



numéro 25  
octobre 2001

# Stimulation du nerf vague (SNV) contre la dépression réfractaire

### Sommaire

- ✓ **La stimulation du nerf vague, qui visait, au départ, à réduire les crises des patients épileptiques, est présentement étudiée pour le traitement de la dépression réfractaire.**
- ✓ **Le système NCP® (NeuroCybernetic Prosthesis), stimulateur du nerf vague, a récemment reçu l'approbation de Santé Canada pour le traitement de la dépression réfractaire. Dans cette indication, le système est toujours considéré comme « expérimental » selon la *Food and Drug Administration* des États-Unis.**
- ✓ **Jusqu'à maintenant, seuls les résultats d'une étude non contrôlée d'envergure restreinte ont été publiés dans leur totalité. Les résultats d'une étude multicentrique randomisée devraient être disponibles au début de 2002.**
- ✓ **À l'heure actuelle, on ne saurait trop dire qui sont les patients atteints de dépression majeure qui répondront au traitement par stimulation du nerf vague, et si la réponse favorable se maintiendra.**
- ✓ **On estime que les coûts du dispositif et de l'équipement jetable d'implantation s'élèveront à 15 000 \$CAN. Les coûts subordonnés à l'intervention et au suivi occasionneront des dépenses supplémentaires.**

### La technologie

La stimulation du nerf vague (SNV) est une expression générale qui désigne diverses méthodes appliquées pour stimuler le nerf vague. Depuis plusieurs années, on utilise cette technique auprès des patients épileptiques

chez qui la pharmacothérapie ne suffit pas à contrôler les crises. Les chercheurs ont observé une amélioration de l'humeur chez certains des patients qui recevaient un traitement par SNV<sup>1</sup>. Toutefois, on ne comprend pas encore les mécanismes précis d'action sur le cerveau de la SNV.

Le stimulateur du nerf vague est composé d'un petit générateur (semblable à un cardiostimulateur) qui est implanté chirurgicalement dans la partie supérieure de la paroi gauche de la cage thoracique. On enroule la dérivation bipolaire autour du nerf vague gauche par une incision distincte pratiquée au cou. La dérivation est mise en place par tunnellisation sous-cutanée, puis reliée au générateur. Il faut environ une heure pour mener à bien l'intervention chirurgicale, qui est pratiquée sous anesthésie générale. Bon nombre de médecins préfèrent tenir leurs patients sous observation, à l'hôpital, la nuit suivant l'intervention (XYCORP Medical Inc., le 20 août 2001 : communication personnelle). Le médecin programme l'appareil de façon à ce qu'un courant électrique intermittent soit appliqué sur le nerf vague gauche. Le fabricant suggère d'appliquer au départ une stimulation de 30 secondes à intervalle de cinq minutes, traitement qu'il est possible de modifier, suivant les besoins. Il ne semble pas y avoir de lien entre l'intensité de la stimulation et l'efficacité du traitement (XYCORP Medical Inc., le 4 octobre 2001 : communication personnelle). Selon des estimations, la pile du plus récent modèle de générateur durerait de huit à douze ans. L'intensité et la fréquence des stimulations électriques appliquées auront toutefois une incidence sur la durée de la pile<sup>2</sup>. Il faut pratiquer une autre intervention chirurgicale pour remplacer le générateur.

### Stade de la réglementation

À l'heure actuelle, l'appareil NeuroCybernetic Prosthesis, qu'on appelle système NCP® (Cyberonics Inc., Houston, Texas), est le seul dispositif de SNV qui soit disponible sur le marché. Au Canada et aux États-Unis, le système a d'abord été approuvé en 1997 pour la réduction des crises attribuables à l'épilepsie réfractaire. En avril 2001, Santé Canada a élargi l'autorisation accordée pour l'appareil afin d'inclure une nouvelle indication, « le traitement de la dépression chronique ou récidivante

chez les patients qui subissent une dépression majeure réfractaire »<sup>3</sup>. En Europe, le dispositif est disponible pour le traitement de l'épilepsie depuis 1994 et a reçu en mars 2001 la marque d'homologation européenne CE pour le traitement du trouble dépressif majeur et des troubles bipolaires I et II. La *Food and Drug Administration* des États-Unis estime que l'utilisation du système NCP® dans le traitement de la dépression est « expérimentale ».

## Groupe cible

Des données récentes tirées de l'Enquête nationale sur la santé de la population indiquent qu'environ un million de Canadiens pourraient traverser, chaque année, une période de dépression majeure<sup>4</sup>. Environ 10 % de ces troubles peuvent être considérés comme chroniques. Néanmoins, il arrive souvent que la dépression ne soit pas reconnue ou traitée comme il se doit<sup>5,6</sup>. C'est pourquoi les personnes atteintes de dépression chronique ou récidivante ne sont pas toutes véritablement réfractaires au traitement. On pourra envisager la possibilité d'appliquer une SNV chez certains patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié faisant appel aux thérapies courantes. Il n'y a toujours pas de directives officielles au sujet de la sélection des patients ou de l'utilisation du dispositif dans le traitement de la dépression (XYCORP Medical Inc., le 4 octobre 2001 : communication personnelle).

## Pratique courante

Il y a bon nombre de thérapies visant à traiter la dépression majeure. La thérapie fait habituellement appel, dans un premier temps, à un traitement complet aux antidépresseurs. On peut augmenter la dose ou passer à un autre type d'antidépresseurs chez les patients qui ne répondent pas au traitement après plusieurs semaines. Il est également possible de recourir à des combinaisons d'antidépresseurs et d'antipsychotiques, à la psychothérapie et à l'électrothérapie. Plusieurs guides de pratique clinique présentent les recommandations actuelles pour le traitement de la dépression majeure<sup>7,8</sup>.

## Administration et coût

Les coûts du générateur, de la dérivation et des instruments jetables de tunnellation nécessaires à l'implantation s'établissent à environ 15 000 \$CAN. L'utilisation du système suppose d'autres coûts de soins de santé subordonnés à l'intervention et au suivi<sup>9</sup>. Aux États-Unis, les frais liés au dispositif et à l'implantation chirurgicale ont été estimés à 25 000 \$US<sup>10</sup>.

Le fardeau économique et social attribuable à la dépression est considérable. Une étude parrainée par

Cyberonics a révélé que la dépression réfractaire, comparativement à la dépression qu'il est possible de traiter, était synonyme d'un plus grand recours aux hospitalisations et aux services de consultation externe et d'une utilisation de deux à trois fois plus importante de médicaments psychotropes, en plus des antidépresseurs<sup>11</sup>. Dans bien des cas, les études portant sur les coûts de la dépression sous-estiment le fardeau que représente cette maladie car elles ne tiennent pas compte des coûts indirects, comme les répercussions de la dépression sur l'utilisation des services de santé et le fardeau qui repose sur les membres de la famille<sup>12</sup>.

## Taux d'utilisation

Cyberonics prévoit lancer une campagne intensive de marketing direct portant sur le système NCP® lorsque l'appareil aura été approuvé aux États-Unis<sup>10</sup>. Le distributeur canadien et Cyberonics estiment que le marché du système pour le traitement de la dépression est au moins cinq fois plus important que le marché pour le traitement de l'épilepsie. Jusqu'à maintenant, on a implanté le système NCP® chez plusieurs centaines de patients canadiens pour traiter l'épilepsie et, dans le cadre d'une étude multicentrique, on l'a implanté chez trois Canadiens pour traiter la dépression (XYCORP Medical Inc., le 21 août 2001 : communication personnelle).

On étudie également le recours à la stimulation du nerf vague au moyen du système NCP® pour d'autres indications, dont le traitement de l'obésité (SNV diaphragmatique bilatérale), des troubles anxieux, des migraines chroniques et de la maladie d'Alzheimer<sup>13,14</sup>.

## Activités dans le domaine

Plusieurs autres interventions contre la dépression réfractaire font présentement l'objet d'études dans le domaine. Au nombre de ces interventions, on trouve la stimulation magnétique transcranienne répétitive (SMT<sub>r</sub>), au cours de laquelle un champ magnétique sert à générer des courants électriques dans le cortex préfrontal gauche du cerveau, et la stimulation cérébrale profonde (stimulation du cerveau par une électrode), qu'on utilise actuellement auprès de certains patients atteints de la maladie de Parkinson<sup>15,16</sup>.

## Évaluation des données

Seuls les résultats préliminaires d'une étude pilote non contrôlée portant sur l'application de la SNV dans le traitement de la dépression (l'étude D-01) ont été publiés<sup>17</sup>. Ces résultats préliminaires concernaient 30 patients non hospitalisés d'âge adulte chez qui un diagnostic de trouble dépressif majeur ou de trouble

bipolaire I ou II (psychose maniacodépressive) avait été posé et qui souffraient d'une dépression majeure depuis au moins deux ans ou avaient déjà traversé au moins quatre périodes de dépression.

On a implanté le système NCP® chez tous les patients, qui ont reçu un traitement par SNV pendant 10 semaines. Au cours de l'étude, les patients continuaient de recevoir leurs médicaments habituels, mais il n'était pas permis d'en augmenter la dose. Les patients pouvaient continuer de recevoir le traitement par SNV après l'étude, et 29 des 30 patients se sont prévalus de ce choix.

On entendait par réponse au traitement toute réduction d'au moins 50 % des résultats de l'échelle de dépression de Hamilton. Selon cette définition, douze des 30 patients (40 %) ont répondu au traitement. Les auteurs préviennent qu'il faut considérer que ces résultats d'étude sont « préliminaires », vu que l'échantillon était restreint et que les évaluations psychiatriques ne reposaient pas sur des méthodes d'insu. Il faut tenir compte des possibilités d'effet placebo ou d'amélioration spontanée, car l'étude ne comptait pas de groupe témoin. Comme le fait observer Andrews, dans les traitements contre la dépression, le taux de réponse au placebo est exceptionnellement élevé et peut être relié tant à l'effet placebo qui s'opère lorsqu'on reçoit un traitement qu'à l'amélioration attribuable à l'évolution normale de l'affection<sup>18</sup>. Toutefois, aucun des patients n'a présenté de réponse au cours de la période de rétablissement post-chirurgical de deux semaines (avant le début du traitement par stimulation électrique). Au cours du suivi de quatre à neuf mois, il semble que les résultats favorables se soient maintenus chez 10 des 12 patients ayant répondu au traitement par SNV pour qui des données de suivi avaient été recueillies<sup>17</sup>.

Si le communiqué de Cyberonics présente d'autres résultats au sujet des 60 patients qui ont participé à l'étude D-01, les conclusions qui en découlent n'ont pas encore été publiées dans leur ensemble<sup>3</sup>. Les résultats préliminaires indiquent que l'application du traitement par SNV a entraîné une amélioration des symptômes dépressifs chez plus de 30 % des patients. Il est possible, là encore, que ces résultats témoignent dans une certaine mesure de l'effet placebo.

Une étude multicentrique randomisée à double insu de 12 semaines (l'étude D-02), qui vise à comparer le système NCP® avec une pseudothérapie par SNV (retardée) auprès de 240 patients dépressifs, est en cours de préparation. Dans le cadre de cette étude, tous les participants recevront l'implant NCP®, mais au cours des 10 premières semaines suivant l'intervention, le dispositif ne fonctionnera que chez la moitié d'entre eux. Il devrait être possible d'avoir accès aux résultats de cette étude au début de 2002 (XYCORP Medical Inc., le 16 août 2001 : communication personnelle).

## Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été signalés au sujet du système NCP® étaient semblables chez les patients atteints d'épilepsie et chez ceux présentant une dépression<sup>17</sup>. Ces effets comprennent l'enrouement, la toux et une sensation de gêne à la gorge au moment même de la stimulation. On a également signalé la céphalée, la dyspnée, une déglutition difficile, l'indigestion, la nausée, une douleur généralisée et des maux de cou. Les effets indésirables subordonnés à l'intervention chirurgicale comprennent l'infection de la plaie, la paralysie du nerf, l'hypoesthésie (déficit de la sensibilité au toucher), la parésie faciale (paralysie partielle), la paralysie de la corde vocale gauche, la paralysie faciale gauche, la paralysie de l'hémidiaphragme gauche, l'atteinte récurrente du nerf laryngé gauche, la rétention urinaire et une faible fièvre<sup>19</sup>.

La *Food and Drug Administration* des États-Unis a récemment modifié l'étiquetage du système NCP® (NeuroCybernetic Prosthesis) de telle façon que s'y trouvent maintenant des précautions relatives à certaines affections, comme l'apnée obstructive préalable, et à l'exposition à d'autres thérapies ou situations qui comportent un courant électrique, comme les dispositifs de NSTC (neurostimulation transcutanée) et certains traitements d'imagerie<sup>20</sup>. Le site Web du fabricant présente d'autres contre-indications et mises en garde<sup>19,21</sup>.

## Questions d'implantation

Il s'agit d'une technologie coûteuse qui fait appel à une chirurgie effractive. Des données limitées et non contrôlées sont plutôt encourageantes pour un sous-ensemble de patients atteints de dépression réfractaire. Néanmoins, on ne sait pas trop quels patients tireront des bienfaits de la SNV, ou de quelle façon ce traitement pourrait être intégré aux algorithmes courants de traitement de la dépression réfractaire. En outre, on ne saurait dire si les patients qui ne répondent pas au traitement présenteront un jour une réponse favorable, après l'administration d'un traitement par SNV de plus longue durée, et si les effets favorables se maintiendront chez les personnes qui y ont répondu dès le départ. L'effet de l'application d'un traitement par SNV sur l'administration d'antidépresseurs et d'autres médicaments n'a pas été établi<sup>17</sup>. Les médecins doivent suivre une formation spéciale pour pratiquer l'implantation chirurgicale, et les comptes rendus d'effets indésirables liés à l'intervention laissent croire qu'il faut s'attendre à une courbe d'apprentissage<sup>1</sup>. De plus, il reste à déterminer les coûts et l'innocuité de l'exérèse du dispositif chez les patients qui ne répondent pas au traitement par SNV ou qui souhaitent l'interrompre.

## Références

1. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? **Psychiatr Clin North Am** 2000;23(4):757-83.
2. **System components: The Model 100 & 101 NCP Pulse Generator & the Model 300 NCP Bipolar Lead.** Houston: Cyberonics; 2001. Available: [http://www.cyberonics.com/general/sys\\_comp\\_101\\_100\\_300lead.htm](http://www.cyberonics.com/general/sys_comp_101_100_300lead.htm) (accessed 2001 Aug 15).
3. **Cyberonics, Inc. receives Canadian approval to market vagus nerve stimulation (VNS™) as a treatment for depression and bipolar disorder** [press release]. Houston: Cyberonics; 2001. Available: [http://dynamic.cyberonics.com/PressRelease\\_detail.asp?ID=51](http://dynamic.cyberonics.com/PressRelease_detail.asp?ID=51) (accessed 2001 Aug 15).
4. Risk of depression. National Population Health Survey, 1996-97. In: **T-Stat**. [Yellowknife]: Northwest Territories Bureau of Statistics; 2000. Available: <http://www.stats.gov.nt.ca/Stainfo/Health/NPHS/NPHS.html> (accessed 2001 Sep 25).
5. Spigset O, Martensson B. Drug treatment of depression. **BMJ** 1999;318(7192):1188-91. Available: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/318/7192/1188.pdf> (accessed 2001 Oct 8).
6. Diverty B, Beaudet MP. Depression: an undertreated disorder? **Health Rep** 1997;8(4):9-18.
7. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. **Can J Psychiatry** 2001;46 Suppl 1. Available: [http://www.cpa-apc.org/Publications/Clinical\\_Guidelines/Clin\\_Guide2001.asp](http://www.cpa-apc.org/Publications/Clinical_Guidelines/Clin_Guide2001.asp) (accessed 2001 Sep 27).
8. Practice guideline for the treatment of patients with major depression [revision]. **Am J Psychiatry** 2000;157(4 Suppl):1-45. Available: [http://www.psych.org/clin\\_res/Depression2e.book.cfm](http://www.psych.org/clin_res/Depression2e.book.cfm) (accessed 2001 Sep 26).
9. Corabian P, Leggett P. **Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy**. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2001. Available: <http://www.ahfmr.ab.ca/publications.html> (accessed 2001 Oct 8).
10. Cyberonics will promote VNS direct to-consumers for depression. **The Gray Sheet** 2001;(Jun 25):23.
11. **Study finds treatment-resistant depression patients are very costly users of medical services** [press release]. Houston: Cyberonics; 2001. Available: [http://dynamic.cyberonics.com/PressRelease\\_detail.asp?ID=60](http://dynamic.cyberonics.com/PressRelease_detail.asp?ID=60) (accessed 2001 Oct 9).
12. Parikh SV, Lam RW. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. I. Definitions, prevalence, and health burden. **Can J Psychiatry** 2001;46 Suppl 1:13S-20S. Available: [http://www.cpa-apc.org/Publications/Clinical\\_Guidelines/Clin\\_Guide2001.asp](http://www.cpa-apc.org/Publications/Clinical_Guidelines/Clin_Guide2001.asp) (accessed 2001 Sep 27).
13. **Cyberonics, Inc. receives FDA approval for a 30 patient pilot study of VNS as a treatment for chronic migraine headache** [press release]. Houston: Cyberonics; 2001. Available: [http://dynamic.cyberonics.com/PressRelease\\_detail.asp?ID=222](http://dynamic.cyberonics.com/PressRelease_detail.asp?ID=222) (accessed 2001 Sep 6).
14. Study: vagus nerve treatment affects brain's mood regulators. **Med Ind Today** [serial online] 2001 May 14. Available: [http://www.medicaldata.com/mit/printer\\_friendly\\_mit.asp?Art=05140101](http://www.medicaldata.com/mit/printer_friendly_mit.asp?Art=05140101) (accessed 2001 May 14).
15. Depression. Five new treatments. **Harv Health Lett** 2000;25(11):2-3.
16. George MS, Nahas Z, Lomarov M, Bohning DE, Kellner C. How knowledge of regional brain dysfunction in depression will enable new somatic treatments in the next millennium. **CNS Spectr** 1999;4(7):53-61.
17. 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.
18. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. **Br J Psychiatry** 2001; 178:192-4.
19. **Physician's manual: NeuroCybernetic Prosthesis System NCP Pulse Generator Models 100 and 101. CE 0344.** Houston: Cyberonics; 2001. Available: <http://www.cyberonics.com> (accessed 2001 Aug 15).
20. **U.S. FDA Premarket Approval Decisions for June 2001. NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System. P970003/S033.** [Rockville, MD]: U.S. Food & Drug Administration; 2001. Available: <http://www.fda.gov/cdrh/pma/pmajun01.html> (accessed 2001 Jun 26).
21. **Safety alert.** Houston: Cyberonics; 2001. Available: <http://www.cyberonics.com/patient/diathermy-patient-us.htm> (accessed 2001 Jun 9).

Ce résumé a été préparé par  
M<sup>me</sup> Leigh-Ann Topfer, M.L.S.  
et D<sup>r</sup> David Hailey, Ph. D.  
de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs.

Pour connaître les mises à jour à la réglementation  
de cette technologie, vérifiez les sites dans la  
section des Liens (Stade de la réglementation)  
de notre site Web : [www.ccohta.ca](http://www.ccohta.ca)

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention  
de poste-publications 40026386