

**NOTE DE
CADRAGE**

Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression pharmacorésistante de l'adulte

Validée par le Collège le - 7 octobre 2020

Date de la saisine : 21 juin 2019

Demandeur : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM)

Service : Évaluation des actes professionnels

Personne(s) chargée(s) du projet : Yann CHAMBON (chef de projet), Nadia ZEGHARI-SQUALLI (adjoint au chef de service), Cédric CARBONNEIL (chef de service), Lina BISCOSI (assistante), Marina RENNESSON (documentaliste), Sylvie LASCOLS (assistante documentaliste)

La méthode d'élaboration de cette note de cadrage est présentée en Annexe 1. Lors de l'examen de la fiche méthode par le Collège de la HAS le 30 janvier 2020, celui-ci a décidé que ce sujet serait évalué par la méthode générale d'évaluation¹ d'un acte professionnel prévoyant un examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMTS) et une validation par le Collège de la HAS.

1. Présentation et périmètre

Les données contextuelles et le protocole d'évaluation du présent document sont soutenus par un examen préliminaire de la littérature synthétique la plus récente (cf. références bibliographiques) et par la consultation d'experts externes spécialistes de la dépression résistante et/ou de l'acte à évaluer lors d'une réunion de cadrage tenue le 28 mai 2020 (cf. compte-rendu en Annexe 2.). Une phase de relecture à distance de cette note de cadrage a enfin été réalisée auprès de parties prenantes (cf. synthèse en Annexe 3.).

1.1. Demande

L'évaluation à venir a pour but d'apprécier le bien-fondé d'une inscription de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) en vue de son remboursement par l'Assurance Maladie dans le traitement curatif de la dépression pharmacorésistante de l'adulte et en prévention de la rechute.

1.2. Contexte

1.2.1. Qu'est-ce qu'une dépression caractérisée ?

Un nouvel épisode de **dépression caractérisée**¹ concerne chaque année 5 à 6 % de la population adulte française, soit **2 à 3 millions de personnes** (2). Environ 70 % de ces épisodes sont **d'intensité modérée à sévère**² et relèvent d'une **prise en charge médicamenteuse par psychotropes**³ en association à une psychothérapie (1). Une **pharmacorésistance** est constatée dans **35 % des cas traités** ; soit un quart de l'ensemble des épisodes dépressifs⁴ annuellement déclarés (6, 7).

1.2.2. Qu'est-ce qu'une dépression pharmacorésistante clairement établie ?

Il existe une large convergence entre les positions scientifiques françaises et internationales pour définir la pharmacorésistance, clairement établie comme étant l'échec⁵ à au moins deux classes d'antidépresseurs bien conduits lors d'un même épisode dépressif (cf. Annexe 4).

La définition de pharmacorésistance, établie ci-dessus par la HAS, est tirée des **recommandations de la société savante française de psychiatrie**⁶, reprise récemment dans les **études qui évaluent actuellement en France l'apport clinique de la SMTr dans la dépression résistante** (8, 10-12). Cette définition retenue est également **conforme aux conclusions formulées par de nombreux experts dans des travaux collaboratifs internationaux de référence** (5, 9, 13-16). Ce stade de pharmacorésistance clairement établie est pertinent, car il entraîne un retentissement médico-social⁷ majeur et est associé à une faible chance de réponse pharmacologique avec les lignes thérapeutiques ultérieures (2, 13, 17-19). En 3^{ème} et 4^{ème} lignes de traitement, le taux de rémission clinique⁸ des symptômes dépressifs se limiterait à **15 % dans les deux cas** (7). À *contrario*, un échec à une première ligne thérapeutique⁹ étant constaté dans plus de la moitié des cas, il est question à ce stade d'une « *réponse initiale inadéquate* » plutôt que d'une pharmacorésistance clairement établie (5, 21-24).

1.2.3. Quelle est la prise en charge habituelle en cas de pharmacorésistance ?

En cas de réponse insuffisante à une ligne de traitement, différentes stratégies sont préconisées en fonction de la nature et des lignes de psychotropes antérieurement reçues (cf. Annexe 4.) : i) l'optimisation posologique (*optimisation*) ; ii) le changement de classe d'antidépresseurs (*switching*) ; iii) l'association de deux antidépresseurs de classe différente (*association/combo*) ; iv) l'adjonction d'un traitement potentialisateur de l'antidépresseur déjà en place (*augmentation/potentiation*) (10, 14). En cas d'urgence thérapeutique (risque suicidaire, altération de l'état général), de signes psychotiques associés ou de pharmacorésistance très avancée, **le traitement de neurostimulation**

¹ Une dépression est dite caractérisée ou bien majeure, si elle répond aux critères diagnostiques de l'*American Psychological Association* (DSM-5) ou de l'Organisation mondiale de la santé (CIM-10) (1)

² L'intensité modérée à sévère est définie par un **score de dépression HDRS-17** (Hamilton) > 17 points sur 52 ou par un **score MADRS** (Montgomery et Asberg) > 20 points sur 60 (3-5)

³ Antidépresseurs, traitements potentialisateurs, anxiolytiques en cure courte

⁴ Estimation de l'incidence annuelle approximative de cette population « pharmacorésistante » : 450 000 à 900 000 adultes

⁵ L'échec thérapeutique comprend l'**absence de réponse clinique** (diminution du score de dépression < 25 %) et la **réponse clinique partielle** (diminution entre 25 à 50 % du score de dépression) **après 6 à 8 semaines de traitement** (8, 9)

⁶ La société savante de psychiatrie française s'appelle l'Association française de psychiatrie biologique et neuropharmacologique (AFPBN). Selon elle, la SMTr est réservée « *aux situations de résistance avancée* » de dépression, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne (2^{ème} intention) si intolérance/préférences du patient ou en 4^{ème} ligne (1^{ère} intention) (8, 10)

⁷ Chronicisation, rechute, hospitalisation, suicide, incapacité socio-professionnelle, consommation de soins...

⁸ Échelle de dépression HDRS-17 ≤ 7 ; HDRS-21 ≤ 8 ; MADRS ≤ 10 (20)

⁹ Un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine en 1^{ère} intention

non invasif par sismothérapie est actuellement préconisé et remboursé par l'Assurance maladie (22). Ses effets antidépresseurs sont la conséquence de crises convulsives répétées¹⁰ qui sont provoquées par un choc électrique transcrânien administré sous anesthésie générale et après curarisation (25). Ses effets indésirables principaux sont des troubles cognitifs postcritiques.

1.2.4. Quel est le nouvel acte de neurostimulation à évaluer ?

La SMTr est un acte thérapeutique de neurostimulation non invasive cherchant à moduler l'excitabilité de certaines zones du cerveau en vue d'améliorer les symptômes de pathologies neuropsychiatriques comme la dépression.

Les effets de cette neurostimulation sont étudiés depuis plus de 25 ans (26). Sans besoin d'anesthésie, ce traitement passe par le moyen de **stimulations magnétiques focalisées et répétées de haute intensité** (> 1 tesla) en regard d'une région cérébrale supposée impliquée dans le mécanisme physiopathologique d'une pathologie neuropsychiatrique (9). Le repérage de la zone cible à stimuler étant préalablement effectué (le **cortex pré-frontal dorso-latéral** (CPFDL) dans la dépression), une **bobine inductrice** placée au contact du scalp du patient génère les stimulations désirées en vue de **modifier l'activité électrique¹¹ de la zone qui aura été définie**. Il existe dans la littérature de nombreux protocoles de SMTr pour traiter la « dépression ». Ceux-ci diffèrent selon le **site de stimulation¹², la fréquence¹³ et l'intensité des stimulations, le nombre de stimuli par séance et le nombre de séances de la cure** (22). Il existe des **recommandations techniques de sécurité** qui formulent les limites empiriques concernant les nombreux paramètres d'un protocole en vue de réduire le risque iatrogène d'épilepsie (27).

1.2.5. Quelle est l'indication pertinente à évaluer à partir des données contextuelles les plus récentes ?

L'identification de la place de la SMTr dans la stratégie thérapeutique de prise en charge habituelle de la dépression constitue un prérequis nécessaire à la conduite d'une évaluation en cohérence avec la pratique courante. L'analyse des recommandations françaises et d'une évaluation technologique récente et de bonne qualité (8, 10, 28, 29), complétée de la consultation des experts en réunion de cadrage, ont permis de définir la place potentielle de la SMTr au sein de la stratégie de prise en charge d'une dépression unipolaire¹⁴ (cf. algorithme de prise en charge en Annexe 4.). Ainsi, l'objectif de la SMTr dans le traitement de la dépression caractérisée d'intensité modérée à sévère n'est pas de se substituer entièrement aux psychotropes déjà en place, mais de potentialiser leurs effets en cas de réponse pharmacologique insuffisante dans les situations suivantes : i) pour obtenir en phase initiale de l'épisode une rémission des symptômes à l'aide d'une cure intensive de SMTr ; ii) pour prévenir, une fois la rémission clinique obtenue avec la SMTr, une rechute dépressive en phase de consolidation.

¹⁰ Deux à trois séances par semaine de sismothérapie pendant une durée de 3 à 6 semaines

¹¹ Activation ou inhibition d'une zone cible par des stimulations respectivement en haute fréquence (HF) ou en basse fréquence (BF) (22)

¹² CPFDL (site conventionnel) ou extra CPFDL. En cas de stimulation du CPFDL : hémisphère cérébral gauche, droit ou bilatéral

¹³ Protocole par haute fréquence (HF) historiquement entre 5 et 20 Hz ou par basse fréquence (BF) si fréquence de 1 Hz

¹⁴ Cette forme de dépression exclut les patients ayant présenté antérieurement un épisode maniaque caractérisant les troubles bipolaires

À titre d'informations complémentaires, la plupart des recommandations internationales (concernant spécifiquement la SMTr) sont à ce jour relativement peu informatives concernant la place potentielle à réserver à cet acte dans la stratégie de prise en charge existante (5, 9, 17, 30-32). L'effet anti-dépresseur de la SMTr a principalement été étudié en **phase initiale** d'un épisode dépressif de l'adulte (d'intensité modérée à sévère) soit i) en **monothérapie** (par rapport au placebo et en alternative aux psychotropes médicamenteux), soit ii) en **adjonction des psychotropes** (par rapport aux psychotropes seuls et en potentialisation des psychotropes). L'évaluation de la SMTr en monothérapie contre placebo a permis d'étudier de « *façon préliminaire et exploratoire* », l'existence ou non d'un « effet propre » de la SMTr, première étape indispensable lors de tout développement d'une technologie de santé (33). Toutefois, selon le groupe d'experts français de la SMTr (groupe STEP-stimulation transcrânienne en psychiatrie), elle serait tout particulièrement utilisée « *comme un traitement adjuvant [combiné] aux psychotropes* » en vue d'obtenir « *une potentialisation du traitement pharmacologique déjà en place* » (22). Cette dernière stratégie « en adjonction » est la plus pragmatique, car elle tient compte des recommandations préconisant un **maintien d'un traitement pharmacologique durant la phase de consolidation** afin de prévenir le risque de rechute ; ce maintien étant de plus effectif chez la plupart des patients traités par SMTr en pratique courante (1, 22)(34). Selon les experts consultés par la HAS (cf. Annexe 2.), la recherche **d'une synergie** dans le but « *d'accélérer la réponse clinique du nouveau médicament* » entre des traitements introduits de façon concomitante (*co-initiation* d'un nouveau psychotrope avec une première cure de SMTr), n'est pas médicalement pertinente¹⁵ en pratique courante. Cette stratégie de co-initiation a d'ailleurs été exclue par les auteurs de récentes méta-analyses (35). Selon les recommandations françaises et européennes les plus récentes, la SMTr n'est pas préconisée, à l'heure actuelle¹⁶, **en phase de consolidation**¹⁷ en prévention de la rechute, c'est-à-dire à long terme à l'aide de séances espacées (8, 30, 36). Selon les professionnels de santé consultés (experts externes, organismes professionnels), ces séances d'entretien seraient toutefois « *largement pratiquées* ».

1.2.6. Quel est le protocole de stimulation le mieux validé en partant des données contextuelles les plus récentes ?

Au regard des recommandations, un protocole conventionnel de SMTr de type HF-G¹⁸ (du CPFDL de l'hémisphère gauche), qui est aussi celui approuvé depuis octobre 2008 par la Food & Drug Administration (FDA K061053), est le type de protocole de stimulation le plus évalué et utilisé à ce jour dans le traitement de la dépression résistante au niveau international. Il présenterait également un « niveau de preuve » supérieur aux autres protocoles existants, que ce soient les nouveaux protocoles de l'hémisphère gauche aussi bien que le protocole conventionnel de l'hémisphère droit (BF-D).

Il existe une hétérogénéité de protocoles de SMTr et de variantes actuellement décrits dans la littérature dans le traitement de la dépression (37). Dans la dépression, les derniers travaux de recommandations européens et français préconisent actuellement avec un **niveau de preuve A (efficacité démontrée)**, le recours à un protocole conventionnel de type HF-G ciblant les stimulations de haute fréquence sur le CPFDL gauche (14, 24, 30). Ce protocole conventionnel est également celui retenu dans le récent rapport d'évaluation technologique de la collaboration européenne EUnetHTA et dans de grands essais thérapeutiques récents, comme étant le standard de traitement de la SMTr pour

¹⁵ Difficultés liées au suivi de l'efficacité respective entre les traitements et aux décisions thérapeutiques ultérieures

¹⁶ En raison du peu de données probantes disponibles et de l'absence de consensus entre les équipes sur le schéma des séances d'entretien à proposer aux patients

¹⁷ À partir de 8 semaines et jusqu'à 6 à 12 mois après le début des traitements efficaces (1)

¹⁸ Cible le CPFDL gauche avec des *stimuli* de haute fréquence (HF)

le comparer aux nouveaux protocoles (12, 38). Il existe un protocole conventionnel alternatif (BF-D), ciblant par des stimulations de basse fréquence le CPFDL droit. Toutefois, celui-ci présente en l'état actuel des recommandations françaises et européennes en vigueur, un **niveau de preuve B (efficacité probable)** (24, 30). À la différence des protocoles HF-G, ce protocole alternatif fait actuellement l'objet d'un programme de recherche médico-économique (PRME) financé par le Ministère de la santé¹⁹. Une évaluation par la HAS pourra être envisagée dès que les données cliniques de cette recherche seront disponibles. La preuve d'une « efficacité similaire » entre les deux protocoles conventionnels reste « possible », mais encore incertaine (**niveau de preuve C, similarité possible**) au vu « *du peu d'études comparatives* » (24, 30). Concernant les « nouveaux » protocoles et la stimulation dite « bilatérale » (*cf. description des protocoles existants en Annexe 5*), leur utilisation est « *encore à l'étude* » pour les experts français du groupe STEP (22) ; et ce, en accord avec certains constats similaires récemment émis par plusieurs auteurs de méta-analyses en réseau (20, 35).

1.3. Enjeux

1.3.1. Enjeux cliniques

En optimisant le devenir de patients dépressifs en situation d'échec thérapeutique, la SMTr pourrait répondre à un besoin de santé mal couvert et à fort impact médico-social²⁰. En cas de pharmacorésistance, l'**intensification thérapeutique**²¹ habituellement requise pour les patients les expose à des **contraintes** et des **intolérances** (6). En limitant l'escalade pharmacologique ou le recours à la sismothérapie chez ces patients, la SMTr pourrait améliorer l'**acceptabilité et l'observance des patients, accélérer et améliorer la réponse thérapeutique**, que ce soit en matière de **symptômes dépressifs**, de **qualité de vie** et de **réinsertion socio-professionnelle** (39, 40).

1.3.2. Enjeux organisationnels

L'impact organisationnel de la SMTr est à prendre en compte avec soin. Il existerait à ce jour au moins 150 centres équipés de la SMTr réalisant des actes de psychiatrie. De très nombreux patients (peut être plusieurs centaines de milliers par an) pourraient correspondre à la population cible identifiée par la HAS (*cf. partie 1.2.1 et 1.2.2*). La mise en œuvre d'une cure intensive serait très chronophage du point de vue des experts externes, car nécessitant **une séance quotidienne d'environ 30 minutes, 5 jours par semaine sur plusieurs semaines (3 à 6 semaines)**. La faisabilité et l'impact organisationnel des séances itératives, intensives et/ou étalées sur plusieurs mois est à appréhender également du point de vue des patients. L'appareillage de base est relativement lourd à l'installation : appareil SMTr (fauteuil, bobine, stimulateur) ± neuro-navigateur le cas échéant. La fonctionnalité de la procédure relèverait actuellement d'un plateau technique paramédical dédié et formé, sous la supervision d'un médecin psychiatre (41, 42).

¹⁹ Selon le site *ClinicalTrials.gov*, ce protocole conventionnel, mais alternatif, est toujours en cours d'évaluation jusqu'à fin 2021, dans le cadre d'un essai académique multicentrique et randomisé (ACOUSTIM) impliquant 20 centres français financés par le Ministère de la santé (PRME-2017- 0236, NCT03701724). Site consulté le 12/05/2020 : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701724?term=Bulteau+S&recrs=ab&cond=depression&draw=2&rank=1>

²⁰ Risque suicidaire, hospitalisations à répétition, invalidité prolongée, arrêt de travail, désocialisation...

²¹ Escalade de doses, recours à des associations et des potentialisations de psychotropes (cocktails médicamenteux), recours à la sismothérapie en dernier recours

1.4. Cibles

1.4.1. Assurance Maladie

La Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) est le demandeur et sera le destinataire principal de l'avis rendu par la HAS, avec l'objectif d'apprécier le bien-fondé d'une inscription de l'acte à évaluer à la nomenclature en vue de son remboursement par l'Assurance maladie.

1.4.2. Professionnels de santé

Les psychiatres apparaissent comme la spécialité centrale concernant l'indication de dépression résistante. Ils sont à la fois les prescripteurs et/ou ceux mettant en œuvre la réalisation de cet acte professionnel dans cette indication spécifique. Selon les professionnels, le médecin généraliste est à ce jour encore une spécialité en retrait dans la prise en charge de la dépression résistante mais importante, pour accompagner ces patients dans un parcours de soins pris dans sa globalité et dans la durée. Dans cette indication surspécialisée de psychiatrie, certains services de neurophysiologie clinique en établissement de santé pourraient héberger des appareils de SMTr utilisés par des psychiatres.

1.5. Objectifs

L'objectif de ce travail sera d'évaluer l'apport thérapeutique de la SMTr dans l'indication de dépression unipolaire et pharmacorésistante. En cas d'intérêt clinique démontré, les conditions optimales de réalisation de l'acte seront alors définies.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

Au regard des données issues de l'analyse des données contextuelles récentes, des revues systématiques et des rapports d'évaluation technologique récents les plus pertinents (14, 21, 28, 43-46), des consultations des experts externes (réunion de cadrage par visioconférence le 28 mai 2020 *cf.* Annexe 2) et de la phase de relecture des parties prenantes, le champ et les critères d'évaluation ci-dessous ont pu être établis.

1.6.1. Champ de l'évaluation

Le champ d'évaluation consistera à apprécier l'intérêt et l'apport thérapeutiques de la SMTr dans les trois situations cliniques suivantes : i) cure intensive en adjonction des psychotropes et de la psychothérapie en phase initiale de dépression ; ii) cure intensive à la place de la sismothérapie et en complément de la prise en charge médicale par psychotropes et psychothérapie ; iii) séances d'entretien en phase de consolidation d'une dépression en rémission post-SMTr pour prévenir la rechute.

Les caractéristiques du protocole de stimulation retenu pour cette évaluation (HF-G : *cf.* argumentaire *cf.* 1.2.6) seront conformes aux paramètres techniques actuellement préconisés par le groupe français des experts de la SMTr appartenant à la société savante de psychiatrie (*cf.* Annexe 5 ; « protocole de type FDA²² ») et aux recommandations techniques de sécurité (22, 27). Les experts auditionnés en réunion de cadrage ont approuvé ce choix (*cf.* Annexe 2 – Q4).

²² Bobine F8 conventionnelle, une séance par jour, fréquence ≥ 10 Hz, intensité à 110-120 % du seuil moteur, entre 1 500 à 3000 stimuli par séance, au moins 15 séances, idéalement 20 à 30 séances par cure

La population cible concernera les patients de plus de 18 ans, atteints d'une dépression caractérisée, unipolaire²³, d'intensité modérée à sévère, sans autre comorbidité neuropsychiatrique connue ni dépression d'origine spécifique (post-partum, saisonnière), et présentant une pharmacorésistance clairement établie (échec ≥ 2 lignes de psychotropes bien conduites).

En cas d'intérêt clinique démontré, les conditions optimales de réalisation de la SMTr seront alors définies (déroulement d'une séance avec les paramètres de stimulation préconisés, déroulement d'une cure complète et/ou des séances d'entretien, plateau technique nécessaire, formations). L'impact organisationnel sera également dans ce cas évalué.

1.6.2. Questions d'évaluation

Conformément aux standards internationaux pour réaliser une revue systématique de qualité, trois grandes questions d'évaluation ont été préalablement formulées et colligées ci-dessous (47-49). Chaque question a été transposée dans un résumé tabulé au format PICOTS²⁴ afin de guider la sélection et l'analyse à venir des études publiées (cf. Q1 Annexe 6., Q2 Annexe 7., Q3 Annexe 8.).

Dans chacune des trois indications ci-dessous, si la balance bénéfique/sécurité de la SMTr est favorable, alors sera estimé l'impact organisationnel prévisible et seront définies les conditions de réalisation de la technique.

Question n°1 : Quel est l'apport thérapeutique de l'adjonction d'un protocole conventionnel de SMTr à **visée curative** par rapport à **une procédure SMTr placebo** au sein de la stratégie de prise en charge habituelle ?

Cette question n°1 (cf. Annexe 6.) cherchera à montrer si la **cure intensive** (de plus de trois semaines) par un protocole conventionnel de SMTr (HF-G), qui est réalisé à la **phase initiale de la maladie**, et **selon des paramètres proches de ceux reconnus par la FDA**, améliore significativement l'évolution de la dépression unipolaire et pharmacorésistante.

Question n°2 : Un protocole de SMTr conventionnel peut-il être une alternative acceptable à la **sismothérapie** dans certains cas de dépression justifiant d'un recours habituel à la sismothérapie ?

Cette question n° 2 (cf. Annexe 7.) cherchera à montrer si une **cure intensive** (de plus de trois semaines) par un protocole **conventionnel** de SMTr (HF-G), qui est réalisé à la **phase initiale de la maladie**, et **selon des paramètres proches de ceux reconnus par la FDA**, améliore significativement l'évolution d'une dépression unipolaire par rapport à la sismothérapie chez des patients justifiant d'un recours théorique à la sismothérapie (hors urgence thérapeutique et/ou signes psychotiques).

Question n°3 : Quel est l'apport thérapeutique de l'adjonction d'un protocole de SMTr à **visée préventive de la rechute** par rapport à **une procédure placebo** au sein de la stratégie de prise en charge habituelle à moyen et à long terme ?

Cette question n°3 (cf. Annexe 8.) cherchera à montrer si, une fois la rémission clinique obtenue par une cure intensive de SMTr conventionnelle (HF-G), réalisée **selon des paramètres proches de**

²³ En conformité avec d'autres travaux internationaux, les études ayant inclus 20 % ou moins de patients atteints d'un trouble bipolaire seront conservées dans l'analyse (14)

²⁴ Population, intervention, comparator, outcomes, time, study design

ceux reconnus par la FDA, une prolongation de la SMTr par des **séances d'entretien** espacées **durant la phase thérapeutique de consolidation** (3 à 12 mois) diminue significativement le risque de rechute à long terme en cas de dépression unipolaire et initialement pharmacorésistante.

1.6.3. Stratégie de recherche documentaire

Les modalités de recherche documentaire qui guideront la sélection des études retenues par la HAS (titres, résumés, articles *in extenso*) en conformité avec les recommandations PRISMA (49) sont détaillées en Annexe 9.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Ce travail suivra la méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel²⁵ qui consiste en :

- une mise à jour des travaux internationaux les plus récents et de bonne qualité méthodologique répondant aux questions que se pose la HAS (14, 21, 46) en vue d'une analyse critique de la littérature identifiée, après une recherche systématique complémentaire (Annexe 9.) sélectionnée sur les critères explicites, définis dans les trois grilles PICOTS présentées en Annexe 6, Annexe 7. et Annexe 8. ;
- la consultation des professionnels et des patients sera également recueillie selon deux modalités complémentaires :
 1. la consultation d'experts externes, de patients et d'utilisateurs en vue de recueillir des avis scientifiquement argumentés et indépendants sur la littérature, sur leurs pratiques ou sur leurs ressentis ;
 2. la relecture du document par les représentants d'organismes professionnels et d'associations de patients et d'utilisateurs, concernés par le sujet (*cf.* ci-dessous), interrogés au titre de parties prenantes et la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné en CNEDiMTS et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

2.2. Composition qualitative des groupes

En complément des recommandations analysées dans ce cadrage, pour éclairer les résultats publiés qui seront analysés et les replacer dans le contexte français, l'évaluation à mener s'accompagnera de consultations de professionnels de santé et de patients qui seront sollicités comme experts externes ou comme parties prenantes, en respect de la réglementation de l'expertise sanitaire en vigueur²⁶. Les organismes professionnels et les associations de patients consultés sont les suivants :

²⁵ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

²⁶ *cf.* Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Psychiatrie	Conseil national professionnel de psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP)
Neurologie/ neurophysiologie	Fédération française de neurologie (neurophysiologistes)
Médecine générale	Collège de la médecine générale
Soins infirmiers	Collège français des infirmiers
Association de patients et d'usagers	Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques (UNAFAM)
Association de patients et d'usagers	France Dépression

2.3. Productions prévues

- ➔ Rapport d'évaluation technologique
- ➔ Avis et décision de la HAS
- ➔ Résumé des travaux en anglais publié sur le site INAHTA

3. Calendrier prévisionnel des productions

– Rapport d'évaluation technologique :

- ➔ analyse de la littérature: juillet-octobre 2020 ;
- ➔ consultation des experts au sein d'un groupe de travail : novembre 2020 ;
- ➔ relecture du rapport par les parties prenantes : décembre 2020 ;
- ➔ passage en CNEDiMTS : janvier 2021 ;
- ➔ validation du Collège et rédaction de l'avis : janvier - février 2021.

Ce calendrier prévisionnel est susceptible d'être modifié compte tenu de la situation sanitaire actuelle liée au COVID-19.

Annexes

Annexe 1.	Méthode d'élaboration de la note de cadrage	11
Annexe 2.	Compte rendu de la réunion de cadrage du 28 mai 2020	12
Annexe 3.	Synthèse des observations émises par les parties prenantes au moment de la phase de relecture de la présente note de cadrage	21
Annexe 4.	Algorithme de la prise en charge habituelle d'une dépression unipolaire selon les travaux d'expertise du <i>Medical Services Advisory Committee</i> (MSAC), 2013 (29)	22
Annexe 5.	Niveaux de maturité et de préconisations entre les différents protocoles de SMTr dans le traitement de la dépression en 2019 (selon l'avis des experts français du groupe STEP) (22)	23
Annexe 6.	Résumé tabulé (PICOTS) des critères nécessaires à l'évaluation de la question n°1 : SMTr <i>versus</i> placebo (schéma intensif de traitement à visée curative)	24
Annexe 7.	Résumé tabulé (PICOTS) des critères nécessaires à l'évaluation de la question n°2 : SMTr <i>versus</i> sismothérapie (schéma intensif à visée curative)	25
Annexe 8.	Résumé tabulé (PICOTS) des critères nécessaires à l'évaluation de la question n°3 : SMTr <i>versus</i> placebo (séances d'entretien à visée préventive de rechute)	26
Annexe 9.	Stratégies de recherche documentaire	27
Annexe 10.	Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes	28

Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfices et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une réunion de cadrage a été menée en présence d'experts externes (psychiatres spécialisés dans la dépression résistante) prescrivant et/ou réalisant l'acte à évaluer : le compte rendu de cette réunion figure en Annexe 2.

Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la CNEDIMTS puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS.

Annexe 2. Compte rendu de la réunion de cadrage du 28 mai 2020



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMPTE RENDU

Type de réunion : Audition d'experts externes dans le cadre d'une réunion préliminaire de cadrage. **Date :** 28 mai 2020

Titre : Stimulation magnétique transcrânienne (SMTr) dans la dépression unipolaire de l'adulte.

Participants :

M. le Pr Wissam EL HAGE¹, CHU de Tours (psychiatre) ; M le Dr Ghassen SABA², Centre médico-psychologique d'Epina y sur Seine (psychiatre) ; France Dépression n'a pas été en mesure de fournir un nom de patient pour participer à cette réunion.

Rappel du cadre déontologique en début de réunion aux experts externes : les deux experts n'ont pas fait état de nouveaux liens d'intérêts par rapport à leur déclaration publique d'intérêt mise en ligne sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr> et qui a été examinée et validée par le comité de déontologie de la HAS. Le service a par ailleurs demandé au Pr EL HAGE de préciser son niveau d'implication dans une étude française multicentrique en cours de recrutement et financée par le Ministère de la Santé (ACOUSTIM- PRME-2017-0236) qui évalue la stimulation magnétique dans la dépression résistante. **Le Pr EL HAGE a déclaré être investigateur principal du centre de Tours dans le cadre de cette étude.**

Ajout de la HAS : selon le comité de déontologie de la HAS, le lien déclaré par l'intéressé au moment de la réunion de cadrage constitue « un lien d'intérêt majeur » ne permettant pas au vu du guide de l'expertise de l'institution de retenir le Pr EL HAGE dans le cadre des travaux d'évaluation à venir qui statueront sur l'intérêt médical de la SMTr dans la dépression.

Question préliminaire & d'ordre général

Dans le cadre de cette évaluation, une relecture des documents sera réalisée en parallèle par les parties prenantes suivantes :

Q1

- Le CNP de Psychiatrie ;
- Le Collège de la médecine générale ;
- L'association France dépression

Y-a-t-il un (ou plusieurs) organisme(s) absent(s) de cette liste et dont l'absence se révélerait, selon vous, hautement préjudiciable pour contextualiser le

¹ Le Pr EL HAGE est spécialiste de la dépression résistante. Il est actuellement à la fois prescripteur et réalisateur de la stimulation magnétique comme de la sismothérapie dans la dépression dans le cadre de son activité professionnelle

² Le Dr SABA est spécialiste de la dépression résistante. Il est actuellement prescripteur de la stimulation magnétique comme de la sismothérapie dans le cadre de son activité professionnelle.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

parcours de soin de ces patients dans toute sa globalité ? Si oui, justifier pourquoi.

Réponses des experts :

Les experts ont proposé de compléter cette liste par d'autres associations de patients³. Les experts se sont interrogés sur l'intérêt de consulter également des fondations privées⁴.

Un des experts a souligné que certaines neurologues appartenant à la Société de Neurophysiologie Clinique de langue Française (SNCLF) possèderaient une compétence technique « historique » liée au développement de la stimulation magnétique. Toutefois, leur pratique médicale actuelle se focaliserait essentiellement autour du traitement de certaines conséquences secondairement liées à des pathologies neurologiques diverses⁵. Ils pourraient ne pas être directement impliqués dans le traitement de la forme de dépression telle que définie à ce stade par la HAS (ces éléments seront à confirmer auprès de la partie prenante).

Les experts ont confirmé l'intérêt d'interroger les médecins généralistes en y associant les infirmiers (délégation de tâches), ces acteurs étant impliqués dans le parcours de soin des patients dans sa globalité.

Population cible de l'évaluation :

Les populations cibles identifiées à ce stade par la HAS sont-elles correctement décrites et pertinentes au regard de la pratique courante ?

Réponse des experts :

Q2 Selon les experts, la population des études devrait être particulièrement homogène, excluant les troubles bipolaires et les dépresseurs secondaires.

Population 1 : Dépression unipolaire en pharmacorésistance clairement établie

Il serait « en théorie » « imaginable », selon eux, de pouvoir recourir à une utilisation de la stimulation dans les cas de « non-réponse » à un premier antidépresseur, voire même pour un expert « en 1^{ère} intention ». Cependant, la taille de cette « population théorique » serait particulièrement importante selon un des experts, partant de l'incidence annuelle de patients recevant une 1^{ère} prescription d'antidépresseur :

³ UNAFAM & ARGOS 2001. Réponse de la HAS : cette dernière association sort du champ de cette évaluation car se limitant au regroupement de patients atteints « de troubles bipolaires » et non de la dépression unipolaire selon le site internet consulté début juin : <http://www.argos2001.fr/>.

⁴ FondaMental & Pierre Deniker. Réponse de la HAS : l'institution a pour usage concernant les actes professionnels de solliciter les représentants du Conseil National Professionnel (CNP) ayant vocation à rassembler l'ensemble des organismes professionnels de la spécialité concernée

⁵ Douleur chronique, troubles de la motricité notamment



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

environ 2-3 % de la population française. Cela correspondrait selon lui « à près de 2 millions de patients » chaque année si la stimulation était positionnée en 1^{ère} intention.

Ainsi, il leur semble plus réaliste « en pratique », au regard i) des limites de l'offre de soin de la stimulation ii) du faible coût des antidépresseurs par rapport au coût d'une cure de stimulation de la positionner préférentiellement aux situations de pharmacorésistance solidement établie, c'est à dire en cas d'échec d'au moins deux molécules bien conduites (en durée et en posologie). Cette dernière position relevant d'un consensus professionnel général chez les psychiatres.

Population 2 : « cas graves » de dépression unipolaire en alternative à la sismothérapie

Les experts préfèrent que la HAS ne retienne pas le terme de « cas graves » pour indiquer une sismothérapie ; les indications de sismothérapie ne se limitant pas, selon eux, aux « cas graves ». Les indications de sismothérapie ont été rappelées par les experts en vue de positionner la stimulation en alternative à ce traitement de référence. Il s'agit des situations suivantes :

- Urgence organique avec altération de l'état général (catatonie),
- Composante psychotique à la dépression,
- Certaines dépressions du sujet âgé,
- Résistance très avancée aux psychotropes,
- Contre-indication ou refus des psychotropes

Intervention médicale à évaluer

Le rôle et la place de la SMTr dans la stratégie de prise en charge habituelle ont-ils été à ce stade correctement identifiés : i) si pharmacorésistance ii) si cas graves nécessitant une sismothérapie ?

Réponse des experts :

Q3 **Population 1** : après acceptation éclairée du patient⁶, la stimulation magnétique est clairement positionnée par les experts comme un traitement potentialisateur⁷ pratiqué en adjonction (add-on) des psychotropes déjà en place. Contrairement à cela, l'initiation concomitante (à la fois d'une nouvelle classe de psychotrope et d'une 1^{ère} cure de stimulation) ne leur paraît pas pertinente à la fois d'un point de vue médical et « intellectuel », car elle limite de fait la possibilité : i) d'un suivi de l'efficacité individuelle de chacun des traitements reçus ii) de prendre des décisions thérapeutiques

⁶ Les préférences du patient et le choix éclairé sont indispensables à recueillir notamment vis-à-vis des croyances personnelles & des contraintes organisationnelles entourant cet acte

⁷ Association d'un traitement d'une autre nature que les antidépresseurs (par ex : thymorégulateur, neurostimulation)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ultérieures adaptées. Le cas échéant, certaines molécules associées aux antidépresseurs⁸ devraient être arrêtées en cas de stimulation.

Population 2 : idem réponse Q2

Le protocole de stimulation identifié à ce stade par la HAS à l'issue de son analyse préliminaire de la littérature (HF-G) vous semble-il correctement décrit et en accord avec la pratique clinique française?

Réponse des experts :

A l'heure actuelle, il existe deux protocoles classiques de stimulation dans la dépression : la stimulation haute fréquence du cortex dorso-latéral préfrontal (CDP) gauche (HF-G) ou basse fréquence du CDP droit (BF-D).

Q4

Les experts estiment que les deux protocoles pourraient être utilisés à l'heure actuelle de manière équivalente par les équipes françaises, avec peut-être une préférence française pour le protocole BF-D⁹ (celui non proposé à ce stade par la HAS pour faire l'objet de l'évaluation). Contrairement à cela, les équipes anglo-saxonnes et internationales privilégient le protocole HF-G (celui proposé par la HAS pour faire l'objet de l'évaluation); seul disposant d'un niveau de preuve A dans les recommandations, en rapport selon les experts avec un nombre d'études plus important réalisées avec ce dernier.

Toutefois, les caractéristiques du protocole HF-G largement utilisé en pratique dans les équipes françaises comporterait, selon eux, au minimum 15 à 20 séances. Les séances sont quotidiennes, de 25-30 minutes chacune, et étalées sur 3 à 4 semaines. Selon eux, la fréquence utilisée serait ≥ 10 Hz avec des variations selon les équipes, d'intensité comprise entre 110 et 120 % du seuil moteur et pour un nombre de pulses de 1 500 à 3 000. Le repérage de la zone cible pour la stimulation à l'aide d'un neuro-navigateur couplé à l'IRM du patient ne serait à ce stade que peu diffusé parmi les équipes françaises en raison de l'investissement financier que cela nécessite. Le repérage anatomique (sans neuro-navigateur) serait quant à lui possible en quelques minutes.

Comparateurs : prise en charge habituelle ?

⁸ Selon le protocole envisagé, cela peut concerner la présence de benzodiazépines ou d'anticonvulsifs pour favoriser l'effet présenté de la neurostimulation.

⁹ Pour une tolérance présentée comme meilleure sur la douleur per-intervention



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Les deux comparateurs identifiés à ce stade par la HAS [PICO Q1 : psychotropes + sham, PICO Q2 : psychotropes + sismothérapie] sont-ils appropriés pour pouvoir déterminer l'intérêt de la SMTr au sein de la stratégie thérapeutique habituelle en France ?

Réponse des experts :

Q5 Les experts sont d'accord pour considérer que les deux comparateurs proposés à ce stade par la HAS sont ceux compatibles avec la pratique courante ; particulièrement la comparaison contre un bras placebo en adjonction des psychotropes (cf. réponse Q3) puisque ces derniers sont quasi systématiquement utilisés à ce stade. Ils soulignent néanmoins que le comparateur de chacune des deux questions posées (cf. question Q5) concerne des patients de sévérités très différentes.

Ils ont ajouté que dans l'idéal, la SMTr en tant qu'alternative thérapeutique, pourrait permettre de réduire à terme, à la fois le recours aux psychotropes potentialisateurs (thymorégulateurs) et à la sismothérapie ; cette dernière étant une technique invasive réalisée sous anesthésie générale.

Le rationnel du choix de ces comparateurs est-il, selon vous, à ce stade compréhensible et cohérent avec la pratique courante française ?

Q6

Réponse des experts : idem réponse Q5

Ces comparateurs sont-ils à ce stade clairement et correctement décrits ?

Réponse des experts :

Q7 Selon les experts, une bobine-placebo (SHAM) réservée à cette utilisation pour reproduire les sensations d'une vraie bobine active serait le comparateur idéal, mais l'utilisation de ce type de bobine dans les études est récente. D'autres méthodes ont été utilisées notamment des bobines de comparaison transformées en « placebo » via une faible intensité d'utilisation (par ex : 50-70 % du seuil moteur) ou la stimulation d'une zone corticale inappropriée (localisation, angulation).

Selon les experts, les protocoles de sismothérapie validés dans la pratique recourent à la stimulation bitemporale, ou bien temporelle droite en cas d'effets indésirables.

Sachant ces disparités, un expert recommande que dans les études analysées par la HAS, il convient de s'assurer que le protocole ait prévu que la personne qui évalue les résultats de la stimulation ne soit pas celle qui ait pratiqué la stimulation : cette dernière ne pouvant jamais être en insu du traitement reçu.



Critères d'évaluation

La HAS a retenu à ce stade certains critères cliniques pour évaluer la balance bénéfice-sécurité (morbi-mortalité, qualité de vie, capacité fonctionnelle, évolution des symptômes). Le rationnel du choix de ces critères est-il compréhensible et cohérent avec la pratique courante ?

Réponse des experts :

Q8

Les experts souscrivent à l'ensemble des critères cliniques présentés à ce stade par la HAS privilégiant néanmoins la morbi-mortalité¹⁰, la capacité fonctionnelle (par ex : échelle EGF¹¹) et l'évolution des symptômes (rémission clinique) sur la qualité de vie. Un des experts a toutefois souligné la difficulté d'évaluer la qualité de vie dans la dépression en raison des limitations propres aux échelles de mesure disponibles.

Les experts ont en outre rapporté que lors d'un 1^{er} épisode, la guérison clinique est actée au bout de 12 mois de traitement (arrêt à ce stade du traitement). Selon eux, le taux de rechutes à 6 mois et le délai avant rechute seraient pertinents à apprécier à moyen terme.

Par ailleurs, selon les experts, à l'heure actuelle, la prévention de la rechute serait essentiellement réalisée par les psychotropes laissés en place au décours de la cure de stimulation. Selon eux, l'intérêt de réaliser des séances d'entretien au-delà d'une cure initiale de stimulation n'est pas encore établi. Il existerait peu d'études robustes publiées sur le sujet.

Quelle est la taille d'effet cliniquement pertinente en matière de diminution du score de dépression qui présente, selon vous, un intérêt médical significatif pour les patients ?

Réponse des experts :

Q9

Selon les experts, l'efficacité de la SMTr dans la dépression doit s'apprécier au moyen du taux de réponse¹² et de rémission des patients par rapport à l'évolution brute du score obtenu initialement avec les échelles de dépression utilisées (HDRS ou MADRS). De leur point de vue, une baisse de moins de 25 % (absence de réponse clinique) ou de moins de 2 à 3 points du score initial de dépression est cliniquement « non perceptible ».

¹⁰ Comprenant les suicides, les événements indésirables des traitements et les complications somatiques liées à la dépression

¹¹ L'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF), traduite de l'échelle anglo-saxonne GAF (*Global Assessment of Functioning*).

¹² Réponse partielle ou complète si baisse respectivement de plus de 25 % ou de plus de 50% du score initial de dépression



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Les experts ont souligné par ailleurs, l'intérêt de prendre en compte « l'acceptabilité »¹³ de la stimulation au moment d'interpréter la « taille d'effet » qui sera observée dans l'évaluation à venir.

La hiérarchisation proposée à ce stade par la HAS entre des critères « primaires à long terme » et « secondaires à court terme » est-elle appropriée ? Cette hiérarchie est-elle cliniquement pertinente du point de vue des patients ?

Réponse des experts :

Q10 Les experts mettent en avant comme « critères primaires » : l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité¹⁴ à court terme. Ils estiment que la stimulation a comme objectif premier d'obtenir une réponse puis une rémission rapide des symptômes afin de soulager au plus vite le patient en souffrance (1^{ère} étape). De leur point de vue, les critères à moyen et long terme que sont : la prévention de la rechute (maintien de la rémission), l'amélioration des capacités fonctionnelles, la réinsertion socio-professionnelle et la guérison clinique deviendraient alors un plus pour le soignant et son patient (2^{ème} étape) mais dans le cadre d'une stratégie plus globale de soin.

Pourriez-vous dire pour chaque critère si celui-ci est : 1) particulièrement critique 2) important 3) peu important

Réponse des experts :

Q11 Critères « particulièrement critiques » : morbi-mortalité & soulagement des symptômes aigus de la dépression (rémission de la douleur morale).

Critères (seulement) importants : rechute (maintien de la rémission), retour des capacités fonctionnelles normales, guérison clinique ; cette hiérarchisation étant liée pour ces trois critères (nécessitant une durée de suivi importante) à l'existence sur ces durées d'une stratégie de prise en charge plus globale (ou multifactorielle) dépassant l'efficacité de la stimulation en tant que telle.

Un critère d'évaluation important aurait-il été omis à ce stade par la HAS ?

Q12 **Réponse des experts :**

Les experts ont évoqué l'évaluation des capacités cognitives en rapport avec la « mémoire à court terme ».

¹³ Extrapolé selon un expert sur le taux de « perdus de vue et de sorties d'étude » dans les publications. Une demande de neurostimulation formulée explicitement par le patient améliorerait selon eux le niveau d'acceptabilité de la technique.

¹⁴ C'est la capacité d'un patient à accepter le nouveau traitement pour des raisons de tolérance, de croyances ou de préférences



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Les critères organisationnels ont également été soulignés par les experts, à qui il a été précisé que ce versant de l'évaluation était envisagé, et qu'il sera discuté avec les parties prenantes.

Discussion autour de la méthode retenue à ce stade par la HAS

La méthode d'évaluation décrite ci-dessus est-elle à ce stade appropriée et suffisamment transparente ?

Réponse des experts :

Q13

Les experts n'ont pas de remarques particulières sur ce point estimant que le cadre proposé par la HAS est une méthode scientifique classique : mise à jour de revues systématiques appropriées sur le plan méthodologique et répondant aux questions que la HAS se pose, avec le cas échéant, la réalisation de méta-analyses complémentaires.

Il a été précisé toutefois par les experts que les études incluses devraient disposer d'un effectif suffisant de patients pour garantir la comparabilité des groupes (n > 30 pour l'un et n > 60 pour l'autre)

Aspects organisationnels ou médico-légaux entourant l'évaluation

Y a-t-il à ce stade des considérations organisationnelles ou médico-légales importantes à prendre en compte dans le cadre de cette évaluation ?

Réponse des experts :

Q14

L'offre de stimulation constitue un investissement conséquent en matière financière & en équipements¹⁵ comme en temps médical (séances de plusieurs dizaines de minutes quotidiennes pendant plusieurs semaines). C'est pour cette raison que, selon eux, les séances sont en pratique conduites par un personnel paramédical dédié et formé à cet effet (infirmiers) au sein d'établissements de santé et sous la supervision d'un médecin psychiatre.

Avec le contexte médico-technique décrit ci-dessus, les experts estiment qu'il y a actuellement peu de possibilités pour des psychiatres exerçant en cabinet de ville de réaliser ce type de traitement (peut-être y aurait-il 2 ou 3 praticiens en cabinet sur toute la France selon un expert).

¹⁵ Appareil de stimulation ± neuro-navigation au moyen d'une IRM cérébrale réalisée avant la 1^{ère} séance de la cure



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Les experts ne connaissent pas avec précision le nombre de centres français pratiquant actuellement la stimulation magnétique dans la dépression mais ils estiment que cette évolution est croissante.

Q15

Avez-vous d'autres remarques importantes à formuler à ce stade pour cette évaluation ?

Réponse des experts : aucune remarque complémentaire

Annexe 3. Synthèse des observations émises par les parties prenantes au moment de la phase de relecture de la présente note de cadrage

À ce stade de cadrage, les CNPs de psychiatrie et de neurologie ainsi que l'association France-dépression ont été sollicités pour la relecture du présent document (réponses *in extenso* des parties prenantes en Annexe 10.). Malgré de multiples relances, l'association France-dépression n'a pas transmis ses éventuelles observations à la HAS.

Le CNP de neurologie considère que « *cette note de cadrage semble poser les bonnes questions et adopter une bonne méthodologie pour y répondre* ».

Le CNP de psychiatrie explique qu'il y aurait environ 210 centres recourant à la SMTr toutes indications confondues en France. La proportion de centres équipés d'un appareil de neuro-navigation (jugé actuellement non indispensable à la pratique de la SMTr) serait cependant inconnue. Une large part des machines de SMTr équiperait, selon le CNP de psychiatrie, des centres affiliés à l'activité de psychiatrie (150 centres). Le CNP de neurologie n'a pas été en mesure de « *recenser les praticiens* » ni de donner « *une liste des centres* » où se réalise la SMTr en psychiatrie.

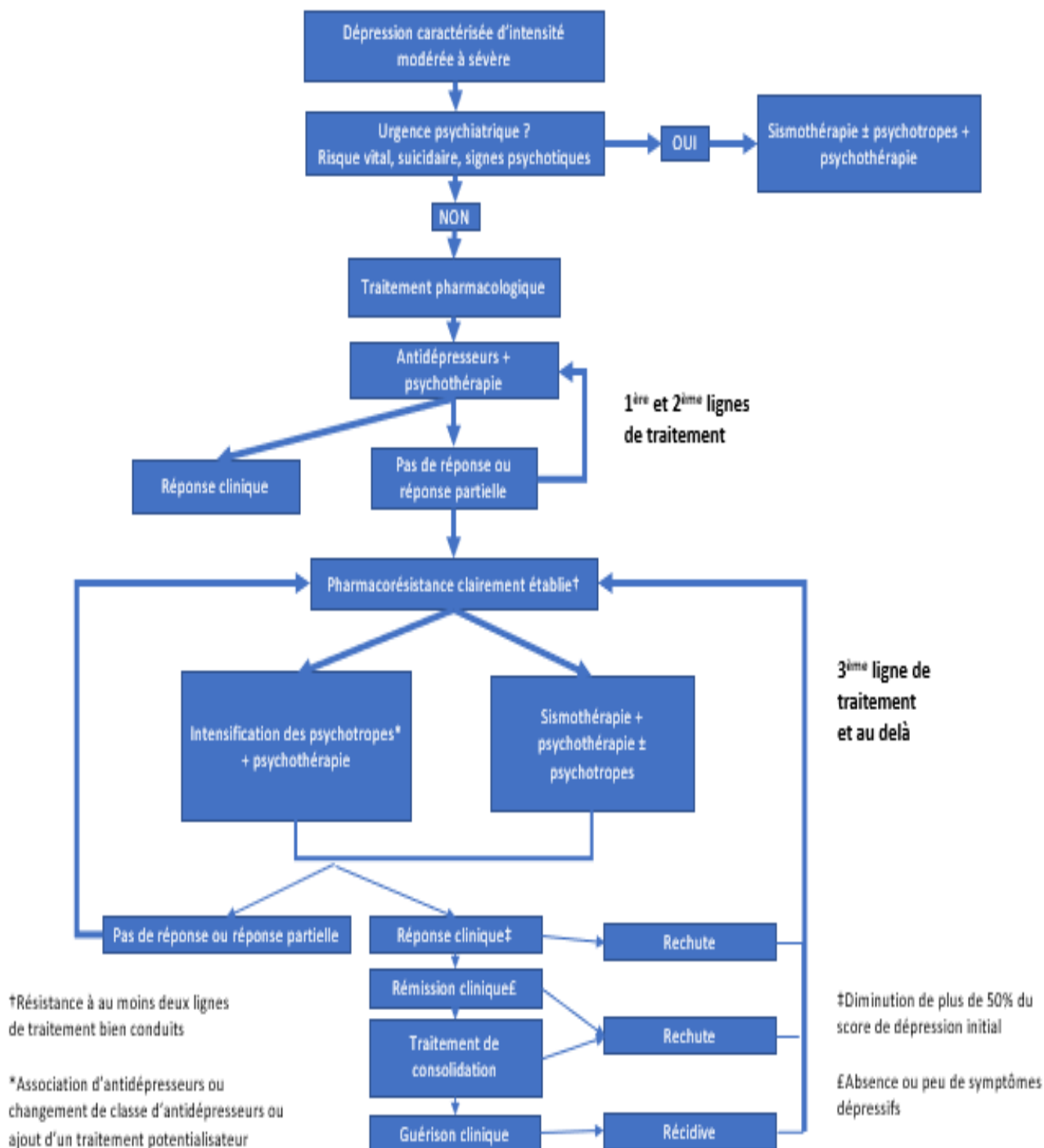
Le CNP de neurologie avance par ailleurs que les neurophysiologistes pourraient être « *potentiellement* » concernés par cette indication en raison de la « *localisation de [certaines] des machines dans les unités de Neurophysiologie Clinique* ».

Néanmoins, le CNP confirme que la prescription de la SMTr dans la dépression appartient aux psychiatres et aux médecins généralistes et que la mise en œuvre de ce « *traitement surspécialisé* » sur des « *paramètres précis* » se limite à un « *spécialiste en psychiatrie* » déléguant la réalisation pratique des séances à un « *personnel paramédical* ».

Les CNPs reconnaissent globalement que le protocole de SMTr identifié par la HAS et qui concerne le cortex préfrontal gauche à l'aide d'une procédure conventionnelle (HF-G) est bien un protocole « *pertinent* » qui peut être « *évalué en premier lieu* » car il « *possède le plus haut niveau de preuve et des données publiées* » à ce jour dans la dépression résistante. Toutefois, le CNP de psychiatrie souhaite rappeler à la HAS qu'il existe de nombreuses autres indications en psychiatrie ainsi que d'autres protocoles de stimulation qui se définissent sur de nouveaux schémas thérapeutiques (bobine H1/ théta-burst) ou sur un schéma conventionnel mais agissant sur une autre zone corticale que celle traitée habituellement (pré-cortex droit notamment). Selon eux, ces autres protocoles pourraient également faire l'objet d'un travail d'évaluation de la HAS dans une « *approche [moins] restrictive* » afin de « *souligner le rôle de la SMTr dans la compréhension des circuits cérébraux* » et d'anticiper les « *évolutions à venir* ».

Selon le CNP de psychiatrie, les séances de consolidation de SMTr [en prévention de la rechute] seraient « *mal codifiées mais largement pratiquées* ». Selon le CNP de neurologie, cette question doit donc être traitée « *de façon distincte* » du traitement curatif appliqué » lors de la phase initiale de la dépression « *pour que la réponse à chacune de ces deux questions n'impacte pas l'une sur l'autre* ». En effet, selon le CNP de psychiatrie, « *l'examen de la littérature [des séances préventives de consolidation] [pourrait] déboucher sur un avis nuancé* ».

Annexe 4. Algorithme de la prise en charge habituelle d'une dépression unipolaire selon les travaux d'expertise du *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, 2013 (29)



Annexe 5. Niveaux de maturité et de préconisations entre les différents protocoles de SMTr dans le traitement de la dépression en 2019 (selon l'avis des experts français du groupe STEP) (22)

Protocoles conventionnels et recommandés de SMTr (site de stimulation : CPFDL)	Protocoles de SMTr actuellement non recommandés	Nouveaux protocoles de SMTr en cours d'évaluation
HF-G (fréquence de 10hz, 120 % du seuil, 37,5 minutes par séance, 20 à 30 séances) = protocole FDA	Protocole de stimulation bilatérale ou séquentielle avec amorçage : HF-G + BF-D	Autres sites que CPFDL
BF-D (fréquence de 1hz, 120 % du seuil, 8,5 minutes par séance, 10 à 30 séances)		Protocole thêta-burst, stimulation d'action profonde (bobine H1), protocole accéléré ou synchronisé.

D'après l'article pédagogique du groupe STEP (22) ; CPFDL : cortex pré-frontal dorso-latéral ; HF-G : CPFDL gauche de haute fréquence ; BF-D : CPFDL droit en basse fréquence

Annexe 6. Résumé tabulé (PICOTS) des critères nécessaires à l'évaluation de la question n°1 : SMTr versus placebo (schéma intensif de traitement à visée curative)

PICOTS 1 : Utilisation de la SMTr en schéma intensif potentialisateur des psychotropes déjà en place à la phase initiale d'une dépression pharmacorésistante

– Population cible	Adultes atteints d'une dépression unipolaire, d'intensité modérée à sévère, présentant une pharmacorésistance clairement établie (échec \geq 2 lignes thérapeutiques antérieures) à la phase initiale de l'épisode.
Intervention à évaluer	Protocole HF-G (hémisphère gauche) par bobine F8 conventionnelle (avec ou sans neuro-navigation) comme traitement potentialisateur de psychotropes déjà en place (en réponse partielle) + psychothérapie.
Comparateur	Psychotropes déjà en place (en réponse partielle) + psychothérapie + bobine placebo ou <i>sham</i> (comparateur inactif).
Critères d'évaluation	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – bénéfice : soulagement des symptômes aigus (échelle HDRS et/ou MADRS) -> évolution de la sévérité (absolue, risque relatif, d Cohen), rémission clinique et réponse clinique (absolue, risque relatif) ; – sécurité : morbi-mortalité, dont suicides et événements indésirables graves. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – acceptabilité & tolérance (sorties prématurées, perdus de vue, événements indésirables) ; – activité fonctionnelle, hospitalisations, qualité de vie, capacités cognitives ; – rechute (maintien de la rémission).
Délai d'observation	Fin de la cure intensive (au mieux 4 à 8 semaines après le début du traitement).
Schéma d'étude	Étude prospective, comparative et randomisée (en parallèle ou en cross-over) contre SMTr placebo.

Annexe 7. Résumé tabulé (PICOTS) des critères nécessaires à l'évaluation de la question n°2 : SMTr *versus* sismothérapie (schéma intensif à visée curative)

PICOTS 2 : Utilisation de la SMTr en cure intensive de potentialisation des psychotropes en phase initiale d'une dépression pharmacorésistante

Population cible	Adultes atteints d'une dépression unipolaire et pharmacorésistante relevant d'une sismothérapie en phase initiale de l'épisode (hors urgence thérapeutique et/ou signes psychotiques).
Intervention à évaluer	Protocole HF-G (hémisphère gauche) par bobine F8 conventionnelle (avec ou sans neuro-navigation) ± psychotropes déjà en place + psychothérapie en alternative à la sismothérapie .
Comparateur	Sismothérapie (comparateur actif) ± psychotropes déjà en place + psychothérapie.
Critères d'évaluation	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – bénéfique : soulagement des symptômes aigus (échelle HDRS et/ou MADRS) -> évolution de la sévérité (absolue, risque relatif, d Cohen), rémission clinique et réponse clinique (absolue, risque relatif) ; – sécurité : morbi-mortalité, dont suicides et évènements indésirables graves. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – acceptabilité & tolérance (sorties prématurées, perdus de vue, évènements indésirables) ; – activité fonctionnelle, hospitalisations, qualité de vie, capacités cognitives ; – rechute (maintien de la rémission).
Délai d'observation	Fin de la cure intensive (au mieux 4 à 8 semaines après le début du traitement).
Schéma d'étude	Étude prospective, comparative et randomisée (en parallèle ou en cross-over) contre sismothérapie .

Annexe 8. Résumé tabulé (PICOTS) des critères nécessaires à l'évaluation de la question n°3 : SMTr versus placebo (séances d'entretien à visée préventive de rechute)

PICOTS 3 : Prolongation de l'utilisation de la SMTr en prévention de la rechute par des séances d'entretien après rémission initiale des symptômes (phase de consolidation)

Population cible	Adultes en rémission clinique post-SMTr d'une dépression unipolaire, d'intensité modérée à sévère, qui présentaient une pharmacorésistance clairement établie (échec \geq 2 lignes thérapeutiques antérieures).
Intervention à évaluer	Protocole HF-G (hémisphère gauche) par bobine F8 conventionnelle (avec ou sans neuro-navigation) comme traitement potentialisateur de consolidation en adjonction des psychotropes déjà en place + psychothérapie.
Comparateur	Psychotropes déjà en place + psychothérapie + bobine placebo ou <i>sham</i> (comparateur inactif).
Critères d'évaluation	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – bénéfique : taux et délai de rechute (ou de maintien de la rémission) ; – sécurité : acceptabilité et tolérance (événements indésirables, sorties prématurées, perdus de vue). <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – activité fonctionnelle, hospitalisations, qualité de vie, capacités cognitives.
Délai d'observation	Lors de la phase thérapeutique de consolidation (3 mois, 6 mois, 12 mois après le début du traitement).
Schéma d'étude	Étude prospective, comparative et randomisée (en parallèle ou en cross-over) contre SMTr placebo.

Annexe 9. Stratégies de recherche documentaire

Recherche
documentaire

Période de recherche documentaire :

- à partir du 01 janvier 2017 pour la mise à jour des deux revues systématiques retenues pour la Q1 & Q2 (SMTr comme traitement curatif de la phase initiale de la dépression) : EunethTA, 2017 (14) & Sehatzadeh et al., 2019 (21) ;
- à partir du 01 juin 2018 pour la mise à jour de la revue systématique retenue pour la Q3 (SMTr comme traitement préventif de la rechute en phase de consolidation) : Senova et al., 2019 (46).

Langues : anglaise ou française ; **bases consultées** : Medline, Embase, PsycInfo, Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination databases ; **Sources complémentaires** : Clinical-trials.gov, références en fin de publications, celles transmises par les professionnels, celles identifiées à partir d'un moteur de recherche sur internet.

Annexe 10. Réponses *in extenso* des parties prenantes



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

RELECTURE DE LA NOTE DE CADRAGE PAR LE CNP DE PSYCHIATRIE

« *Apport de la stimulation magnétique transcrânienne
dans la dépression pharmacorésistante de l'adulte* »

Juillet 2020

Nous vous remercions d'accepter de participer à la relecture, en tant que **partie prenante**, de la **version provisoire** de cette **note de cadrage** (ou le protocole) qui guidera l'évaluation à venir de l'**apport de la stimulation magnétique transcrânienne (SMTr)** dans la dépression unipolaire & pharmacorésistante de l'adulte.

Le cadrage est une étape-clé dans le processus d'évaluation. Il permet de préciser le **périmètre du sujet**, de formuler les **questions d'évaluation** devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et de prévoir les moyens et les méthodes pour y répondre. C'est durant cette phase de cadrage que sont définis les **critères d'évaluation** (critères d'efficacité, de sécurité, ...), la **stratégie de recherche bibliographique** à mener, la **méthode d'analyse des données**, ainsi que le **calendrier d'évaluation**. La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale.

Afin de finaliser la rédaction de ce document, la HAS vous sollicite pour recueillir le point de vue général de votre organisme professionnel concernant le **protocole d'évaluation** et, le cas échéant, recueillir un complément d'informations pouvant être utiles à la compréhension du contexte de pratique de cette technique.

Les commentaires et les réponses de votre organisme professionnel à ce questionnaire seront annexés *in extenso* à la note de cadrage que la HAS rendra publique à l'issue de son processus de validation. Jusqu'à cette échéance, le questionnaire et les documents associés qui vous ont été transmis demeurent par conséquent **strictement confidentiels**.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre participation, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Réponses du Conseil national professionnel de psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

QUESTIONNAIRE DE SUPPORT A LA RELECTURE DE VOTRE ORGANISATION EN TANT QUE PARTIE PRENANTE

(Veuillez s'il vous plaît répondre directement dans les encarts ci-dessous qui ont été prévus à cet effet)

Questions relatives à la pratique française :

La HAS a identifié deux protocoles conventionnels de stimulation dans le traitement de la dépression : HF-G¹ & BF-D².

L'évaluation de la HAS s'intéressera spécifiquement au protocole HF-G pour plusieurs raisons :

- I) celui-ci serait, au niveau international, le plus utilisé en pratique par les professionnels de santé (protocole de référence) et le mieux évalué par la littérature (Blumberger et al, 2018) ;
- II) il est le seul à disposer d'un niveau de preuve A dans les recommandations européennes les plus récentes, contrairement au protocole BF-D (Le Faucheur et al, 2020) ;
- III) l'existence de travaux d'évaluation technologiques multiples et récents réalisés à l'international par les homologues de la HAS en vue du remboursement et qui ont tous ciblés exclusivement le protocole HF-G ;
- IV) l'essai multicentrique français ACOUSTIM toujours en cours de réalisation (PRME 2017-0236) et évaluant dans le cadre du protocole conventionnel mais alternatif (BF-D), l'efficacité de plusieurs stratégies de prise en charge à moyen et long terme des rechutes. Cette étude institutionnelle financée par le Ministère ne permet pas d'envisager à ce stade, une évaluation du BF-D par la HAS en raison des données cliniques importantes en attente qui seront recueillies en marge des données médico-économiques.

Q1

Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur cet arbitrage ?
Veuillez argumentez votre réponse.

Réponse de la partie prenante :

Il conviendrait aussi de mentionner les études en cours menées selon d'autres techniques sur le cortex préfrontal gauche ayant pu montrer une efficacité équivalente, si ce n'est supérieure au protocole HF-G (la stimulation à haute fréquence – *teta burst* – et la *deep TMS*).

Les dépressions pharmacorésistantes sont fréquentes et les différentes stratégies thérapeutiques appliquées n'ont pas toujours un niveau de preuve élevé, notamment les associations d'antidépresseurs si souvent pratiquées, et pourtant prises en charge par la collectivité.

¹ Haute fréquence de stimulations du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (HF-G)

² Basse fréquence de stimulations du cortex préfrontal dorsolatéral droit (BF-D)

Il faut bien distinguer l'électroconvulsivothérapie de la TMS, car en termes de tolérance et de facilité de mise en œuvre les différences sont importantes, en particulier si l'on prend en compte les effets secondaires cognitifs.

Par ailleurs, le concept de dépression pharmacorésistante doit faire une plus large place aux comorbidités et aux approches psychothérapeutiques.

La HAS a eu connaissance du recours de certains professionnels au décours de la cure de stimulation en phase aiguë, de séances d'entretien étalées sur la durée et à des fréquences variables durant la phase de consolidation, afin de prévenir le risque de rechute.

Q₂

Quel est le point de vue de votre organisme sur le niveau de maturité de cette pratique thérapeutique préventive et sa place actuelle par rapport aux stratégies existantes de prévention ou de traitement curatif de la rechute (psychotropes + psychothérapie, sismothérapie, nouvelle cure de stimulation...), sachant que l'étude ACOUSTIM apportera à l'avenir des réponses et que les recommandations internationales et françaises les plus récentes ne la préconisent pas pour le moment (Le Faucheur et al, 2020 ; Bennabi et al (AFPBN), 2019) ?

Réponse de la partie prenante :

Les séances d'entretien sont mal codifiées mais largement pratiquées et des études sont en faveur d'un maintien de l'effet. L'examen de la littérature peut déboucher sur un avis nuancé.

Dans l'optique d'une diffusion de la stimulation magnétique en France, y-a-t-il une ou plusieurs spécialités médicales (autres que la psychiatrie) susceptibles de prescrire ou de traiter par SMT_r des patients atteints de dépression unipolaire en situation de pharmacorésistance clairement établie et sans autres comorbidités associées ? Certains neurologues sont-ils amenés à prescrire et/ou à traiter par neurostimulation non invasive également les pathologies psychiatriques comme la dépression résistante dans la pratique courante ?

Q₃

Si oui, quel est le point de vue de votre organisme sur ces questions ?

Réponse de la partie prenante :

Il faut distinguer la prescription de la mise en œuvre.

La prescription peut venir d'un médecin de médecine générale ou d'un psychiatre.

La mise en œuvre initiale doit être faite par un spécialiste en psychiatrie, car c'est un traitement surspécialisé nécessitant la détermination de paramètres

précis, les séances pouvant ensuite être faites par une personnes appartenant aux professions paramédicales sous la supervision d'un psychiatre.

Différentes estimations du nombre de centres de stimulation magnétique sont retrouvées dans la littérature française spécialisée (40 à 100 centres). Votre organisme pourrait-il documenter le nombre de centres actuellement équipés d'un stimulateur magnétique à but thérapeutique en France dans le traitement de la dépression et des pathologies psychiatriques :

- tout type confondu de centres (établissements de santé & cabinets de ville) ?
- en cabinet de ville ?

Réponse de la partie prenante :

Il y aurait environ au total 210 centres de stimulation magnétique en France, dont 150 en psychiatrie, toutes structures confondues. Nous ne pouvons pas dire combien en pratique libérale.

Q4

Selon votre organisme, quel est le nombre et le type de centres en France (ou la proportion) disposant à l'heure actuelle d'un neuro-navigateur par imagerie cérébrale ? Cet équipement sera-t-il, selon votre organisme, indispensable à l'avenir pour repérer en pratique le site de stimulation attitré dans la dépression ?

Réponse de la partie prenante :

Nous ne savons pas précisément combien de centres disposent d'un neuro-navigateur. La neuro-navigation n'a pas de caractère indispensable. Toutefois l'étude de Fitzgerald (A Randomized Trial of rTMS Targeted with MRI Based Neuro-Navigation in Treatment-Resistant Depression, 34(5):1255-62, 2009, Neuropsychopharmacology) montre son intérêt. Plus on est précis, plus l'on sait ce que l'on fait et donc sur quel circuit cérébral ou réseau on est susceptible d'agir.

Remarques générales après relecture de la version provisoire de la note de cadrage

Votre organisme professionnel a-t-il des commentaires à faire sur la version provisoire de la note de cadrage ci-jointe ?

Q5

Réponse de la partie prenante :

Vous ne nous avez pas transmis la liste des personnes ayant participé à l'élaboration de cette note de cadrage provisoire. Ce serait bien de le faire.

La stimulation magnétique transcrânienne représente une voie thérapeutique en développement et prometteuse. De nouvelles techniques voient le jour pour toucher davantage de zones cérébrales et permettre une approche physiopathologique fine et personnalisée : citons notamment la stimulation à haute fréquence – *teta burst* – et la *deep TMS*. C'est aussi un enjeu industriel et la France ne doit pas être marginalisée par une approche trop restrictive de cette méthode.

La stimulation magnétique a plusieurs indications en psychiatrie et sa place n'est pas encore totalement définie, mais, selon nous, il ne faut pas se limiter à une indication, une technique et une zone corticale dans l'avis à rendre à la CNAM, dans la mesure où cela empêcherait toute souplesse. Il faudrait être plus exhaustif dans les applications thérapeutiques et souligner le rôle de la TMS dans la compréhension des circuits cérébraux impliqués dans les différents troubles mentaux où elle est utilisée, malgré parfois des preuves de niveau faible. Mais il est impossible de progresser autrement. La prise en charge par la collectivité doit prendre en compte l'état le plus récent de la question et anticiper les évolutions à venir.

Réponses de la Fédération française de neurologie



(Veuillez s'il vous plaît répondre directement dans les encarts ci-dessous qui ont été prévus à cet effet)

Questions relatives à la pratique française :

Au vu de l'analyse préliminaire de la littérature synthétique et au décours des informations obtenues lors de la réunion de cadrage en présence d'experts externes, l'implication de neurophysiologistes dans le développement historique de cette méthode d'exploration puis de traitement est reconnue, et ce, dans de nombreuses indications (Lefaucheur et al, 2020).

Q1

Votre organisme pourrait-il toutefois renseigner le niveau d'implication de votre spécialité sur le terrain (prescription/réalisation de la technique) pour les indications psychiatriques de l'acte et en particulier celle de dépression résistante sans comorbidités organiques associées (cible de l'évaluation actuelle de la HAS) ?

Réponse de la partie prenante :

Dans le contexte des indications psychiatriques de la rTMS, les neurophysiologistes et neurologues sont potentiellement impliqués dans la réalisation des séances de stimulation, compte tenu de l'expérience importante de certains d'entre eux dans cette technique et/ou de la localisation des machines dans les unités de Neurophysiologie Clinique.

La HAS a identifié deux protocoles conventionnels de stimulation dans le traitement de la dépression : HF-G¹ & BF-D².

Q2

L'évaluation de la HAS s'intéressera spécifiquement au protocole HF-G pour plusieurs raisons :

- I) celui-ci serait, au niveau international, le plus utilisé en pratique par les professionnels de santé (protocole de référence) et le mieux évalué par la littérature (Blumberger et al, 2018) ;
- II) il est le seul à disposer d'un niveau de preuve A dans les recommandations européennes les plus récentes, contrairement au protocole BF-D (Lefaucheur et al, 2020) ;
- III) l'existence de travaux d'évaluation technologiques multiples et récents réalisés à l'international par les homologues de la HAS en vue du remboursement et qui ont tous ciblés exclusivement le protocole HF-G ;

¹ Cortex préfrontal dorsolatéral gauche stimulé en haute fréquence (HF-G)

² Cortex préfrontal dorsolatéral droit stimulé en basse fréquence (BF-D)

IV) l'essai multicentrique français ACOUSTIM toujours en cours de réalisation (PRME 2017-0236) et évaluant dans le cadre du protocole conventionnel mais alternatif (BF-D), l'efficacité de plusieurs stratégies de prise en charge à moyen et long terme des rechutes. Cette étude institutionnelle financée par le Ministère ne permet pas d'envisager à ce stade, une évaluation du BF-D par la HAS en raison des données cliniques importantes en attente qui seront recueillies en marge des données médico-économiques.

Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur cet arbitrage ?
Veuillez argumentez votre réponse.

Réponse de la partie prenante :

Il semble effectivement pertinent d'évaluer en premier lieu le protocole de type HF-G qui possède le plus haut niveau de preuve et de données publiées.

La HAS a eu connaissance du recours de certains professionnels au décours de la cure de stimulation en phase aiguë, de séances d'entretien étalées sur la durée et à des fréquences variables durant la phase de consolidation, afin de prévenir le risque de rechute.

Quel est le point de vue de votre organisme sur le niveau de maturité de cette pratique thérapeutique préventive et sa place actuelle par rapport aux stratégies existantes de prévention ou de traitement curatif de la rechute (psychotropes + psychothérapie, sismothérapie, nouvelle cure de stimulation...), sachant que l'étude ACOUSTIM apportera dans l'avenir des réponses et que les recommandations internationales et françaises les plus récentes ne la préconisent pas pour le moment (Lefaucheur et al, 2020 ; Bennabi et al (AFPBN), 2019) ?

Q3

Réponse de la partie prenante :

Il semble intéressant de faire un point sur la question des séances d'entretien, même si les données ne sont pas aussi abouties que pour les cures de stimulation en phase aiguë. Mais les deux questions doivent être traitées de façon distincte pour que la réponse à chacune de ces deux questions n'impacte pas sur l'autre.

Différentes estimations du nombre de centres de stimulation magnétique sont retrouvées dans la littérature française spécialisée (40 à 100 centres). Votre organisme pourrait-il documenter le nombre de centres actuellement équipés d'un stimulateur magnétique à but thérapeutique en France dans le traitement de la dépression et des pathologies psychiatriques :

Q4

- tout type de centre confondu (établissements de santé & cabinets de ville) ?
- en cabinet de ville ?

Selon votre organisme, quel est le nombre et le type de centres en France (ou la proportion) disposant à l'heure actuelle d'un neuro-navigateur par imagerie cérébrale ? Cet équipement sera-t-il, selon votre organisme, indispensable à l'avenir pour repérer en pratique le site de stimulation attitré dans la dépression ?

Réponse de la partie prenante :

Il nous semble difficile de répondre à la question concernant le recensement exhaustif des centres utilisant la rTMS pour des applications thérapeutiques dans le domaine de la Psychiatrie. Les organismes professionnels de la Psychiatrie (qui peuvent maîtriser le recensement des praticiens indiquant le recours à la technique et donc la liste des centres où les patients peuvent être référés) sont plus à même de répondre à cette question.

Concernant la navigation, au moins la presque totalité des centres universitaires pratiquant la rTMS ont à leur disposition au moins un système de navigation. Différents centres hospitaliers généraux (publics ou privés) ont également ce type d'équipement.

Il est difficile de conclure à ce stade que l'utilisation d'un neuronavigateur est « indispensable » à la pratique du protocole HF-G dans le traitement de la dépression. En revanche, l'utilisation d'un neuronavigateur rend la réalisation de séances itératives (et leur planification) plus simple et reproductible.

Remarques générales après la relecture de la version provisoire de la note de cadrage :

Votre organisme professionnel a-t-il des commentaires à faire sur la version provisoire de la note de cadrage ci-jointe ?

Q5 Réponse de la partie prenante :

Non, cette note de cadrage semble poser les bonnes questions et adopter une bonne méthodologie pour y répondre.

Acronymes

BF-D	Protocole conventionnel de SMTr du CPFDL droit en basse fréquence
CPFDL	Cortex pré-frontal dorso-latéral
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNEDiMETS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders-version 5
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HF-G	Protocole conventionnel de SMTr du CPFDL gauche en haute fréquence
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale (échelle de dépression d'Hamilton)
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (échelle de Montgomery et Asberg)
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australie)
PRME	Programme de recherche médico-économique
SMTr	Stimulation magnétique transcrânienne répétée
STEP	Groupe d'experts français de la stimulation transcrânienne en psychiatrie
UNAFAM	Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2. Prise en charge thérapeutique et suivi. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
2. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, Gruber MJ, Al-Hamzawi A, Andrade L, et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24(3):210-26. <http://dx.doi.org/10.1017/s2045796015000189>
3. Hengartner MP. What is the threshold for a clinical minimally important drug effect? *BMJ Evid Based Med* 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111056>
4. Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemp Clin Trials* 2015;43:60-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2015.05.005>
5. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(12).
6. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):17-25.
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
8. Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie, FondaMental, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yrondi A, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants: recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale* 2017;43(4 Suppl):S1-S24. [http://dx.doi.org/10.1016/s0013-7006\(17\)30155-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0013-7006(17)30155-0)
9. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):561-75. <http://dx.doi.org/10.1177/0706743716660033>
10. French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology, FondaMental, Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):262. <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
11. Bulteau S, Laurin A, Volteau C, Dert C, Lagalice L, Schirr-Bonnans S, et al. Cost-utility analysis of curative and maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial protocol. *Trials* 2020;21(1):312. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04255-9>
12. Bulteau S, Sébille V, Fayet G, Thomas-Ollivier V, Deschamps T, Bonnin-Rivalland A, et al. Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:17. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1764-8>
13. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:221-34. <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.S198774>
14. European Network for Health Technology Assessment. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. Project ID: OTCA05. Version 4. Diemen: Eunetha; 2017. https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf
15. Agency for Healthcare Research and Quality. Definition of treatment-resistant depression in the Medicare population. Technology Assessment Program—Draft Technical Assessment. Project ID: PSYT0816. Rockville: AHRQ; 2017. <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/ta/drafts-for-review/trd-draft.pdf>
16. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75(5):477-89. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13r08815>
17. National Network of Depression Centers, American Psychiatric Association Council on Research, McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1). <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
18. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries

Stimulation magnétique transcrânienne dans la dépression pharmacorésistante de l'adulte

and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1789-858.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7)

19. Nguyen KH, Gordon LG. Cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus antidepressant therapy for treatment-resistant depression. *Value Health* 2015;18(5):597-604.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.04.004>

20. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes. A systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(2):143-52.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>

21. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44(3):151-63.

<http://dx.doi.org/10.1503/jpn.180056>

22. Bulteau S, Guirette C, Brunelin J, Poulet E, Trojak B, Richieri R, et al. Troubles de l'humeur : quand recourir à la stimulation magnétique transcrânienne ? *Presse Med* 2019;48(6):625-46.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2019.01.012>

23. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(1):11-23.

<http://dx.doi.org/10.1177/0706743716664885>

24. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin* 2011;41(5-6):221-95.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062>

25. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Paris: ANAES; 1997.

https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_FFP_Indications-et-modalites-de-lelectroconvulsivothérapie.pdf

26. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:361-5.

27. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-39.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>

28. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1196.2 – Repetitive Transcranial Magnetic

Stimulation (rTMS) for the treatment of depression. Public Summary Document. MSAC 76th meeting, 1-2 august 2019. Canberra: MSAC; 2019.

[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/90F6B54481B2F2B5CA2583CF00146FAA/\\$File/1196.2%20-%20Final%20PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/90F6B54481B2F2B5CA2583CF00146FAA/$File/1196.2%20-%20Final%20PSD.pdf)

29. Medical Services Advisory Committee. Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a treatment for major depression. Canberra: MSAC; 2013.

[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5C7DBD43A4A57C73CA25801000123BAE/\\$File/App1196-rTMS-FinalDAP.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/5C7DBD43A4A57C73CA25801000123BAE/$File/App1196-rTMS-FinalDAP.pdf)

30. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474-528.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>

31. Clinical TMS Society, Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, et al. The Clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul* 2016;9(3):336-46.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>

32. National Institute for Health and Care Excellence. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. Interventional procedures guidance [IPG542]. London: NICE; 2015.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542/resources/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression-pdf-1899871923433669>

33. College voor zorgverzekeringen. Background report on assessing established medical science and medical practice in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression. Diemen: Zorg Instituut Nederland; 2011.

[https://english.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl-eng/documents/reports/2011/06/24/background-report-on-assessing-established-medical-science-and-medical-practice-in-repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rTMS-in-depression/Background+report+on+assessing+established+medical+science+and+medical+practice+in+repetitive+transcranial+magnetic+stimulation+\(rTMS\)+in+depression.pdf](https://english.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl-eng/documents/reports/2011/06/24/background-report-on-assessing-established-medical-science-and-medical-practice-in-repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rTMS-in-depression/Background+report+on+assessing+established+medical+science+and+medical+practice+in+repetitive+transcranial+magnetic+stimulation+(rTMS)+in+depression.pdf)

34. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry* 2015;16(2):76-95.

<http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2014.1001786>

35. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CH, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;364:l1079.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1079>

Stimulation magnétique transcrânienne dans la dépression pharmacorésistante de l'adulte

36. Baeken C, Brem AK, Arns M, Brunoni AR, Filipčić I, Ganho-Ávila A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders: current knowledge and future directions. *Curr Opin Psychiatry* 2019;32(5):409-15.
<http://dx.doi.org/10.1097/yco.0000000000000533>
37. Chantebel R, Chesneau A, Tavernier E, El-Hage W, Caille A. Completeness of descriptions of repetitive transcranial magnetic stimulation intervention. A systematic review of randomized controlled trials of rTMS in depression. *J ECT* 2019;35(1):7-13.
<http://dx.doi.org/10.1097/yct.0000000000000546>
38. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10131):1683-92.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30295-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30295-2)
39. International Consortium for Health Outcomes Measurement, Obbarius A, van Maasackers L, Baer L, Clark DM, Crocker AG, et al. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res* 2017;26(12):3211-25.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-017-1659-5>
40. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Lam RW, Parikh SV, Michalak EE, Dewa CS, Kennedy SH. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2015;27(2):142-9.
41. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Leux C, et al. Traitement de la dépression par stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) : quelles pistes pour le remboursement d'une activité de pointe en psychiatrie ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(3):241-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.01.114>
42. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Tricot R, et al. Coût de production hospitalier de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans le traitement de la dépression. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;63(4):268-74.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2015.04.015>
43. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. Decision Support Document No. 107. Vienna: LBI-HTA; 2017.
http://eprints.aihta.at/1130/1/DSD_107.pdf
44. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(5).
45. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* 2014;14:342.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-014-0342-4>
46. Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12(1):119-28.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.001>
47. Parmelli E, Amato L, Oxman AD, Alonso-Coello P, Brunetti M, Moberg J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) framework for coverage decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 2017;33(2):176-82.
<http://dx.doi.org/10.1017/s0266462317000447>
48. European Network for Health Technology Assessment. The HTA Core Model® for rapid relative effectiveness assessments. Final version 4.2. november 2015. Diemen: Eunetha; 2015.
https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2-3.pdf
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>