de rémission mais étant passée par une phase de réponse en post-VNS ; l'augmentation la plus importante étant de 57.38%, soit un facteur 0 – 8.6).

6) L'atteinte de la rémission pour 5 patients sur 6 avant 24 mois.

Le taux de rémission est également supérieur à ceux de la littérature (15-17%). Nous pouvons citer les mêmes hypothèses d'explication que pour la réponse, quoique pour la rémission, la temporalité des interventions thérapeutiques supplémentaires n'évoque pas de concomitance pour le patient F. Aussi, l'impact de l'évolution naturelle de la maladie à ces stades de dépression résistante est pauvre [137].

On peut noter que la patiente B et le patient F, pour lesquels respectivement on n'observe pas de rémission et une rémission seulement à partir de 23,5 mois, bénéficient d'une première période de réponse d'entre 2 et 3 mois, à 4 et à 6 mois post-VNS respectivement, ce qui était déjà marquant pour des patients qui jusqu'alors sur la période étudiée avait passé la majorité du temps en dépression d'intensité sévère.

La patiente B est la seule à n'avoir jamais connu d'état de rémission pendant la période étudiée. Rappelons qu'il s'agit d'une patiente traitée pour un trouble de la personnalité comorbide. Toutefois, elle a pu en post-VNS débuter une psychothérapie (que son état en pré-VNS ne permettait pas), un traitement qui dans le cadre de cette pathologie, qui plus est lorsqu'elle est associée à une dépression résistante, devrait être indiqué en 1^{ère} intention [1]. Cette comorbidité est un facteur prédictif de résistance au traitement dans la dépression. Elle a de plus refusé la réalisation de séances d'ECT, qui auraient devant l'intensité de sa dépression, été indiquées. L'adhésion au traitement n'a pas été un problème, alors qu'elle est décrite comme une contre-indication relative à sonder chez les patients suivis dans le cadre d'un trouble de personnalité [24] [5]. On sait que les comorbidités de l'axe II sont également un facteur prédictif de rechute suite à des ECT [26]. C'est typiquement dans le cas de la patiente B que l'on peut déplorer de ne pas encore connaître les facteurs prédictifs d'efficacité de la VNS [47].

La littérature pauvre à ce sujet a jusqu'alors uniquement évoqué que l'antécédent d'efficacité des ECT prédisait une meilleure réponse à la VNS, mais que la VNS était également efficace chez les patients pour lesquels les ECT avaient été inefficaces [49] [156]. Ceci corrobore exactement les résultats de notre série de cas : le patient F, pour lequel les ECT étaient inefficaces, a présenté une réponse durable et une rémission, mais bien plus tardive, au bout de 20 et 24 mois respectivement.

7) Pour les patients VNS+ECT, jugés plus homogènes en termes d'intensité de dépression pour la comparaison en moyenne, la réduction également lors des temps passés en dépression, de l'intensité de cette dépression, d'un facteur 2,1 soit d'environ 1 palier d'intensité en post-VNS versus pré-VNS. Sur les 6 patients, 3 ne présentent plus aucune phase de dépression sévère.

L'objectif de cotation de sévérité de l'intensité de la dépression semaine après semaine était la précision de qualification de l'efficacité de la VNS. Ce point participe de l'originalité de ce travail.

8) L'apparition chez 4 patients sur 6 d'au moins un élément frappant pouvant être mis en lien avec la régression de la dépression en post-VNS (réduction d'un TOC et d'un trouble

d'utilisation de l'alcool, absence de tentative de suicide par rapport à la période pré-VNS, début d'une psychothérapie, retour à domicile après plusieurs années d'hospitalisation).

9) Au-delà de la régression symptomatique globale en post-VNS, la réduction du nombre d'interventions supplémentaires sur le traitement en post-VNS, celles-ci étant définies par les ajouts de traitements (médicamenteux ou ECT) à ceux déjà en place, les switches, et les arrêts de traitements inefficaces et/ou mal tolérés. Dans le groupe formé par les 6 patients (puisque cette même tendance s'observe parmi les 6), la diminution moyenne s'opère selon un facteur 2,8 (pour ceux qui connaissent des interventions supplémentaires après T0 : 1,7 – 8), avec 2 patients ne subissant aucune intervention supplémentaire en post-VNS. 10) On peut aussi mentionner l'absence de modification du nombre d'antidépresseurs prescrits dans une même ligne thérapeutique chez tous les patients au-delà de la VNS (sans compter les switches) (avec une réduction autour de T0 chez une patiente). Ce constat est le même en ce qui concerne les thymorégulateurs chez 4 patients. 11) Notons également une réduction du nombre d'effets indésirables liés aux médicaments en post-VNS, ce qui suggère également cette stabilisation du traitement après l'implantation.

Les études VNS parlent d'efficacité en termes de rémission et réponse avant tout. On n'y décèle pas d'élément systématisé sur les modifications thérapeutiques, alors que le nombre de traitements échoués est toujours mentionné dans les critères de résistance permettant de définir les critères d'inclusion des patients. Cette dimension pourrait faire l'objet d'études questionnant l'efficacité de la VNS, d'autant plus parce que la restriction de la polypharmacie est un moyen considérable de réduire les effets indésirables pouvant survenir suite à des prescriptions.

Nous avons également observé un effet cumulatif dans l'efficacité de la VNS au regard de plusieurs facteurs (de 1) à 5)).

1) La poursuite sur la moyenne formée par les patients VNS+ECT de la réduction du temps passé en dépression et de l'intensité de la dépression d'une période à l'autre jusqu'à la fin de la période de relevé de données communes (6 – 9 mois).

2) L'augmentation du facteur de réduction moyen de ces deux variables d'une période à l'autre. Pour les facteurs de réduction de l'intensité de la dépression : 1,08 sur la période 1 – 3 mois (c'est la première période lors de laquelle cette réduction devient visible); 1,21 sur la période 3 – 6 mois ; 1,3 sur la période 6 – 9 mois C'est lors de la période 6 – 9 mois

également que la moyenne passe à un palier inférieur à 1 (n'étant donc plus qualifiable de dépressif).

3) Pour 4 patients sur 6, l'intensité de la dépression diminue graduellement à mesure de ces différentes périodes jusqu'au passage à une rémission complète.

4) En moyenne sur le groupe VNS+ECT, la proportion de temps passé en rémission augmente avec le temps sur toute la période étudiée (la rémission augmente de façon plus homogène que la réponse), et le facteur de cette augmentation croît avec le temps en post-VNS : d'un facteur 1, à un facteur 1,36, à un facteur 1,43. Lors de la dernière période de relevé (entre 6 et 9 mois), le temps passé en rémission par rapport à la période pré-VNS, a augmenté sur le moyenne du groupe de 35,13% (quasiment la même augmentation moyenne que pour la réponse) (0,00% - 92,38%) soit de façon hétérogène, et a été multipliée (un facteur supérieur au facteur d'augmentation de la réponse) par 2,5 (0,0 – 13,1). La rémission a été atteinte chez tous les patients VNS+ECT (pour l'un d'entre eux de façon non durable) et chez le patient A (VNS) avant 24 mois (le plus tardivement à 23,5 mois).

5) Là aussi, on remarque que, sauf pour une période (6 – 9 mois) lors de laquelle le patient F a bénéficié d'interventions supplémentaires car il n'était pas encore stable, la réduction du taux d'interventions supplémentaires en moyenne augmente graduellement par période et selon un facteur plus important à mesure de l'avancée dans les périodes.

Ce caractère cumulatif est souligné dans les études de la VNS [7] [6]. Pour certains patients nous sommes allés au-delà de 24 mois, et en moyenne sur le groupe VNS+ECT et pour le patient A, l'augmentation d'efficacité se poursuivait encore.

Il s'agit également d'une efficacité que l'on peut dire durable d'après plusieurs facteurs (de 1) à 3)).

1) Il faut attendre la période de 6 – 9 mois post-allumage pour que 4 patients sur 6 témoignent d'une efficacité de la VNS (par la réduction de la proportion de temps passé en dépression (par rapport à la pré-VNS) (chez 3 sur 4 elle était visible avant cette période), et cette efficacité au-delà de 9 mois se maintient dans le temps jusqu'à la fin du suivi. Pour le patient F, l'efficacité apparaît de façon plus tardive, lors de la période 12 – 24 mois, mais se maintient également une fois repérée.

2) 5 patients sur 6 atteignent un statut de rémission (à 9 mois en moyenne (1 – 23.5)) et chez 4 d'entre eux ce statut se maintient jusqu'à la fin de la période de suivi (jusqu'à 46 mois pour le patient qui atteint la rémission le plus tardivement).

3) 3 patients sur 6 ne connaîtront pas d'interventions supplémentaires sur le traitement une fois que le taux sera arrivé à 0,00 (entre T0 et 3 mois). Pour 2 parmi les 3 autres, après un taux 0,00, ils connaîtront une nouvelle intervention supplémentaire consistant pour le patient bipolaire à cycle rapide en l'ajout d'aripiprazole pour une diminution de l'intensité des cycles (au-delà de 24 mois), et pour l'autre patient en un switch olanzapine-amisulpride pour prise de poids alors qu'il était déjà en rémission.

Ce caractère durable est aussi mis en avant dans les études VNS [6] [7] [137].

On observe que la rémission une fois atteinte, est plus stable, que ne l'était la réponse obtenue auparavant. En effet, sur les 4 patients sur 6 ayant présenté une réponse qualifiée uniquement en post-VNS (pour les 2 autres ce n'était pas le cas à proprement parler car la patiente était en rémission, et le patient sur le même palier d'intensité à T0 jusqu'à l'atteinte de la rémission), 3 patients ont rechuté, contrairement à 1 sur 5 pour la rémission. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les symptômes résiduels (que l'on peut observer en cas de réponse alors que la rémission ne comprend plus de symptômes permettant de déterminer un épisode dépressif) sont un facteur de rechute. [6] [24]

En ce qui concerne la tolérance au traitement, on observe chez les 4 patients sur 6 présentant une dysphonie que celle-ci est durable mais elle est déclarée invalidante uniquement par l'un d'entre eux. La douleur cervicale traduite par une sensation de constriction apparue aussi chez 4 patients sur 6 a rapidement disparu. Elle survenait notamment à l'augmentation d'intensité du stimulateur, et était donc réversible en cas de besoin. Un patient se plaint d'une dyspnée intermittente à l'allumage du stimulateur à la pratique du sport. Ces trois effets indésirables sont également ceux qui sont rapportés en premier lieu en termes de fréquence dans les études VN [159] [202] (dysphonie : ici 66% versus 52% dans la méta-analyse de Berry et al, 16% de dyspnée versus 20,6% ; douleur cervicale 66% versus 16%). On repère que nous avons posé ici la question de la durabilité et de la pénibilité, ce qui n'était pas spécifiquement relaté dans les éléments de la littérature. C'est pourquoi la comparaison de taux de douleur cervicale (qui est ici supérieure) est problématique, puisqu'ici elle avait rapidement disparu dans 100% des cas. Ce sont des questions qui permettent ici de pondérer l'observation des effets indésirables, notamment chez des patients dépressifs résistants pour qui l'ajustement peut être effectué spécifiquement. Une patiente a pendant une courte durée, présenté une angoisse atypique liée au stimulateur, qui a

disparu spontanément. La VNS est donc globalement bien tolérée chez les 6 patients, comme le suggèrent les publications [203].

Nous avons rapporté les résultats de 4 patients traités par VNS+ECT. Notons que les quelques cas retrouvés dans la littérature de l'utilisation concomitante de ces deux techniques de stimulation cérébrale ont été rapportés isolément ou par deux. L'étude de l'association VNS+ECT pour les 4 patients VNS+ECT suggère que là aussi, on puisse noter une efficacité de la VNS, grâce à l'espacement et l'arrêt des séances qu'elle permet chez tous les patients qui étaient en phase d'ECT de maintenance. Cela corrobore les suggestions que l'on peut lire dans quelques paragraphes d'ouverture des cas publiés d'utilisation concomitante [79] [83] [219]. Pour cette question, nous privilégions les 3 patients (C, D, E) pour lesquels les ECT étaient efficaces mais qui étaient sismodépendants. Nous pouvons effectuer la comparaison jusqu'à la période 3 – 6 mois. Ici également, l'évolution des chiffres suggère une efficacité de la VNS, cette fois rapidement visible (à la première période), aussi cumulative et durable. En moyenne, la diminution du nombre de séances par mois la plus importante se fait entre avant T0 et T0 – 1 mois d'un facteur 1,7 (ceci peut être compris par interpréter par la cure d'attaque comprise avant T0). Sur les passages de T0 – 1 mois à 1 – 3 mois puis à 3 – 6 mois, la diminution se poursuit et correspond à chaque fois à un facteur 1,4 (1 – 2) ; 1,4 (1,2 – 1,6). La diminution du nombre de séances par mois se poursuit sur la dernière période de relevé de chaque patient. En moyenne d'une période à l'autre, on retrouve une augmentation du délai qui se poursuit, respectivement selon des facteurs 1,8 (la plus importante : 3,6 pour le patient C / réduction pour le patient E de 1,3), soit une augmentation moyenne d'1,3 semaine ; 1,2 (la plus importante : 1,9 pour le patient E ; réduction pour le patient C de 1,1), soit une augmentation moyenne de 0,46 semaine ; 1,3 (1,2 – 1,5), soit une augmentation moyenne d'1,07 semaine. L'arrêt des ECT avait été convenu pour le patient F. Pour les 3 autres il a été possible. Le nombre de séances a davantage diminué en post-VNS par rapport à la période pré-VNS, que la durée n'a augmenté. Or, c'est le nombre de répétée de séances qui impacte le plus les patients. Le patient C, bipolaire à cycle rapide, a nécessité 45 séances en 9 mois en pré-VNS. Entre T0 et l'arrêt, il a bénéficié d'un nombre de séances inférieur, pendant une durée quasiment quatre fois supérieure. Le sevrage des ECT en post-VNS aura chez lui duré presque 3 ans. Pour les patients D et E, contrairement au patient C, une première tentative d'arrêt des ECT avait pu être réalisée avant l'implantation, mais ils ont alors rechuté. La moyenne de durée jusqu'à l'arrêt des ECT pour ces deux patients est de 8,5 mois. On peut rappeler que l'apparition de l'efficacité en terme symptomatique en regroupant tous les

patients traités par VNS+ECT hormis le patient F, était visible à la période de relevé entre 6 et 9 mois.

On peut suggérer que la VNS aide à l'arrêt des ECT chez ces patients sismodépendants, de façon plus rapide en cas de degrés d'instabilité et de sismodépendance apparaissant moins importants, mais suite à la VNS, les ECT ont également pu être arrêtées chez un patient bipolaire à cycle rapide particulièrement sismodépendant (pour lequel l'espacement des séances avait été moins graduel pendant un temps important en post-VNS que pour les deux autres patients). L'état des patients ne nécessitera plus d'ECT à partir d'une certaine durée post-allumage. Ceci peut aller dans le sens de notre hypothèse, à savoir que la VNS puisse endosser un rôle de relai vis-à-vis de la prise en charge par ECT à partir d'un certain temps. Une indication préférentielle de la VNS pourrait être le sevrage des ECT de maintenance, au regard de la réponse partielle aux ECT dans de nombreux cas de dépression résistante et du nombre de rechutes dans le contexte de sevrage (60% de rechutes sous le traitement habituellement utilisé dans ce contexte pour la dépression bipolaire : tricycliques et lithium [179]). Aussi, l'arrêt des séances d'ECT a un impact positif considérable, étant donné les différentes contraintes que présente la poursuite des ECT de maintenance, relativement aux effets indésirables liés aux ECT (cognitifs surtout) dont se plaignent les patients (3 patients sur 4 ici présentaient des troubles cognitifs liés aux ECT qui impactaient largement leur quotidien) et au retentissement économique.

Le patient C manifeste des rechutes après être parvenu à des états de réponse et de rémission, mais nous devons rappeler qu'il s'agit d'un patient souffrant d'un trouble bipolaire sévère à cycle rapide, qui pendant la majorité du temps présentait des cycles alternant de façon mensuelle contenant notamment des phases maniaques et de dépression plus profonde. Chez ce patient pourtant, les ECT qui constituaient le principal traitement de fond, ont pu être également arrêtées. Aussi, on peut dire qu'après 2 ans post-VNS, il n'a plus présenté d'épisode dépressif au-delà d'une intensité légère, hormis à partir du moment du confinement (après 8 mois donc de réduction de l'intensité des cycles). Ceci était également concomitant d'un arrêt des ECT qui aurait pu être effectué plus lentement. Cet arrêt possible des ECT est également un marqueur de l'efficacité de la VNS que l'on peut avancer chez ce patient. 4 patients sur 6 de notre étude sont suivis dans le cadre d'un trouble bipolaire, dont ce patient bipolaire à cycle rapide. Les résultats d'une seule étude de la VNS utilisée chez un petit nombre de patients bipolaires à cycle rapide sont retrouvés [212]. En ce qui concerne nos

patients dépressifs bipolaires (4 sur 4) ayant passé un certain temps en manie en pré-VNS, pour trois d'entre eux ce diagnostic n'est plus retrouvé en post-VNS. Chez le patient C, cette période se réduit de 17,10% à 7,50% soit d'un facteur 2,3. Ces différents éléments nous évoquent une efficacité non seulement antidépressive mais également thymorégulatrice de la VNS [7]. Cela a été émis dans un ECR multicentrique en double aveugle sur 12 semaines puis en ouvert sur 2 ans [65], où les changements de score sur les échelles de dépression n'étaient pas significativement différents entre les patients dépressifs unipolaires et bipolaires. On y lisait aussi l'absence de différence significative en ce qui concerne les épisodes maniaques entre les deux groupes. Une étude randomisée contrôlée avec une plus grande cohorte de patients dépressifs résistants bipolaires est nécessaire.

A ce jour, la donnée principale manquante est le positionnement de cette option dans le traitement de la dépression résistante [7]. Comparativement aux ECT, la VNS est inefficace en aigu, mais agit sur du long terme comme stabilisateur de l'humeur. Selon les antécédents et le profil clinique des patients, la VNS peut être instaurée en pré- ou en post-ECT. Comparativement aux IMAO, la VNS n'expose pas à des effets indésirables sévères (tels que l'hépatite) et ne nécessite pas de régime complexe. En concordance avec nos résultats, nous proposons comme populations cibles de la prescrire les patients sismodépendants ou dépressifs bipolaires résistants, ou chroniques présentant des symptômes dépressifs résiduels entre les épisodes, des populations avec un impact médico-économique majeur.

Pour évaluer le rapport bénéfice-risque de cette association VNS+ECT paraissant prometteuse en termes d'amélioration clinique chez les patients, nous avons d'abord cherché à savoir, si l'introduction de la VNS vis-à-vis de la prise en charge par ECT déjà en place aurait un effet négatif sur l'objectif visé lors des séances ECT, à savoir l'obtention d'une crise convulsive, du fait de l'effet antiépileptique en long cours pour lequel la VNS avait reçu son indication première. Nous n'avons pas détecté d'augmentation de la charge utilisée dans le paramétrage de l'appareil à ECT lors de la période post-VNS par rapport à la période pré-VNS. D'après la représentation graphique de l'évolution de la charge, pour les 4 patients, la majorité de l'augmentation de la charge pendant le traitement par ECT a eu lieu avant T0 et selon la pente la plus importante, jusqu'à atteindre un plateau. Aussi, l'introduction de la VNS n'a pas marqué de variation significative de la durée des crises ni dans la fréquence d'apparition de crises inefficaces. Ceci indique que la VNS n'a pas eu d'impact sur l'évolution de la qualité des crises. Un cas rapporté d'utilisation concomitante VNS+ECT

[83] précisait un prétraitement systématique avec de la caféine, de l'aminophylline et une hyperventilation, pour « permettre les crises ». Il s'agit dans la littérature de la seule mention de la potentialité d'un impact de la VNS sur les paramètres ECT, mais ce prétraitement systématique ne permet pas de savoir si la durée de la crise aurait été différente sans. De plus, on ne retrouve pas de précision sur la charge ECT. Ce prétraitement n'a chez nos 4 patients pas été nécessaire. La littérature manque de données d'essais contrôlés randomisés et se compose principalement de rapports de cas en ce qui concerne les effets des traitements médicamenteux anticonvulsivants sur la qualité des crises [260]. Les impressions de ces rapports suggèrent ce qui suit au sujet des effets de l'utilisation concomitante d'anticonvulsivants: • un dosage électrique plus élevé est souvent nécessaire pour induire des crises satisfaisantes; • lorsque des crises efficaces peuvent être produites, l'ECT peut avoir une bonne efficacité thérapeutique; • l'efficacité peut être compromise lorsque l'induction des crises est compromise, par exemple en entraînant des crises de mauvaise qualité, pour lesquelles la réduction de la dose d'anticonvulsivant est généralement utile. [43] La VNS paraît se différencier de ces conclusions.

En termes de procédure technique, on souligne l'absence d'impact des 2 dispositifs l'un sur l'autre. L'interrogation du stimulateur après les séances lors du redémarrage n'a pas montré de détérioration, comme dans la sous-analyse des 14 patients (sur 205) traités par ECT de l'étude pivot et les conclusions des quelques cas d'utilisation concomitante rapportés en première partie. Chez tous nos patients le stimulateur avait été éteint. On note que dans un rapport d'étude, le stimulateur était resté allumé, sans anomalie en conséquence [81]. Il serait nécessaire de pouvoir identifier un protocole de coprescription.

Nous avons ensuite interrogé l'évolution du monitoring des paramètres réalisé lors des séances ECT, dans la recherche d'événements indésirables. Par rapport à la période pré-VNS, nous n'avons en post-VNS pas repéré d'augmentation significative, ni de la pression artérielle moyenne, ni de la fréquence cardiaque, ni de la saturation en oxygène, et ce pour les 3 mesures suivantes : à l'arrivée sur la table, pendant la crise, différentiel pendant-avant crise, l'évaluation du différentiel permettant d'observer si la réponse végétative commune aux ECT était majorée par la présence du stimulateur du nerf vague. Nous n'avons pas non plus noté d'augmentation significative de la fréquence des hypotensions artérielles, bradycardies et hypoxémies, ni d'autres complications inattendues. Alors qu'aucune littérature sur la sécurité de l'utilisation de la VNS avec le traitement par ECT dans le traitement de la dépression

n'était connue, un premier cas dans lequel la stimulation du nerf vague en conjonction avec l'ECT à court terme pour traiter la dépression majeure a été rapporté en 2002 [81]. C'est le seul qui donne à voir des valeurs de paramètres vitaux. Hormis la légère augmentation de la pression artérielle systolique, aucun trouble autonome fâcheux n'a été observé au cours du traitement par ECT, avec ou sans VNS, chez cette patiente. Nous ne pouvons que recommander la réalisation d'études qui examinent cette question des événements indésirables ou non dans l'utilisation conjointe VNS+ECT, afin de renseigner sur la sérénité ou les précautions à prendre lors de la décision de cette indication.

Il nous importe de préciser, que nous avons dû changer l'objectif de ce travail de thèse en cours de route. En effet, initialement nous souhaitions qu'il consiste, en plus de la concentration sur les 6 patients VNS, en une comparaison de deux groupes, l'un traité par VNS+ECT (composé de nos 4 patients), l'autre par ECT. Ceci n'a pas encore fait l'objet de publication. Nous avions pour cela prévu d'apparier nos patients VNS+ECT, dans l'idéal avec 3 patients ECT (sinon moins), au minimum selon des critères d'âge, de type de polarité dépressive, et d'efficacité ou non des ECT. Au-delà nous prêtions attention au nombre de lignes thérapeutiques antérieures échouées, à la phase d'ECT dans laquelle se trouvaient les patients (les nôtres bénéficiaient tous d'ECT de maintenance), et à leurs comorbidités. Pour construire ce groupe contrôle (ECT), nous avons passé en revue la file active des patients traités par sismothérapie pendant les 3 dernières années et demie à l'hôpital Mondor. Malgré une tentative d'appariement à effectuer au mieux de nos possibilités, en ébauchant les résultats, nous nous sommes aperçus que les patients du groupe contrôle (ECT) n'étaient pas assez ressemblants par rapport aux patients auxquels nous avions prévu de les apparier pour atteindre les critères que nous avions imaginés au départ et la qualité de l'étude que nous avions attendue. Notamment il aurait été préférable de pouvoir écarter parmi les patients ECT, ceux qui étaient déjà en rémission à T0 (T0 pour chaque patient ECT correspondait à la date à laquelle il avait bénéficié du même nombre d'ECT que le patient avec lequel il devait être apparié et/ou se trouvait dans la même phase d'ECT que lui) ; ceux présentant des symptômes psychotiques ; ceux présentant d'autres comorbidités telles que la maladie de Parkinson. La durée de l'histoire de la maladie, notamment du temps écoulé entre le début du dernier (ou actuel) épisode dépressif correspondant à l'inclusion dans l'étude, ainsi que la durée entre T0 et les dernières données disponibles dans les dossiers, étaient différentes selon les patients. 2 des 3 patients VNS+ECT, pour lesquels les ECT étaient considérées comme ayant déjà prouvé leur efficacité, C, E, étaient respectivement à l'allumage de la VNS dans des états

dépressif d'intensité sévère, et d'intensité moyenne. Ceci peut signifier que les patients VNS+ECT présentent une dépression résistante d'évolution plus grave, et que c'est pour cela d'ailleurs que l'option de la VNS a été envisagée, tandis que les patients ECT seraient davantage des patients sismodépendants chez qui l'on craint de manière plus ou moins vérifiée la réapparition de symptômes dépressifs en cas d'arrêt des ECT, ou chez qui les séances ont pu être espacées de manière progressive et finalement prendre fin. C'est ici une différence de sévérité dans les états de ces deux groupes que nous hypothétisons, qui rend d'ailleurs l'indication de la VNS plus spécifique. Nous ne pouvons que proposer la réalisation d'études ciblant la comparaison VNS+ECT versus ECT, afin d'inspecter le bénéfice supplémentaire de l'ajout de la VNS à une prise en charge ECT, à partir d'un échantillon de patients ECT plus grand pour obtenir un appariement de meilleure qualité.

Conclusion

Face à l'envergure de l'impact en santé publique de la dépression résistante et à des alternatives thérapeutiques disponibles et émergentes limitées, l'intérêt de renseigner sur l'option encore mal située et peu mise en œuvre que représente la stimulation du nerf vague, a été à l'origine de ce travail de thèse.

Aussi, la concentration sur l'association thérapeutique de cette prometteuse technique avec l'électroconvulsivothérapie, ayant jusqu'alors fait l'objet de très peu de publications, alors que pour différents patients appartenant à la population dépressive résistante, ces deux traitements puissent constituer une indication de choix, a doté ce cheminement de davantage d'originalité.

Nous avons exposé que les études parues à ce jour, quoique de niveau de preuve encore insuffisant, sont homogènes dans les conclusions qu'elles émettent au sujet de l'efficacité de la VNS, non-incisive, cumulative, durable, chez des patients d'un degré élevé de résistance, unipolaires et bipolaires, et de sa bonne tolérance. Ces attributs nous ont permis d'entrevoir une complémentarité de la VNS vis-à-vis des forces et limites de l'électroconvulsivothérapie dans cette pathologie, consistant en une efficacité inégalée, mais exposée à la rechute à court terme, avec l'atteinte d'un plateau d'efficacité et le développement possible d'une sismodépendance, entraînant notamment la persistance d'effets indésirables de type cognitif. De plus, divers mécanismes d'action proposés pour ces deux techniques en regard des hypothèses physiopathologiques de la dépression, se recoupent et laissent espérer un bénéfice supplémentaire de l'introduction d'un traitement par VNS lors d'une prise en charge par ECT déjà en place. Les suggestions de paragraphes d'ouverture du petit nombre de cas antérieurement rapportés isolément ou par deux de l'utilisation concomitante des deux procédés corroborent cela, suite à l'observation d'une efficacité de cette association en termes d'amélioration de la symptomatologie thymique et/ou d'une réduction de la fréquence des séances d'ECT voire d'une aide à leur arrêt.

L'expérience de la stimulation du nerf vague à l'hôpital Mondor à Créteil, comprenant la première implantation en France pour une dépression résistante, vérifie chez les 6 patients

opérés en tout depuis, concrètement l'hypothèse d'efficacité de la VNS, en regard 1/ de la réduction du temps passé en dépression en post-VNS comparativement à la période pré-VNS au profit d'une augmentation de temps passé en rémission, et de la réduction de l'intensité de la dépression 2/ d'une réduction du nombre de lignes thérapeutiques conduites avec une stabilisation du traitement de long terme en post-VNS.

Les améliorations sur le plan symptomatique se majorent et se maintiennent à mesure que le temps passe sur la période étudiée, sauf chez une patiente, suivie dans le cadre d'un trouble de personnalité comorbide. Le délai d'apparition d'une réponse à ce traitement était inférieur à 9 mois sauf pour l'un des patients pour lequel il a fallu patienter vingt mois. 4 patients ont atteint la rémission complète.

Pour les 4 patients traités par VNS+ECT parmi ces 6 patients, la VNS paraît effectivement avoir participé de l'espacement des séances d'ECT jusqu'à leur arrêt. La question d'effets synergiques existant entre ces deux modes de stimulation cérébrale et du statut de relai que nous pourrions conférer à la VNS vis-à-vis de l'ECT, devrait dans l'avenir faire l'objet d'études spécifiques.

L'efficacité antidépressive de la VNS vérifiée dans cette série de cas à la fois chez les patients unipolaires et bipolaires, et la réduction voire la disparition des temps passés en manie chez les patients bipolaires, nous offrent d'envisager un effet non seulement antidépresseur mais aussi thymorégulateur de la VNS, une hypothèse qui nécessiterait elle aussi de plus amples explorations.

Les résultats de cette étude nous invitent à penser que les patients en impasse thérapeutique tels que les patients dépressifs bipolaires résistants et les patients sismodépendants puissent constituer des populations-cibles pour la VNS. Cette idée propose de mieux situer la place de la VNS dans l'arsenal thérapeutique de la dépression résistante, pour que des directives plus claires puissent être définies.

Les effets secondaires typiquement liés à la VNS se sont produits dans l'expérience des patients suivis à Mondor et sont demeurés réversibles et tolérables.

Aussi, l'association VNS+ECT n'a pas eu d'impact négatif sur l'un ou l'autre dispositif sur le plan technique. Du point de vue de la qualité des crises nous n'avons pas objectivé de dégradation particulière, ni du point de vue anesthésique relativement aux paramètres vitaux ou à la survenue d'autres complications inattendues. Cette absence d'événements indésirables, qui n'avaient jusqu'ici pas été recherchés de manière systématique, prodigue un indice de la sérénité avec laquelle la décision de cette coprescription pourrait être prise. Celle-ci devrait être précisée dans un protocole authentifiable.

Cette série de cas, comprenant le plus grand nombre de patients par rapport à ceux retranscrits dans les articles disponibles à ce jour au sujet de l'utilisation concomitante VNS+ECT, ne peut qu'encourager la conduite d'études à plus grande échelle et de meilleur design, sur la VNS et sur la pratique simultanée de la VNS et de l'ECT, pour que ces deux options puissent entrer en jeu à des moments pertinents de la prise en charge de cas de dépression résistante, et davantage se répandre en tant que solutions dans la pratique. Aussi, un projet d'étude de comparaison du traitement VNS+ECT avec le traitement ECT seul, qui n'a dans ce travail pas été possible du fait d'une impossibilité d'appariement correct entre deux groupes correspondants, mérite d'être pris en considération.

BIBLIOGRAPHIE

Documents électroniques

Articles

- [1] Müller, Helge H. O., Sebastian Moeller, Caroline Lücke, Alexandra P. Lam, Niclas Braun, et Alexandra Philipsen. « Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Other Augmentation Strategies for Therapy-Resistant Depression (TRD): Review of the Evidence and Clinical Advice for Use ». *Frontiers in Neuroscience* 12 (10 avril 2018): 239. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00239>.
- [2] Otte, C. et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2, 16065–20 (2016).
- [3] Rush AJ, Trivedi M, Fava M, Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(2):237.
- [4] Lisanby, Sarah H. « Electroconvulsive Therapy for Depression ». *The New England Journal of Medicine*, 2007, 7.
- [5] O'Reardon, John P., Pilar Cristancho, et Andrew D. Peshek. « Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond ». *Psychiatry (Edgmont)* 3, n° 5 (mai 2006): 54-63.
- [6] Carreno, Flavia R., et Alan Frazer. « Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression ». *Neurotherapeutics* 14, n° 3 (juillet 2017): 716-27. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0537-8>.
- [7] Senova, Suhan, Corentin Rabu, Sami Beaumont, Valériane Michel, Stéphane Palfi, Luc Mallet, et Philippe Domenech. « Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression ». *La Presse Médicale* 48, n° 12 (décembre 2019): 1507-19. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.019>.
- [8] Trottier-Duclos, François, Véronique Desbeaumes Jodoin, Marie-Pierre Fournier-Gosselin, François Richer, Nathalie Desjardins, Sylvie Tieu, et Paul Lespérance. « A 6-Year Follow-up Study of Vagus Nerve Stimulation Effect on Quality of Life in Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study ». *The Journal of ECT* 34, n° 4 (décembre 2018): e58. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000485>.
- [9] Bajbouj, M., et I. Heuser. « Antidepressive Stimulationsverfahren: Vagusnervstimulation, repetitive transkranielle Magnetstimulation und Elektrokonvulsionstherapie zur Behandlung depressiver Störungen ». *Der Nervenarzt* 76, n° 1 (janvier 2005): 28-35. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1661-8>.
- [10] Brunoni, André Russowsky, Chei Tung Teng, Claudio Correa, Marta Imamura, Joaquim P Brasil-Neto, Raphael Boechat, Moacyr Rosa, et al. « Neuromodulation Approaches for the Treatment of Major Depression: Challenges and Recommendations from a Working Group Meeting ». *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 68, n° 3 (juin 2010): 433-51. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000300021>.

- [11] Akhtar, Hafsa, Faiza Bukhari, Misbah Nazir, Muhammad Nabeel Anwar, et Adeeb Shahzad. « Therapeutic Efficacy of Neurostimulation for Depression: Techniques, Current Modalities, and Future Challenges ». *Neuroscience Bulletin* 32, n° 1 (février 2016): 115-26. <https://doi.org/10.1007/s12264-015-0009-2>.
- [12] Shah, Aparna, Flavia Regina Carreno, et Alan Frazer. « Therapeutic Modalities for Treatment Resistant Depression: Focus on Vagal Nerve Stimulation and Ketamine ». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 12, n° 2 (28 août 2014): 83-93. <https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.2.83>.
- [13] Trivedi M, Rush A, Wisniewski S, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
- [14] Fava, Maurizio. « Diagnosis and Definition of Treatment-Resistant Depression ». *Biological Psychiatry* 53, n° 8 (avril 2003): 649-59. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2).
- [15] Rush, A John, Madhukar H Trivedi, Stephen R Wisniewski, Andrew A Nierenberg, Jonathan W Stewart, Diane Warden, George Niederehe, et al. « Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report ». *Am J Psychiatry*, 2006, 13.
- [16] 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;47(3):161–8.
- [17] 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;65 (8):977–87.
- [18] Serafini, G., Gonda, X., Rihmer, Z., Pompili, M., Girardi, P., Nasrallah, H. A., et al. (2015). NMDA receptor antagonists for depression: critical considerations. *Ann. Clin. Psychiatry* 27, 213–220.
- [19] Serafini, G., Howland, R. H., Rovedi, F., Girardi, P., and Amore, M. (2014). The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *Curr. Neuropharmacol.* 12, 444–461. doi: 10.2174/1570159X12666140619204251
- [20] Hayes, S. C., and Hofmann, S. G. (2017). The third wave of cognitive behavioral therapy and the rise of process-based care. *World Psychiatry* 16, 245–246. doi: 10.1002/wps.20442
- [21] Zhou, X., Ravindran, A. V., Qin, B., Del Giovane, C., Li, Q., Bauer, M., et al. (2015). Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 76, e487–e498. doi: 10.4088/JCP.14r09204
- [22] Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry* 2017;74(1):9e10.

- [23] Greer TL, Kurian BT and Trivedi MH (2010) Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs* 24: 267–284.
- [24] Rush, A. J., Aaronson, S. T. & Demyttenaere, K. Difficult-to-treat depression: A clinical and research roadmap for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry* 53, 109–118 (2019)
- [25] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World Journal of Biological Psychiatry* 14: 334–385.
- [26] Milev, Roumen V., Peter Giacobbe, Sidney H. Kennedy, Daniel M. Blumberger, Zafiris J. Daskalakis, Jonathan Downar, Mandana Modirrousta, et al. « Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 61, n° 9 (septembre 2016): 561-75. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>.
- [27] Trevino K, McClintock SM, Fischer NM, et al. (2014) Defining treatment resistant depression: A comprehensive review of the literature. *Annals of Clinical Psychiatry* 26: 222–232.
- [28] Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 55: 694–700.
- [29] Lam RW, McIntosh D, Wang J, et al. (2016) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 61: 510–523.
- [30] Geschwind, D. H. & Flint, J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* **349**, 1489–1494 (2015).
- [31] Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381, 1371–1379 (2013).
- [32] Ripke, S. et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 18, 497–511 (2013).
- [33] Hyman, S. Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature* **515**, 189–191 (2014).
- [34] CONVERGE Consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* **523**, 588–591 (2015).
- [35] Hyde, C. L. et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat. Genet.* **48**, 1031–1036 (2016).

- [36] Kessler, R. C. The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.* **48**, 191–214 (1997).
- [37] Li, M., D'Arcy, C. & Meng, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol. Med.* **46**, 717–730 (2016).
- [38] Hovens, J. G. F. M. *et al.* Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* **126**, 198–207 (2012).
- [39] Meaney, M. J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 1161–1192 (2001).
- [40] Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A. & Altham, P. M. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br. J. Psychiatry* **177**, 499–504 (2000).
- [41] Harris, T. O. *et al.* Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br. J. Psychiatry* **177**, 505–510 (2000).
- [42] Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M. & Russo, S. J. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat. Neurosci.* **18**, 1386–1393 (2015).
- [43] Benros, M. E. *et al.* Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry* **70**, 812–820 (2013).
- [44] Ustün, T. B. & Kessler, R. C. Global burden of depressive disorders: the issue of duration.
- [45] 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;9(1):46–56.
- [46] Molendijk, M. L. *et al.* Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations ($n = 9484$). *Mol. Psychiatry* **19**, 791–800 (2014).
- [47] Bewernick, Bettina, et Thomas E Schlaepfer. « Update on Neuromodulation for Treatment-Resistant Depression ». *F1000Research* 4 (2 décembre 2015): 1389. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6633.1>.
- [48] Eitan, Renana, et Bernard Lerer. « Nonpharmacological, Somatic Treatments of Depression: Electroconvulsive Therapy and Novel Brain Stimulation Modalities ». *Clinical Research* 8, n° 2 (2006): 18.
- [49] Trapp, Nicholas T., Willa Xiong, et Charles R. Conway. « Neurostimulation Therapies ». In *Antidepressants*, édité par Matthew Macaluso et Sheldon H. Preskorn, 250:181-224. Handbook of Experimental Pharmacology. Cham: Springer International Publishing, 2018. https://doi.org/10.1007/164_2018_157.

- [50] Watts BV, Graft A, Bagian JP, et al. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *J ECT*. 2011;27:105-108.
- [51] Deng, Zhi-De, Shawn M McClintock, Nicodemus E Oey, Bruce Luber, et Sarah H Lisanby. « Neuromodulation for Mood and Memory: From the Engineering Bench to the Patient Bedside ». *Current Opinion in Neurobiology* 30 (février 2015): 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.015>.
- [52] Bolwig, Tom G. « Putative Common Pathways in Therapeutic Brain Stimulation for Affective Disorders ». *CNS Spectrums* 8, n° 7 (juillet 2003): 490-95. <https://doi.org/10.1017/S1092852900018964>.
- [53] Rabheru, Kiran. « Maintenance Electroconvulsive Therapy (M-ECT) After Acute Response: Examining the Evidence for Who, What, When, and How? » *The Journal of ECT* 28, n° 1 (mars 2012): 39-47. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182455758>.
- [54] Groves, Duncan A., et Verity J. Brown. « Vagal Nerve Stimulation: A Review of Its Applications and Potential Mechanisms That Mediate Its Clinical Effects ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29, n° 3 (mai 2005): 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.01.004>.
- [55] Kosel, Markus, Holger Brockmann, Caroline Frick, Astrid Zobel, et Thomas E. Schlaepfer. « Chronic Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression Increases Regional Cerebral Blood Flow in the Dorsolateral Prefrontal Cortex ». *Psychiatry Research: Neuroimaging* 191, n° 3 (mars 2011): 153-59. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.11.004>.
- [56] Harden, Cynthia L., Melissa C. Pulver, Lisa D. Ravdin, Blagovest Nikolov, James P. Halper, et Douglas R. Labar. « A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation ». *Epilepsy & Behavior* 1, n° 2 (avril 2000): 93-99. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2000.0046>.
- [57] Elger, G., Hoppe, C., Falkai, P., Rush, A.J., Elger, C.E., 2000. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 42, 203–210.
- [58] Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276–86.
- [59] Marangell, Lauren B, A.John Rush, Mark S George, Harold A Sackeim, Christopher R Johnson, Mustafa M Husain, Ziad Nahas, et Sarah H Lisanby. « Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Major Depressive Episodes: One Year Outcomes ». *Biological Psychiatry* 51, n° 4 (février 2002): 280-87. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01343-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01343-9)
- [60] Clark, K.B., Naritoku, D.K., Smith, D.C., Browning, R.A., Jensen, R.A., 1999. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat. Neurosci.* 2, 94–98.

- [61] Mathew, Sanjay J. « Treatment-Resistant Depression: Recent Developments and Future Directions ». *Depression and Anxiety* 25, n° 12 (décembre 2008): 989-92. <https://doi.org/10.1002/da.20540>.
- [62] UK ECT Review Group. « Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet* 361, n° 9360 (mars 2003): 799-808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5).
- [63] Gelenberg, Alan J, Marlene P Freeman, John C Markowitz, Jerrold F Rosenbaum, Michael E Thase, Madhukar H Trivedi, Richard S Van Rhoads, et al. « WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER », 2010, 152.
- [64] Millet, B. « Les techniques par électrostimulation dans le traitement des dépressions sévères ». *L'Encéphale* 35 (décembre 2009): S325-29. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)73496-7](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)73496-7).
- [65] Nierenberg, Andrew A., Jonathan E. Alpert, Erica E. Gardner-Schuster, Sheila Seay, et David Mischoulon. « Vagus Nerve Stimulation: 2-Year Outcomes for Bipolar Versus Unipolar Treatment-Resistant Depression ». *Biological Psychiatry* 64, n° 6 (septembre 2008): 455-60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.036>.
- [66] Zhang, Youhua, et Todor N. Mazgalev. « Arrhythmias and Vagus Nerve Stimulation ». *Heart Failure Reviews* 16, n° 2 (mars 2011): 147-61. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9178-2>
- [67] Matthews K, Eljamel MS. Status of neuro- surgery for mental disorder in Scotland. Selective literature review and overview of current clinical activity. *Br J Psychiatry* 2003;182:404–11.
- [68] Christmas, David, J. Douglas Steele, Serenella Tolomeo, M. Sam Eljamel, et Keith Matthews. « Vagus Nerve Stimulation for Chronic Major Depressive Disorder: 12-Month Outcomes in Highly Treatment-Refractory Patients ». *Journal of Affective Disorders* 150, n° 3 (septembre 2013): 1221-25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.080>.
- [69] Fallgatter, A.J., B. Neuhauser, M.J. Herrmann, A.C. Ehlis, A. Wagener, et al., Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* (Vienna), 2003. 110(12): p. 1437-1443.
- [70] Dietrich, S., J. Smith, C. Scherzinger, K. Hofmann-Preiss, T.Freitag, et al., [A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI]. *Biomed Tech (Berl)*, 2008. 53(3): p. 104-111.
- [71] Fang, J., P. Rong, Y. Hong, Y. Fan, J. Liu, et al., Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 2016. 79(4): p. 266-273.
- [72] Kellner, Charles H., Robert M. Greenberg, James W. Murrough, Ethan O. Bryson, Mimi C. Briggs, et Rosa M. Pasculli. « ECT in Treatment-Resistant Depression ». *American Journal of Psychiatry* 169, n° 12 (décembre 2012): 1238-44. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050648>.

- [73] Abrams R, Taylor MA. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression. *Br J Psychiatry*. 1976;126:482-485.
- [74] Lerer B, Shapira B, Calev A, et al. Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three-times-weekly ECT. *Am J Psychiatry*. 1995;152:564-70.
- [75] Trevino K, McClintock SM, Husain MM. A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. *J ECT*. 2010;26:186Y195.
- [76] Heijnen WT, Birkenhager TK, Wierdsma AI, et al. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:616-619.
- [77] American Psychiatric Association. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001
- [78] Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*. 1996;153:985Y992.
- [79] Warnell, Ronald L, et Nazanin Elahi. « Introduction of Vagus Nerve Stimulation Into a Maintenance Electroconvulsive Therapy Regimen: A Case Study and Cost Analysis ». *J ECT* 23, n° 2 (2007): 6.
- [80] Dolenc TJ, Barnes RD, Hayes DL, et al. Electroconvulsive therapy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:1257Y1263.
- [81] Husain, Mustafa M., John H. Montgomery, Praveen Fernandes, et Lynn Morrow. « Safety of Vagus Nerve Stimulation With ECT ». *American Journal of Psychiatry* 159, n° 7 (juillet 2002): 1243-1243. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1243>.
- [82] Burke, Michael J., et Mustafa M. Husain. « Concomitant Use of Vagus Nerve Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression ». *The Journal of ECT* 22, n° 3 (septembre 2006): 218-22. <https://doi.org/10.1097/01.yct.0000230364.04240.52>.
- [83] Baweja, Raman, et Ravi Singareddy. « Concomitant Use of Maintenance ECT and Vagus Nerve Stimulation for More Than 10 Years in Treatment-Resistant Depression ». *American Journal of Psychiatry* 170, n° 9 (septembre 2013): 1059-61. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010125>.
- [84] Sharma, Ashish, Rajeev Chaturvedi, Arun Sharma, et James H. Sorrell. « Electroconvulsive Therapy in Patients With Vagus Nerve Stimulation ». *The Journal of ECT* 25, n° 2 (juin 2009): 141-43. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31817e8ab4>.
- [85] Conway, Charles R., Yvette I. Sheline, John T. Chibnall, Richard D. Bucholz, Joseph L. Price, Sunil Gangwani, et Mark A. Mintun. « Brain Blood-Flow Change with Acute Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Refractory Major Depressive Disorder ». *Brain Stimulation* 5, n° 2 (avril 2012): 163-71. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.001>.

- [86] O’Keane, Veronica, Ted G. Dinan, Lucinda Scott, et Ciaran Corcoran. « Changes in Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Measures After Vagus Nerve Stimulation Therapy in Chronic Depression ». *Biological Psychiatry* 58, n° 12 (décembre 2005): 963-68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.049>.
- [87] Grimonprez, Annelies, Robrecht Raedt, Chris Baeken, Paul Boon, et Kristl Vonck. « The Antidepressant Mechanism of Action of Vagus Nerve Stimulation: Evidence from Preclinical Studies ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 56 (septembre 2015): 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.019>.
- [88] Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, *et al*; ACNP Task Force. *Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology* 2006;31:1841-1853.
- [89] Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, Frazer A. *Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation. Neuropsychopharmacology* 2008;33:1884-1895.
- [90] Naritoku, Dean K., Wendy J. Terry, et Robert H. Helfert. « Regional Induction of Fos Immunoreactivity in the Brain by Anticonvulsant Stimulation of the Vagus Nerve ». *Epilepsy Research* 22, n° 1 (septembre 1995): 53-62. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(95\)00035-9](https://doi.org/10.1016/0920-1211(95)00035-9).
- [91] Furmaga, Havan, Aparna Shah, et Alan Frazer. « Serotonergic and Noradrenergic Pathways Are Required for the Anxiolytic-like and Antidepressant-like Behavioral Effects of Repeated Vagal Nerve Stimulation in Rats ». *Biological Psychiatry* 70, n° 10 (novembre 2011): 937-45. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.020>.
- [92] Dorr, Adrienne E., et Guy Debonnel. « Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 318, n° 2 (1 août 2006): 890-98. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.104166>.
- [93] Krahel, Scott E., Shayani S. Senanayake, A.Eugene Pekary, et Albert Sattin. « Vagus Nerve Stimulation (VNS) Is Effective in a Rat Model of Antidepressant Action ». *Journal of Psychiatric Research* 38, n° 3 (mai 2004): 237-40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2003.11.005>.
- [94] Lenox RH, Frazer A (2002). Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers (chapter 79). In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. Pp 1139–1163.
- [95] Debonnel G, Dorr AE (2004). 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. San Diego, CA, October 23–27, 2004.
- [96] Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y (2004). Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J Neurochem* 89: 834–843.

- [97] Nemeroff, Charles B, Helen S Mayberg, Scott E Krah, James McNamara, Alan Frazer, Thomas R Henry, Mark S George, Dennis S Charney, et Stephen K Brannan. « VNS Therapy in Treatment-Resistant Depression: Clinical Evidence and Putative Neurobiological Mechanisms ». *Neuropsychopharmacology* 31, n° 7 (juillet 2006): 1345-55. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301082>.
- [98] Manta, S., et al., 2009. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J. Psychiatry Neurosci.* 34 (4), 272–280.
- [99] Swartz, J.B., Weinreich, D., 2009. Influence of vagotomy on monosynaptic transmission at second-order nucleus tractus solitarius synapses. *J. Neurophysiol.* 102 (5), 2846–2855.
- [100] Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1097–1104.
- [101] Swartz CM: *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies*. New York, Cambridge University Press, 2009
- [102] Dremencov E, Gur E, Lerer B, Newman ME. Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:729-739.
- [103] Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT.* 1998;14:172-180.
- [104] Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res* 2005;139(3):165–79.
- [105] George, Mark S., A. John Rush, Lauren B. Marangell, Harold A. Sackeim, Stephen K. Brannan, Sonia M. Davis, Robert Howland, et al. « A One-Year Comparison of Vagus Nerve Stimulation with Treatment as Usual for Treatment-Resistant Depression ». *Biological Psychiatry* 58, n° 5 (septembre 2005): 364-73. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.028>.
- [106] Price JL, Drevets WL. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(1):192-216.
- [107] Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, et al. Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psych Res: Neuroimage* 2006;146(2):179-184.
- [108] Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia.* 1998;39:983-990.
- [109] Henry TR, Bakay RA, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR. Brain bloodflow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia.* 2004;45:1064-1070.

- [110] Sackeim, H. « Vagus Nerve Stimulation (VNSTM) for Treatment-Resistant Depression Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome ». *Neuropsychopharmacology* 25, n° 5 (novembre 2001): 713-28. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8).
- [111] Schlaepfer, T. E., C. Frick, A. Zobel, W. Maier, I. Heuser, M. Bajbouj, V. O'Keane, et al. « Vagus Nerve Stimulation for Depression: Efficacy and Safety in a European Study ». *Psychological Medicine* 38, n° 5 (mai 2008): 651-61. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001924>.
- [112] Rush, A. John, Lauren B. Marangell, Harold A. Sackeim, Mark S. George, Stephen K. Brannan, Sonia M. Davis, Robert Howland, et al. « Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Controlled Acute Phase Trial ». *Biological Psychiatry* 58, n° 5 (septembre 2005): 347-54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.025>.
- [113] Drevets, W.C., Price, J., Furey, M.L., 2008. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function* 213, 93–118.
- [114] Mayberg, H.S., 2003. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin* 65, 193–207.
- [115] Nahas Z, Teneback C, Chae J, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(8):1649-1660.
- [116] « 343-351 Reviews - Electrophysiological ». *Actas Esp Psiquiatr*, s. d., 9.
- [117] Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status.} *ECT*. 1999;15:5-26.
- [118] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM: Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993; 328:839–846 [A]
- [119] Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated low-dose ECT. *Am J Psychiatry* 1987;144:1449-55.
- [120] Bajbouj M, Gallinat J, Lang U, Niehaus L (2003) Motorcortical excitability after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder. *Clin Neurophysiol* 56:433–440
- [121] Mervaala E, Kononen M, Fohr J et al. (2001) SPECT and neuropsychological performance in severe depression treated with ECT. *J Affect Disord* 66:47–58
- [122] Abrams R. Neurobiological correlates and mechanisms. En: Abrams R. *Electroconvulsive therapy*, 4th edition. New York: Oxford University press, 2002.
- [123] Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanad DP, et al. The Effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:814-24.

- [124] Nobler MS, Sackeim HA. Mechanisms of action of electroconvulsive therapy: functional brain imaging studies. *Psychiatry Annals* 1998;28:23-9.
- [125] Swartz CM. Physiological response to ECT stimulus dose. *Psychiatry Res* 2000;97(2-3):229-35.
- [126] Sackeim HA. Convulsant and anticonvulsant properties of electroconvulsive therapy: towards a focal form of brain stimulation. *Clin Neurosci Res* 2004;4:39-57.
- [127] Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:240-249
- [128] Bajbouj, Malek, Angela Merkl, Thomas E. Schlaepfer, Caroline Frick, Astrid Zobel, Wolfgang Maier, Veronica O'Keane, et al. « Two-Year Outcome of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30, n° 3 (juin 2010): 273–281. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181db8831>.
- [129] Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003;55(1e2):59d70. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(03\)00107-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(03)00107-4).
- [130] Michael R. Jarvis 1, Charles F. Zorumski, Arden J. Goewert, Keith G. Rasmussen Maintenance Electroconvulsive Therapy and Seizure Duration *Convuls Ther* 1993;9(1):8-13.
- [131] Milby, Andrew H, Casey H Halpern, et Gordon H Baltuch. « Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy and Depression » 5, n° 1 (2008): 11.
- [132] Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, Resor SR: Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry* 1983, 18:1301-1310.
- [133] Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E, Duman RS: Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003, 23:10841-10851.
- [134] Abbott CC, Gallegos P, Rediske N, Lemke NT, Quinn DK: A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014, 27:33-46.
- [135] Newton SS, Duman RS (2004). Regulation of neurogenesis and angiogenesis in depression. *Current Neurovascular Research* 1, 261–267.
- [136] Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, et al. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301, 805–809.
- [137] Sackeim, Harold A., Stephen K. Brannan, A. John Rush, Mark S. George, Lauren B. Marangell, et John Allen. « Durability of Antidepressant Response to Vagus Nerve

Stimulation (VNS) ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 10, n° 06 (décembre 2007). <https://doi.org/10.1017/S1461145706007425>.

- [138] Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1043-1049.
- [139] Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:743–54.
- [140] Patel, Yogi A., Tarun Saxena, Ravi V. Bellamkonda, et Robert J. Butera. « Kilohertz frequency nerve block enhances anti-inflammatory effects of vagus nerve stimulation ». *Scientific Reports* 7 (5 janvier 2017). <https://doi.org/10.1038/srep39810>.
- [141] Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(29):8284–9.
- [142] 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* 2016;28(6):948–53.
- [143] Das, Undurti N. « Vagus Nerve Stimulation, Depression, and Inflammation ». *Neuropsychopharmacology* 32, n° 9 (septembre 2007): 2053-54. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301286>.
- [144] Yrondi, Antoine, Marie Sporer, Patrice Pérán, Laurent Schmitt, Christophe Arbus, et Anne Sauvaget. « Electroconvulsive Therapy, Depression, the Immune System and Inflammation: A Systematic Review ». *Brain Stimulation* 11, n° 1 (janvier 2018): 29-51. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.013>.
- [145] Guloksuz S, Rutten BPF, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *J ECT* 2014;30:132e7. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000127>.
- [146] van Buel EM, Patas K, Peters M, Bosker FJ, Eisel ULM, Klein HC. Immune and neurotrophin stimulation by electroconvulsive therapy: is some inflammation needed after all? *Transl Psychiatry* 2015;5, e609. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.100>.
- [147] Rush G, O'Donovan A, Nagle L, Conway C, McCrohan A, O'Farrelly C, et al. Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2016;205: 60e8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.035>.
- [148] Contemporary ECT, Part 2: Mechanism of Action and Future Research Directions August 26, 2015 Charles H. Kellner, MD|Keith G. Rasmussen, MD
- [149] Bär, Karl-Jürgen, Andreas Ebert, Michael Karl Boettger, Sebastian Merz, Michael Kiehnopf, Thomas Jochum, Georg Juckel, et Marcus Willi Agelink. « Is Successful Electroconvulsive Therapy Related to Stimulation of the Vagal System? » *Journal of Affective Disorders* 125, n° 1-3 (septembre 2010): 323-29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.110>.

- [150] Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, et al. 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;63:1337-1344.
- [151] Beale MD, Kellner CH (2000) ECT in treatment algorithms: no need to save the best for last. *J ECT* 16(1):1-2
- [152] Martin, J.L.R., et E. Martín-Sánchez. « Systematic Review and Meta-Analysis of Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Depression: Variable Results Based on Study Designs ». *European Psychiatry* 27, n° 3 (avril 2012): 147-55. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.07.006>.
- [153] Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Little M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH: Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:485-491 [B]
- [154] Weiner, Richard D., et Grace Falcone. « Electroconvulsive Therapy: How Effective Is It? » *Journal of the American Psychiatric Nurses Association* 17, n° 3 (mai 2011): 217-18. <https://doi.org/10.1177/1078390311408603>.
- [156] Silverman, Joel J., Marc Galanter, Maga Jackson-Triche, Douglas G. Jacobs, James W. Lomax, Michelle B. Riba, Lowell D. Tong, et al. « The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults ». *American Journal of Psychiatry* 172, n° 8 (août 2015): 798-802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.1720501>.
- [157] Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S: Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-iv
- [158] Pagnin, Daniel, Valeria de Queiroz, Stefano Pini, et Giovanni Battista Cassano. « Efficacy of ECT in Depression: A Meta-Analytic Review ». *J ECT* 20, n° 1 (2004): 8.
- [159] Folkerts, H. W., N. Michael, R. Tölle, K. Schonauer, S. Mücke, et H. Schulze-Mönking. « Electroconvulsive Therapy vs. Paroxetine in Treatment-Resistant Depression — a Randomized Study ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 96, n° 5 (1997): 334-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09926.x>.
- [160] Dinan TG, Barry S. A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80:97-100.
- [161] Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342:1878-1886.
- [162] Black DW, Winokur G, Nasrallah A. A multivariate analysis of the experience of 423 depressed inpatients treated with electroconvulsive therapy. *Conv Ther*. 1993;9:112-120

- [163] Scott AI, Rodger CR, Stocks RH, et al. Is old-fashioned electroconvulsive therapy more efficacious? A randomised comparative study of bilateral brief-pulse and bilateral sine-wave treatments. *Br J Psychiatry*. 1992;160: 360–364.
- [164] Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'Connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C: Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:977–982 [B]
- [165] Fink M, Rush AJ, Knapp R, Rasmussen K, Mueller M, Rummans TA, O'Connor K, Husain M, Biggs M, Bailine S, Kellner CH: DSM melancholic features are unreliable predictors of ECT response: a CORE publication. *J ECT* 2007; 23:139–146 [B]
- [166] San-juan, Daniel, Daniel Oswaldo Dávila-Rodríguez, Christian Ramos Jiménez, Manuel Sánchez González, Sergio Mayorquín Carranza, Jesús Ricardo Hernández Mendoza, et David J. Ansel. «Neuromodulation Techniques for Status Epilepticus: A Review». *Brain Stimulation* 12, n° 4 (juillet 2019): 835-44. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.04.005>.
- [167] Viparelli U, Viparelli G. ECT and grand mal epilepsy. *J ECT* 1992;8(4):233e6. <https://doi.org/10.1097/00041464-199212000-0000>.
- [168] Prudic, Joan, Harold A. Sackeim, et D.P. Devanand. « Medication Resistance and Clinical Response to Electroconvulsive Therapy ». *Psychiatry Research* 31, n° 3 (mars 1990): 287-96. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(90\)90098-P](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90098-P).
- [169] Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Begley AE, Sackeim HA: Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1043–1049 [B]
- [170] Rasmussen KG, Mueller M, Knapp RG, Husain MM, Rummans TA, Sampson SM, O'Connor MK, Petrides G, Fink M, Kellner CH: Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the consortium for research in electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1701–1706 [B]
- [171] Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA: Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry* 2004; 55:301– 312 [B]
- [172] Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimulat* 2008;1:71-83.
- [173] Loo CK, Sainsbury K, Sheehan P, Lyndon B. A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:883-890.
- [174] Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Randomized comparison of ultra-brief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapy for major depression: clinical efficacy. *J Affect Disord* 2009;116:106-112.

- [175] Moreines, Jared L., Shawn M. McClintock, et Paul E. Holtzheimer. « Neuropsychologic Effects of Neuromodulation Techniques for Treatment-Resistant Depression: A Review ». *Brain Stimulation* 4, n° 1 (janvier 2011): 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.01.005>
- [176] Loo, Colleen, Natalie Katalinic, Philip B. Mitchell, et Benjamin Greenberg. « Physical Treatments for Bipolar Disorder: A Review of Electroconvulsive Therapy, Stereotactic Surgery and Other Brain Stimulation Techniques ». *Journal of Affective Disorders* 132, n° 1-2 (juillet 2011): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.017>.
- [177] Carpenter, Linda L. « Neurostimulation in Resistant Depression ». *Journal of Psychopharmacology* 20, n° 3_suppl (mai 2006): 35-40. <https://doi.org/10.1177/1359786806064327>.
- [178] Jelovac, Ana, Erik Kolshus, et Declan M McLoughlin. « Relapse Following Successful Electroconvulsive Therapy for Major Depression: A Meta-Analysis ». *Neuropsychopharmacology* 38, n° 12 (novembre 2013): 2467-74. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.149>.
- [179] Sackeim, Harold A., Roger F. Haskett, Benoit H. Mulsant, Michael E. Thase, J. John Mann, Helen M. Pettinati, Robert M. Greenberg, Raymond R. Crowe, Thomas B. Cooper, et Joan Prudic. « Continuation Pharmacotherapy in the Prevention of Relapse Following Electroconvulsive Therapy: A Randomized Controlled Trial ». *JAMA* 285, n° 10 (14 mars 2001): 1299-1307. <https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1299>.
- [180] Prudic J, Haskett RF, McCall WV, et al. Pharmacological strategies in the prevention of relapse after electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2013;29:3-12.
- [181] McClintock SM, Brandon AR, Husain MM, et al. A systematic review of the combined use of electroconvulsive therapy and psychotherapy for depression. *J ECT*. 2011; 27:236-243.
- [182] Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, et al. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*. 2011;64: 129-140.
- [183] Schaik, Audrey M. van, Hannie C. Comijs, Caroline M. Sonnenberg, Aartjan T. Beekman, Pascal Sienaert, et Max L. Stek. « Efficacy and Safety of Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy in Depressed Elderly Patients: A Systematic Review ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20, n° 1 (janvier 2012): 5-17. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820dcbf9>.
- [184] Gagne GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, et al. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1960Y1965.
- [185] Gupta S, Tobiansky R, Bassett P, et al. Efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in recurrent depression: a naturalistic study. *J ECT*. 2008;24:191Y194.
- [186] Russell, J. Calvin, Keith G. Rasmussen, M. Kevin O'Connor, Carol A. Copeman, Debra A. Ryan, et Teresa A. Rummans. « Long-Term Maintenance ECT: A Retrospective Review of Efficacy and Cognitive Outcome ». *The Journal of ECT* 19, n° 1 (mars 2003): 4-9. <https://doi.org/10.1097/00124509-200303000-00002>.

- [187] O'Connor DW, Gardner B, Presnell I, et al. The effectiveness of continuation-maintenance ECT in reducing depressed older patients' hospital re-admissions. *J Affect Disord*. 2010;120:62Y66.
- [188] Elias, Alby, Saji J. Chathanchirayil, Ravi Bhat, et Joan Prudic. « Maintenance Electroconvulsive Therapy up to 12 Years ». *Journal of Affective Disorders* 156 (mars 2014): 228-31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.005>.
- [189] Navarro V, Gasto C, Torres X, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:498Y505.
- [190] Swoboda E, Conca A, König P, et al. Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology*. 2001;43:23Y28.
- [191] Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2002: 159–61.
- [192] Abrams R. ECT as a prophylactic treatment for bipolar disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1990;147:373–4.
- [193] Vaidya, Nutan Atre, Atul R. Mahableshwarkar, et Raheel Shahid. « Continuation and Maintenance ECT in Treatment-Resistant Bipolar Disorder »: *The Journal of ECT* 19, n° 1 (mars 2003): 10-16. <https://doi.org/10.1097/00124509-200303000-00003>.
- [194] Lisanby SH, Sampson S, Husain MM, Petrides G, Knapp RG, McCall WV et al (2008). Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT (STABLE) intervention. *J ECT* 24: 179–182.
- [195] Odeberg H, Rodriguez-Silva B, Salander P, et al. Individualized continuation electroconvulsive therapy and medication as a bridge to relapse prevention after an index course of electroconvulsive therapy in severe mood disorders: a naturalistic 3-year cohort study. *J ECT*. 2008;24:183Y190.
- [196] Minnai GP, Salis PG, Oppo R, et al. Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *J ECT*. 2011;27:123Y126.
- [197] Huuhka, Kaija, Merja Viikki, Tarja Tammentie, Kati Tuohimaa, Minna Björkqvist, Hanna-Mari Alanen, Esa Leinonen, et Olli Kampman. « One-Year Follow-Up After Discontinuing Maintenance Electroconvulsive Therapy »: *The Journal of ECT* 28, n° 4 (décembre 2012): 225-28. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182548f93>.
- [198] Rush, A. John, Harold A. Sackeim, Lauren B. Marangell, Mark S. George, Stephen K. Brannan, Sonia M. Davis, Phil Lavori, et al. « Effects of 12 Months of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Naturalistic Study ». *Biological Psychiatry* 58, n° 5 (septembre 2005): 355-63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.024>.
- [200] Marangell, L. B., M. Martinez, R. A. Jurdi, et H. Zboyan. « Neurostimulation Therapies in Depression: A Review of New Modalities ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116, n° 3 (septembre 2007): 174-81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01033.x>.

- [201] Marangell LB. Brain Stimulation: New Treatments for Mood Disorders. American Psychiatric Association Annual Meeting. Atlanta, GA, May 22 2005.
- [202] G L Morris 3rd 1, W M Mueller. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1731-5. doi: 10.1212/wnl.53.8.1731.
- [203] Daban, Claire, Anabel Martinez-Aran, Nuria Cruz, et Eduard Vieta. « Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression. A Systematic Review ». *Journal of Affective Disorders* 110, n° 1-2 (septembre 2008): 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.012>.
- [204] Aaronson, Scott T., Linda L. Carpenter, Charles R. Conway, Frederick W. Reimherr, Sarah H. Lisanby, Thomas L. Schwartz, Francisco A. Moreno, et al. « Vagus Nerve Stimulation Therapy Randomized to Different Amounts of Electrical Charge for Treatment-Resistant Depression: Acute and Chronic Effects ». *Brain Stimulation* 6, n° 4 (juillet 2013): 631-40. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.013>.
- [205] Müller HH, Reulbach U, Maler JM, Kornhuber J, Sperling W. Facilitative effects of VNS on the motor threshold: implications for its anti-depressive mode of action? *J Neural Transm* (Vienna) 2013;120(10):1507–10.
- [206] Conway CR, Chibnall JT, Gebara MA, Price JL, Snyder AZ, Mintun MA, et al. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression. *Brain Stimul* 2013;6(5):788–97.
- [207] 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;72(10):1376–82.
- [208] Aaronson, Scott T, et Darin D Dougherty. « 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, 9
- [209] Berry, Scott M, Kristine Broglio, Mark Bunker, Amara Jayewardene, Bryan Olin, et A John Rush. « A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression ». *Medical Devices (Auckland, N.Z.)* 6 (1 mars 2013): 17-35. <https://doi.org/10.2147/MDER.S41017>
- [210] Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):688–695.
- [211] Salloum, Naji C., Britt M. Gott, et Charles R. Conway. « Sustained Remission in Patients with Treatment-Resistant Depression Receiving Vagal Nerve Stimulation: A Case Series ». *Brain Stimulation* 10, n° 5 (septembre 2017): 997-1000. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.001>.

- [212] Marangell, L.B., Suppes, T., Zboyan, H.A., Prashad, S.J., Fischer, G., Snow, D., Sureddi, S., Allen, J.C., 2008. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69, 183–189.
- [213] Conway, Charles R., Arun Kumar, Willa Xiong, Mark Bunker, Scott T. Aaronson, et A. John Rush. « Chronic Vagus Nerve Stimulation Significantly Improves Quality of Life in Treatment-Resistant Major Depression ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 79, n° 5 (21 août 2018). <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12178>.
- [214] McCarney R, Warner J, Iliffe S, van HR, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:30.
- [215] Freeman, M.P., D. Mischoulon, E. Tedeschini, T. Goodness, L.S. Cohen, et al., Complementary and alternative medicine for major depressive disorder: a meta-analysis of patient characteristics, placebo response rates, and treatment outcomes relative to standard antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 2010. 71(6): p. 682-688.
- [216] Borges, S., Y.F. Chen, T.P. Laughren, R. Temple, H.D. Patel, et al., Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry*, 2014. 75(3): p. 205-214.
- [217] Demitrack MA. Clinical perspectives on antidepressant drug development: a critical discussion. *Curr Pharm Des* 2005;11 (2):227–31.
- [218] Forty, L., Smith, D., Jones, L., Jones, I., Caesar, S., Cooper, C., Fraser, C., Gordon-Smith, K., Hyde, S., Farmer, A., McGuffin, P., Craddock, N., 2008. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *British Journal of Psychiatry* 192, 388–389.
- [219] Santermans, Liesbeth, Nathalie Vanderbruggen, Dieter Zeeuws, et Chris Baeken. « SUCCESSFUL ECT TREATMENT AFTER RELAPSE DURING VNS THERAPY », s. d., 1.
- [220] Cohen, Lawrence J., et John C. Allen. « Estimating the Potential Savings with Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Payer Perspective ». *Current Medical Research and Opinion* 24, n° 8 (1 août 2008): 2203-17. <https://doi.org/10.1185/03007990802229050>.
- [221] Feldman, Rachel L., David L. Dunner, James S. Muller, et Devin A. Stone. « Medicare Patient Experience with Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression ». *Journal of Medical Economics* 16, n° 1 (février 2013): 62-74. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.724745>.
- [222] Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia* 2017;58(Suppl 1):85–90.

- [223] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al (1998): Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active control trial. *Neurology* 51:48–55.
- [224] Asconape JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr (1999): Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: A rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 40:1452–1454.
- [225] Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, Baltuch GH, French JA, Ferreira JA, et al (1999): Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 52: 1267–1269.
- [226] George, Mark S., Harold A. Sackeim, A. John Rush, Lauren B. Marangell, Ziad Nahas, Mustafa M. Husain, Sarah Lisanby, Tal Burt, Juliet Goldman, et James C. Ballenger. « Vagus Nerve Stimulation: A New Tool for Brain Research and Therapy* ». *Biological Psychiatry* 47, n° 4 (février 2000): 287-95. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00308-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00308-X).
- [227] Applegate RJ. Diagnosis and management of ischemic heart disease in the patient scheduled to undergo electroconvulsive therapy. *Convuls Ther.* 1997;13:128-144.
- [228] Folk JW, Kellner CH, Beale MD, Conroy JM, Duc TA. Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review. *J ECT.* 2000;16:157-170.
- [229] Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, et al. Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2004;20:237-241.
- [230] Gibbs N, Rodoreda P. Anaesthetic mortality rates in Western Australia 1980-2002. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:616-622.
- [231] Kellner CH, Pritchett JT, Beale MD, Coffey CE: Handbook of ECT. Washington DC, American Psychiatric Press, 1997, pp 13–14
- [232] Kamat SM, Lef Evre PJ, Grossberg GT. Electroconvulsive therapy in the elderly [review]. *Clin Geriatr Med.* 2003;19(4):825Y839.
- [233] Alexopoulos GS, Frances RJ. ECT and cardiac patients with pacemakers. *Am J Psychiatry.* 1980;137(9):1111Y1112.
- [234] Lui PW, Ma JY, Chan KK (1993) Modification of tonic- clonic convulsions by atracurium in multiplemonitored electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 5:16–21
- [235] Jones BP, Henderson M, Welch CA (1988) Executive functions in unipolar depression before and after electroconvulsive therapy. *Int J Neurosci* 38:287–297
- [236] Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, et al. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:244-254.
- [237] Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010;68:568-577.
- [238] Fraser LM, O’Carroll RE, Ebmeier KP. The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review. *J ECT.* 2008;24:10-17.

- [239] Fernie G, Bennett DM, Currie J, et al. Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol Med.* 2014;44:2985-2994.
- [240] Vothknecht S, Kho KH, van Schaick HW, et al. Effects of maintenance electroconvulsive therapy on cognitive functions. *J ECT.* 2003;19:151Y157.
- [241] Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC (1995) Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am J Psychiatry* 152:995–1001
- [242] Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, Duman RS. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience.* 1999;89:157- 166.
- [243] Rasmussen KG. Clinical applications of recent research on electroconvulsive therapy. *Bull Menninger Clin.* 2003;67:18-31.
- [244] Sackeim, Harold A., Joan Prudic, D. P. Devanand, Mitchell S. Nobler, Sarah H. Lisanby, Shoshana Peyser, Linda Fitzsimons, Bobba J. Moody, et Jenifer Clark. « A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Bilateral and Right Unilateral Electroconvulsive Therapy at Different Stimulus Intensities ». *Archives of General Psychiatry* 57, n° 5 (1 mai 2000): 425. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.425>.
- [245] Nahas Z, Short B, Burns C, Archer M, Schmidt M, Prudic J, Nobler MS, Devanand DP, Fitzsimons L, Lisanby SH et al.: A feasibility study of a new method for electrically producing seizures in man: focal electrically administered seizure therapy [FEAST]. *Brain Stimul* 2013, 6:403-408.
- [246] Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV: Controlling stimulation strength and focality in electroconvulsive therapy via current amplitude and electrode size and spacing: comparison with magnetic seizure therapy. *J ECT* 2013, 29:325-335.
- [247] Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV: Electric field strength and focality in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: a finite element simulation study. *J Neural Eng* 2011, 8:016007.
- [248] Vonck, Kristl, Robrecht Raedt, Joke Naulaerts, Frederick De Vogelaere, Evert Thiery, Dirk Van Roost, Bert Aldenkamp, Marijke Miatton, et Paul Boon. « Vagus Nerve Stimulation...25 Years Later! What Do We Know about the Effects on Cognition? » *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 45 (septembre 2014): 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.005>.
- [249] Desbeaumes Jodoin, Véronique, François Richer, Jean-Philippe Miron, Marie-Pierre Fournier-Gosselin, et Paul Lespérance. « Long-Term Sustained Cognitive Benefits of Vagus Nerve Stimulation in Refractory Depression ». *The Journal of ECT* 34, n° 4 (décembre 2018): 283–290. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000502>.
- [250] Ghacibeh, G.A., Shenker, J.I., Shenal, B., Uthman, B.M., Heilman, K.M., 2006a. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cogn. Behav. Neurol.* 19,119–122
- [251] Ghacibeh, G.A., Shenker, J.I., Shenal, B., Uthman, B.M., Heilman, K.M., 2006b. Effect of vagus nerve stimulation on creativity and cognitive flexibility. *Epilepsy Behav.* 8, 720–725

- [252] Helmstaedter, C., Hoppe, C., Elger, C.E., 2001. Memory alterations during high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res.* 47, 37–42.
- [253] Martin, C.O., Denburg, N.L., Tranel, D., Granner, M.A., Bechara, A., 2004. The effect of vagus nerve stimulation on decision making. *Cortex* 40, 605–612.
- [254] Sjögren, M.J.C., Hellström, P.T.O., Jonsson, M.A.G., Runnersatm, M., Silander, H.C., Ben-Menachem, E., 2002. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 63, 972–980.
- [255] Fountoulakis, Konstantinos N., et Eduard Vieta. « Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of Available Data and Clinical Perspectives ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11, n° 07 (novembre 2008): 999-1029. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009231>.
- [256] Geddes, John R, et David J Miklowitz. « Treatment of Bipolar Disorder ». *The Lancet* 381, n° 9878 (mai 2013): 1672-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0).
- [257] Albert, Umberto, Giuseppe Maina, Andrea Aguglia, Alberto Vitalucci, Filippo Bogetto, Chiara Fronda, Alessandro Ducati, et Michele Lanotte. « Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study ». *BMC Psychiatry* 15 (31 mars 2015). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0435-8>.
- [258] Cimpianu, Camelia-Lucia, Wolfgang Strube, Peter Falkai, Ulrich Palm, et Alkomiet Hasan. « Vagus Nerve Stimulation in Psychiatry: A Systematic Review of the Available Evidence ». *Journal of Neural Transmission* 124, n° 1 (janvier 2017): 145-58. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1642-2>.
- [259] Lipsman, N., T. Sankar, J. Downar, S. H. Kennedy, A. M. Lozano, et P. Giacobbe. « Neuromodulation for Treatment-Refractory Major Depressive Disorder ». *Canadian Medical Association Journal* 186, n° 1 (7 janvier 2014): 33-39. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121317>.
- [260] Anticonvulsants During Electroconvulsive Therapy: Review and Recommendations, Sienaert, Pascal MD*; Peuskens, Joseph MD, PhD†, *The Journal of ECT*: June 2007 - Volume 23 - Issue 2 - p 120-123 doi: 10.1097/YCT.0b013e3180330059

Annexe

Chimiogrammes dans le temps de l'étude. Le passage d'une ligne thérapeutique à une autre correspond soit à l'inefficacité de la ligne en place, soit à des effets indésirables liés aux traitements médicamenteux qui dans ce cas sont explicités entre la ligne contenant les traitements correspondants et la prochaine ligne qui ne les contient plus.

Patients VNS seule :

Patient A :

Début de la récolte des données le 09/06/2017

09/06/2017 : -24 mois (m) / -105 semaines (s) : fluoxétine + lithium + carbamazépine

08/09/2017 : -21m / -91s : fluoxétine + lithium + olanzapine

30/03/2018 : -14m / -62s : fluoxétine + lithium + amisulpride

06/04/2018 : -14m / -61s : fluoxétine + lithium + olanzapine

Prise de poids sous olanzapine

07/12/2018 : -6m / -26s : fluoxétine + lithium + quétiapine

14/12/2018 : -6m / -25s : pramipexole + lithium + quétiapine

Anxiété et agitation sous quétiapine

08/02/2018 : -6m / -26s : pramipexole + lithium + olanzapine

Temps « 0 » = Allumage de la VNS, le 07/06/2019

Après le temps « 0 » :

Syndrome des jambes sans repos sous pramipexole

05/06/2020 : -0m / -0s : pramipexole + lithium + amisulpride

Fin de la récolte des données le 30/06/2020

Patient B :

Début de la récolte des données le 27/06/2017

27/06/2017 : -24m / -104s : duloxétine + pramipexole + carbamazépine +
prégabaline

01/05/2018 : -14m / -60s : clomipramine + pramipexole + carbamazépine +
prégabaline

03/07/2018 : -12m / -51s : fluoxétine + pramipexole + carbamazépine +
prégabaline

04/09/2018 : -10m / -42s : duloxétine + pramipexole + carbamazépine +
prégabaline

04/12/2018 : -7m / -29s : escitalopram + pramipexole + carbamazépine +
prégabaline

08/01/2019 : -6m / -24s : duloxétine + pramipexole + carbamazépine +
prégabaline

Trouble du contrôle des impulsions sous pramipexole

Temps « 0 » = Allumage de la VNS le 25/06/2019

Temps « 0 » :

25/06/2019 : duloxétine + carbamazépine + prégabaline

23/07/2019 : +1m / +4s : duloxétine + carbamazépine

Fin de la récolte des données le 30/06/2020

Patients VNS+ECT :

Patient C :

Début de la récolte des données le 24/02/2015

24/02/2015 : -24m / -105s : lithium + aripiprazole

09/06/2015 : -21m / -90s : lamotrigine + lithium + pramipexole

Dyskinésies buccales et lésions muqueuses sous pramipexole

Un épisode de surdosage au lithium sur déshydratation

Néphropathie tubulo-interstitielle avec insuffisance rénale chronique sous
lithium

08/12/2015 : -15m / -64s : lamotrigine + clozapine

18/05/2016 : -9m / -40s : ECT

Temps « 0 » = Allumage de la VNS le 25/02/2017

Après le temps « 0 » :

26/03/2019 : +25m / +108s : ECT + aripiprazole

12/02/2020 : +36m / +155s : aripiprazole (arrêt des ECT après 86 séances)

Fin de récolte des données le 30/06/2020

Patient D :

Début de la récolte des données le 12/03/2018

12/03/2018 : -17m / -73s : clomipramine + escitalopram + topiramate

04/05/2018 : -15m / -65s : ECT + clomipramine + escitalopram + topiramate

11/06/2018 : -14m / -60s : ECT + clomipramine + topiramate + lithium

01/10/2018 : -10m / -44s : ECT + clomipramine + pramipexole + topiramate +
lithium

05/11/2018: -9m / -39s : ECT + clomipramine + pramipexole + sertraline +
topiramate + lithium

Hallucinations de passage sous pramipexole

Temps « 0 » = Allumage de la VNS le 05/08/2019

Après le temps « 0 » :

02/03/2020: +7m / +30s : clomipramine + pramipexole + sertraline +
topiramate + lithium (arrêt des ECT après 38 séances)

Fin de récolte des données le 30/06/2020

Patient E :

Début de la récolte des données le 12/05/2017

12/05/2017 : -24m / -104s : venlafaxine

23/03/2018 : -12m / -50s : venlafaxine + mirtazapine

13/04/2018 : -13m / -56s : clomipramine + mirtazapine

25/05/2018 : -11m / -50s : clomipramine + lithium

Intoxication au lithium

22/06/2018 : -11m / -46s : clomipramine

06/07/2018 : -10m / -44s : clomipramine + kétamine

QTc allongé sous clomipramine

13/07/2018 : -10m / -43s :ECT

03/08/2018 : -9m / -40s : ECT + pramipexole

23/11/2018 : -6m / -24s : ECT + pramipexole + lamotrigine

Temps « 0 » = Allumage de la VNS le 10/05/2019 = 7-8 mois après la fin de la cure d'attaque

Après le temps « 0 » :

13/03/2020 : + 10m / +44s : pramipexole + lamotrigine (arrêt des ECT après 38 séances)

Fin de la récolte des données le 30/06/2020

Patient F :

Début de la récolte des données le 07/01/2014

07/01/2014 : -24m / -104s : quétiapine + lamotrigine + ECT (dernière séance d'une cure inefficace)

08/01/2014 : -24m / -104s : quétiapine + lamotrigine

Hypothyroïdie centrale sous quétiapine

25/03/2014 : -21m / -93s :lithium + lamotrigine

01/07/2014 : -18m / -79s : lithium + lamotrigine + escitalopram

Insuffisance rénale chronique sous lithium

04/11/2014 : -14m / -61s : lamotrigine + olanzapine + escitalopram

25/11/2014 : -13m / -58s : lamotrigine + aripiprazole + paroxétine

15/04/2015 : -9m / -38s : ECT + lamotrigine + aripiprazole + paroxétine

21/07/2015 : -6m / 24s : ECT + aripiprazole + paroxétine

Temps « 0 » = Allumage de la VNS, le 05/01/2016

Après le temps « 0 » :

02/02/2016 : +1m / +4s : ECT + olanzapine + paroxétine

04/03/2016 : +2m / +8s : olanzapine + paroxétine (arrêt des ECT après 43 séances)

22/03/2016 : +3m / +11s : fluoxétine + olanzapine

26/07/2016 : +7m / +29s : fluoxétine + topiramate

29/11/2016 : +11m / +47s : fluoxétine + topiramate + propériciazine

31/01/2017 : +13m / +56s : clomipramine + topiramate + propériciazine

18/04/2017 : +15m / +67s : kétamine + topiramate

23/05/2017 : +17m / +72s : iproniazide + topiramate

22/08/2017 : +20m / +85s : pramipexole + topiramate

Fin de la récolte des données le 30/06/2020

Titre en français : Stimulation du nerf vague et rapports avec l'électroconvulsivothérapie dans la dépression résistante.

Résumé (français) :

Introduction: La référence dans la dépression résistante est l'électroconvulsivothérapie (ECT) mais sa difficulté de maintenance est une impasse thérapeutique. La place de la stimulation du nerf vague (VNS) n'est pas claire. Elle peut être indiquée en cas de sismodépendance, or cette coprescription n'est pas protocolisée et les rapports entre VNS et ECT n'ont été que très peu évoqués. Des mécanismes d'action et leur efficacité (VNS non-incisive, cumulative, durable) semblent complémentaires. **Méthode:** Les données des 6 patients implantés à l'hôpital Mondor (4 VNS+ECT, 2 VNS seule) sont reportées à partir des dossiers de (-)24 mois avant l'allumage du stimulateur jusqu'à (+)45 mois maximum, (+)11 mois minimum. **Résultats:** La démarche d'indication apparaît dans des vignettes cliniques. On observe: la réduction graduelle du temps passé en dépression et de son intensité (cotée de 0 à 3) par rapport à l'avant-VNS; une réponse avant 9 mois chez tous les patients; une rémission durable chez 4 patients (apparue au plus tard à 24mois); la réduction graduelle des interventions thérapeutiques; l'arrêt des ECT; l'absence d'impact sur la qualité de crise, sur les paramètres anesthésiques et sur l'intégrité des dispositifs. **Discussion:** Les taux d'efficacité sont supérieurs à ceux de la littérature (réponse 30-40%, rémission 15-17%); l'influence de degrés de résistance hétérogènes, de l'utilisation d'échelles standardisées dans les études, et d'interventions thérapeutiques autres est possible. Les résultats des patients bipolaires (dont cycle rapide) suggèrent l'efficacité thymorégulatrice de la VNS. **Conclusion:** Des études VNS+ECT et de comparaison VNS+ECT vs ECT sont nécessaires.

Mots clés (français) : Dépression résistante, Stimulation du nerf vague, Electroconvulsivothérapie, Physiopathologie, Procédure, Efficacité, Sécurité, Thymorégulation

Titre en anglais : Vagus nerve stimulation and links with electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression

Abstract (english) :

Introduction: The reference approach for treatment-resistant depression is electroconvulsive therapy (ECT) but its maintenance difficulty is a therapeutic impasse. The place of vagus nerve stimulation (VNS) is unclear. It may be indicated in cases of ECT-dependence, but this co-prescription is not formalized and the links between VNS and ECT have been barely described. Action mechanisms and their effectiveness (non-incisive, cumulative, long-lasting VNS) seem to be complementary. **Method:** The data of the 6 patients implanted at the Mondor hospital (4 VNS + ECT, 2 VNS only) are reported from the records of (-)24 months before switching to the stimulator up to (+) 45 months maximum, (+) 11 months minimum. **Results:** The indication process appears in clinical vignettes. We observe: the gradual reduction of the time spent in depression and its intensity (rated from 0 to 3) compared to pre-VNS; a response before 9 months in all patients; lasting remission in 4 patients (onset at 24 months for the latest one); the gradual reduction of therapeutic interventions; stopping of ECTs; the absence of impact on the seizure's quality, on the anesthetic parameters and on the device's integrity. **Discussion:** Efficacy rates are higher than those in the literature (30-40% response, 15-17% remission); the influence of heterogeneous degrees of resistance, of the use of standardized scales in studies, and of other therapeutic interventions is possible. Results from bipolar patients (including rapid cycling) suggest the mood-regulating efficacy of VNS. **Conclusion:** VNS + ECT and VNS + ECT vs ECT comparison studies are needed.

Keywords (english) : Treatment-resistant depression, Vagus nerve stimulation, Electroconvulsive therapy, Physiopathology, Procedure, Efficacy, Safety, Mood-regulation

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**