



NEUROSTIMULATION ET EDC EN CLINIQUE QUOTIDIENNE

23 Mars 2018

Dr A. Yrondi



LIEN D'INTÉRÊT CONCERNANT LA NEUROSTIMULATION

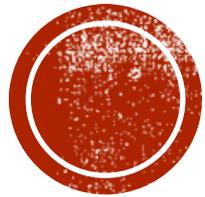
- *Aucun*



PLAN

- ECT
- rTMS
- VNS

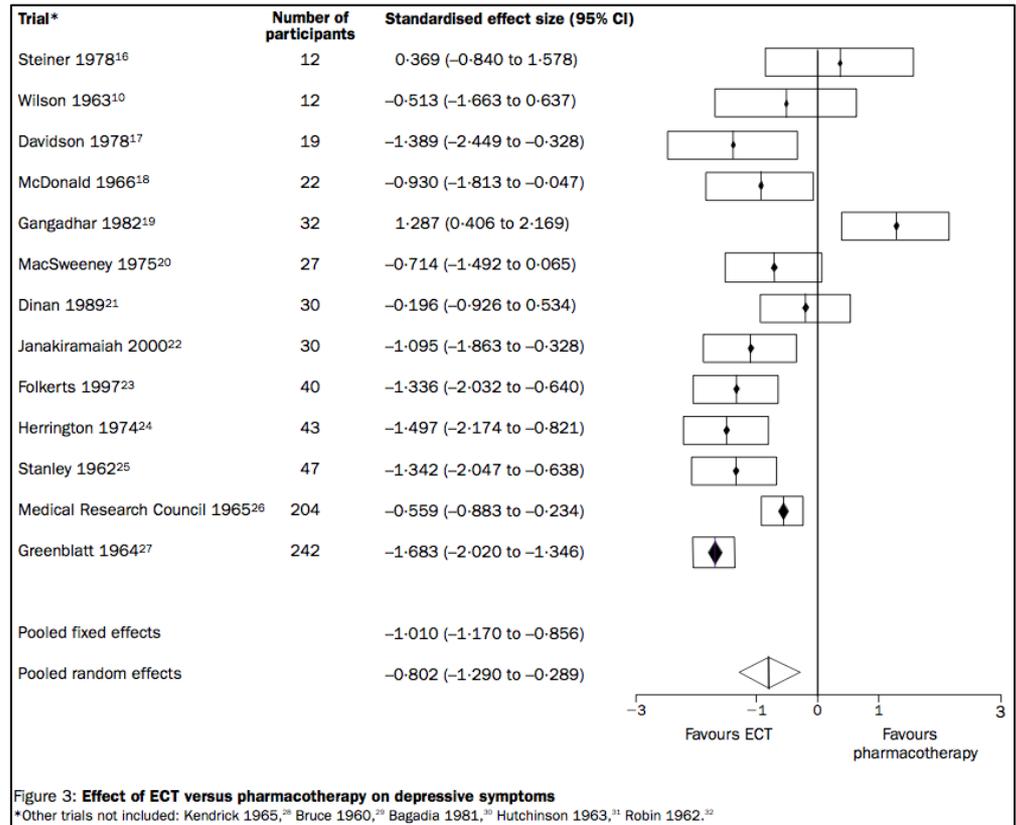




ELECTROCONVULSIVO THERAPIE



EFFICACITÉ DE L'ECT



Méta-analyse de 13 études, 892 patients²:

Chances de réponse avec l'ECT:

- **X 4 / Pharmacothérapie** (OR 3,72 ; 95% IC, 2,60 – 5,32)
- X 3 / Imipraminique (OR 2,99 ; 95% IC, 1,91 – 4,71)
- X 6 / IMAO (OR 6,13 ; 95% IC, 3,82 – 9,83)



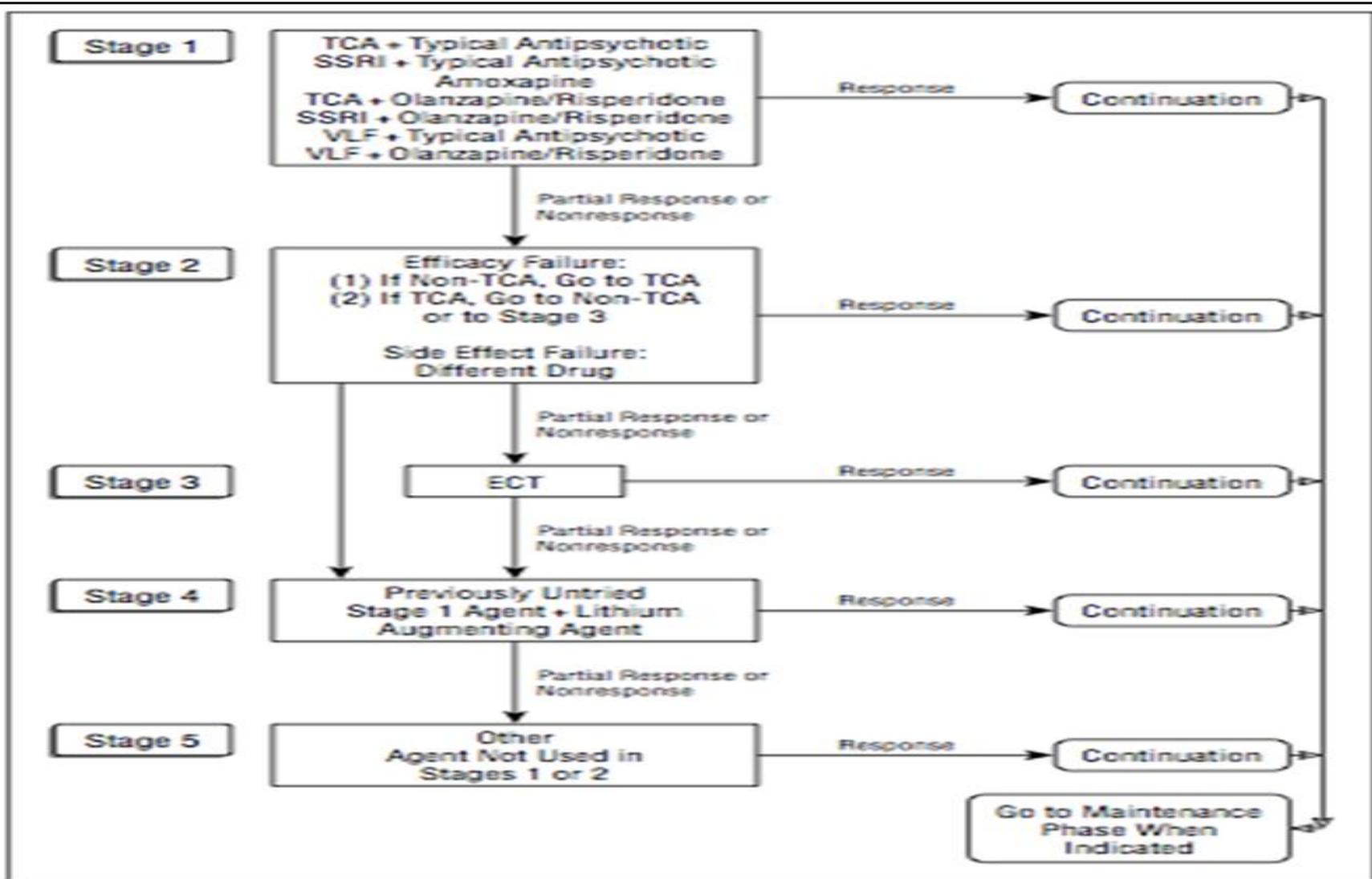


Figure 2. Strategies for the treatment of psychotic major depressive disorder. ECT indicates electroconvulsive therapy; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; VLF, venlafaxine. This figure is published with permission from the Texas Department of Mental Health and Mental Retardation and is part of a state-funded project.

PRATIQUE DE L'ECT EN FRANCE

Recherche Pubmed:

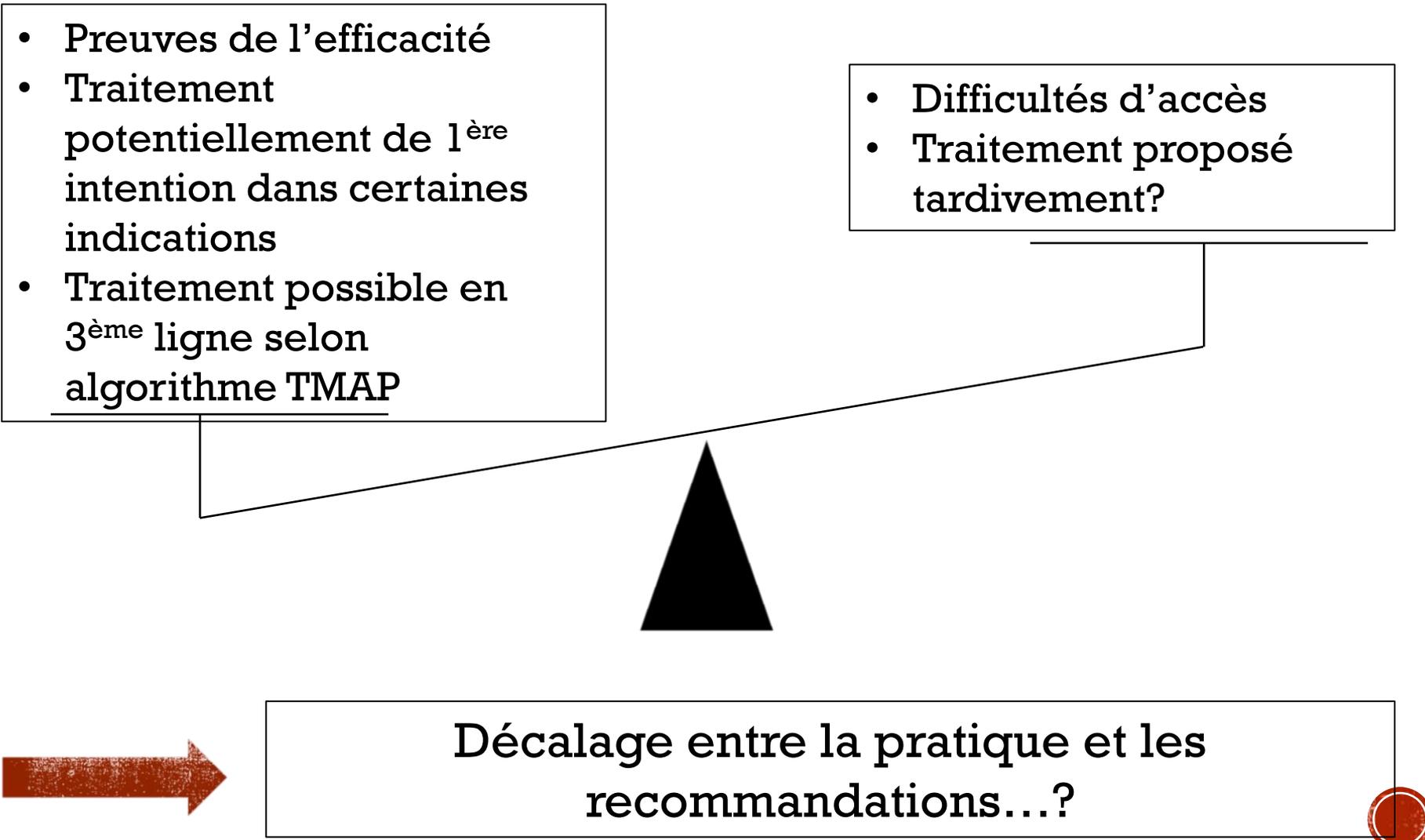
- 2 articles dans revues françaises:
 - une sur la pratique de l'anesthésie en ECT¹
 - une enquête à partir d'un questionnaire auprès de 815 services hospitaliers publics entre nov. 1996 et nov. 1997²
- **Aucun travail étudiant la place de l'ECT en France par rapport aux recommandations de traitement de la dépression...**



HYPOTHÈSE

- Preuves de l'efficacité
- Traitement potentiellement de 1^{ère} intention dans certaines indications
- Traitement possible en 3^{ème} ligne selon algorithme TMAP

- Difficultés d'accès
- Traitement proposé tardivement?



Décalage entre la pratique et les recommandations...?



**Étude comparative de la pratique de
l'électroconvulsivothérapie dans le traitement de la
dépression en France par rapport aux recommandations
internationales.**

Résultats préliminaires.

MÉTHODE

- **Hypothèse**

Décalage entre la pratique de l'ECT dans la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé et les recommandations de traitement de la dépression.

- **Objectifs**

- *Mesurer le délai avant ECT dans l'épisode dépressif caractérisé et le comparer au délai recommandé par les sociétés savantes.*
- *Mesurer le nombre de lignes de traitements avant ECT et étudier les corrélations entre le délai avant ECT et les caractéristiques de l'épisode.*

- **Méthode**

Étude rétrospective, observationnelle et multicentrique

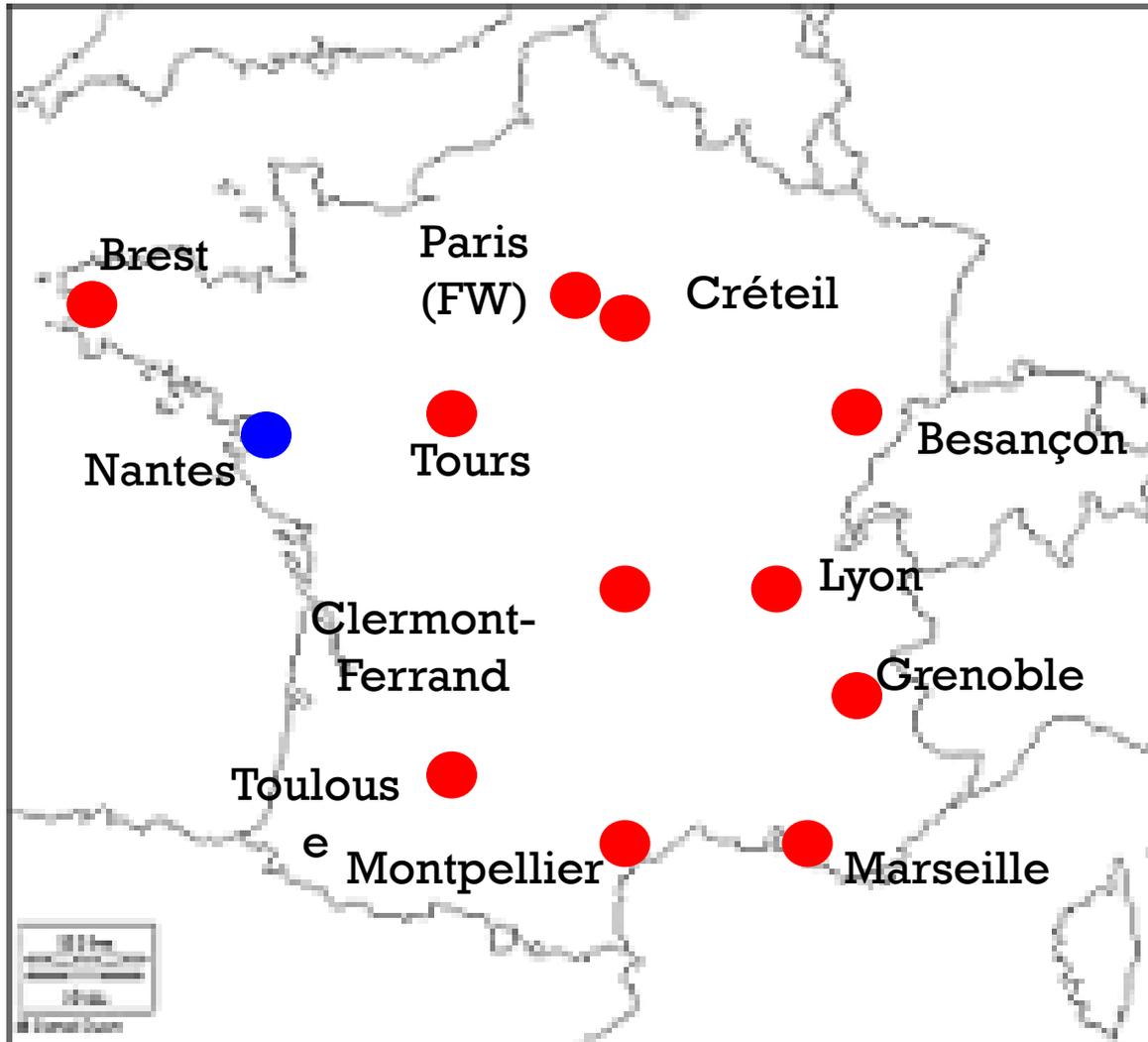


DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

- Analyse anonymisée et exhaustive des dossiers de patients traités par ECT pour dépression entre le **1^{er} janvier 2009** et le **1^{er} janvier 2014** à partir de 12 centres hospitalo-universitaires français
- Recueil de la durée avant ECT, du nombre de lignes de traitements, des diagnostics psychiatriques, des comorbidités et des caractéristiques cliniques de l'épisode.
- Critères d'inclusion :
 - Personnes âgées de plus de 18 ans,
 - Souffrant d'un **épisode dépressif majeur** selon les critères du DSM-IV-TR,
 - Et traités par ECT, en traitement d'attaque, pendant la période du 1^{er} janvier 2009 au 1^{er} Janvier 2014.
- Critères de non-inclusion :
 - Personnes mineures,
 - Diagnostic de schizophrénie, trouble du spectre autistique,
 - Patients traités par ECT d'entretien, n'ayant pas eu de traitement d'attaque pendant la période du 1^{er} janvier 2009 au 1^{er} janvier 2014.



12 centres hospitalo-universitaires



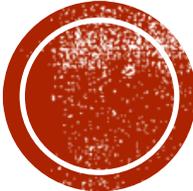
 Saisie terminée

 Saisie en cours



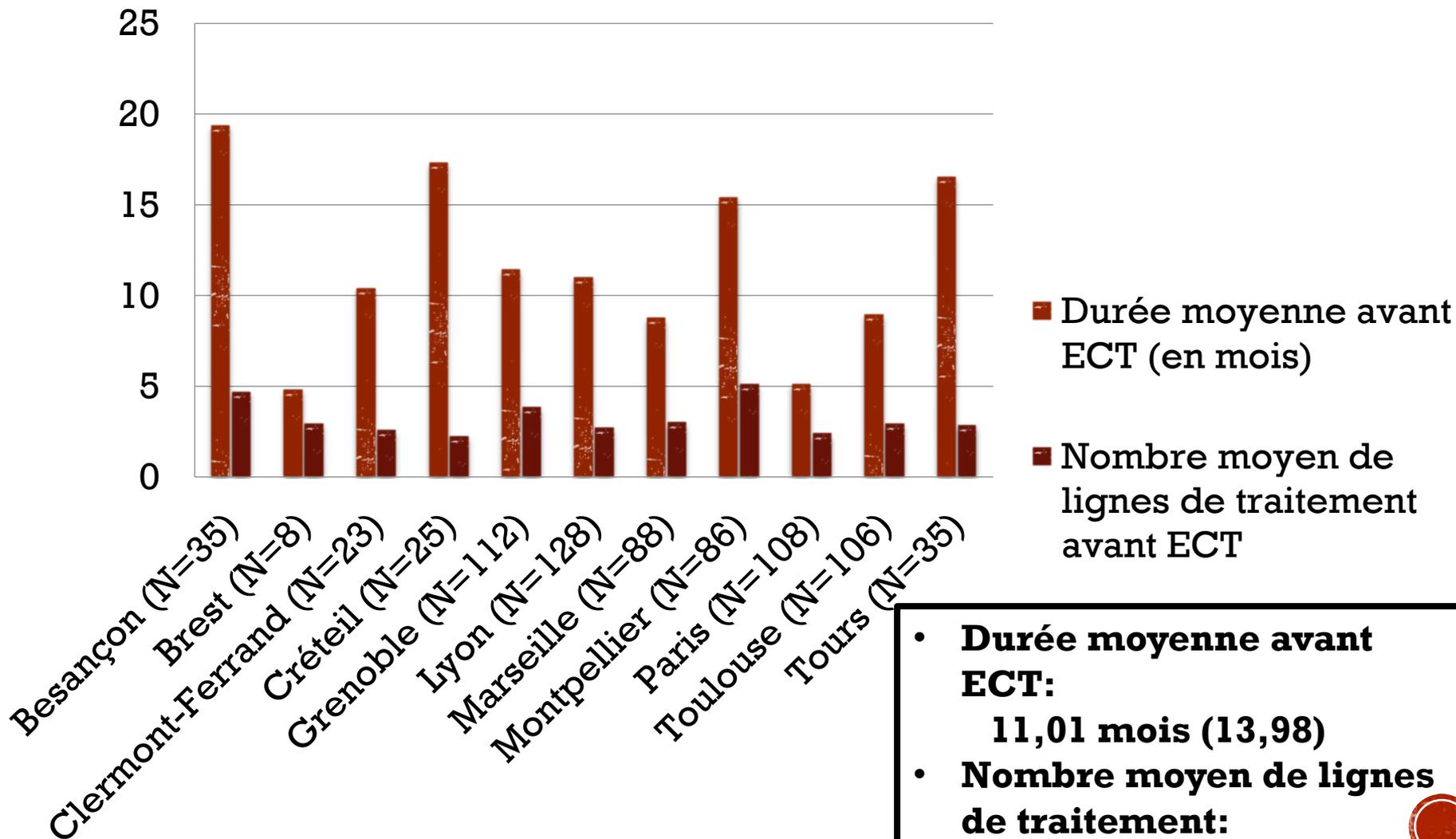
Ville	Nombre de dossiers	Etat de la saisie
Besançon	35	✓
Brest	8	✓
Clermont-Ferrand	23	✓
Créteil	25	✓
Grenoble	116	✓
Lyon	128	✓
Marseille	88	✓
Montpellier	86	✓
Nantes	100	<i>En cours</i>
Paris (FW)	110	✓
Toulouse	105	✓
Tours	35	✓
Total	860	





RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES
*À partir des 11 premiers
centres*

PRINCIPAUX RÉSULTATS EN FONCTION DES CENTRES PARTICIPANT



- **Durée moyenne avant ECT:**
11,01 mois (13,98)
- **Nombre moyen de lignes de traitement:**
3,43 (2,33)



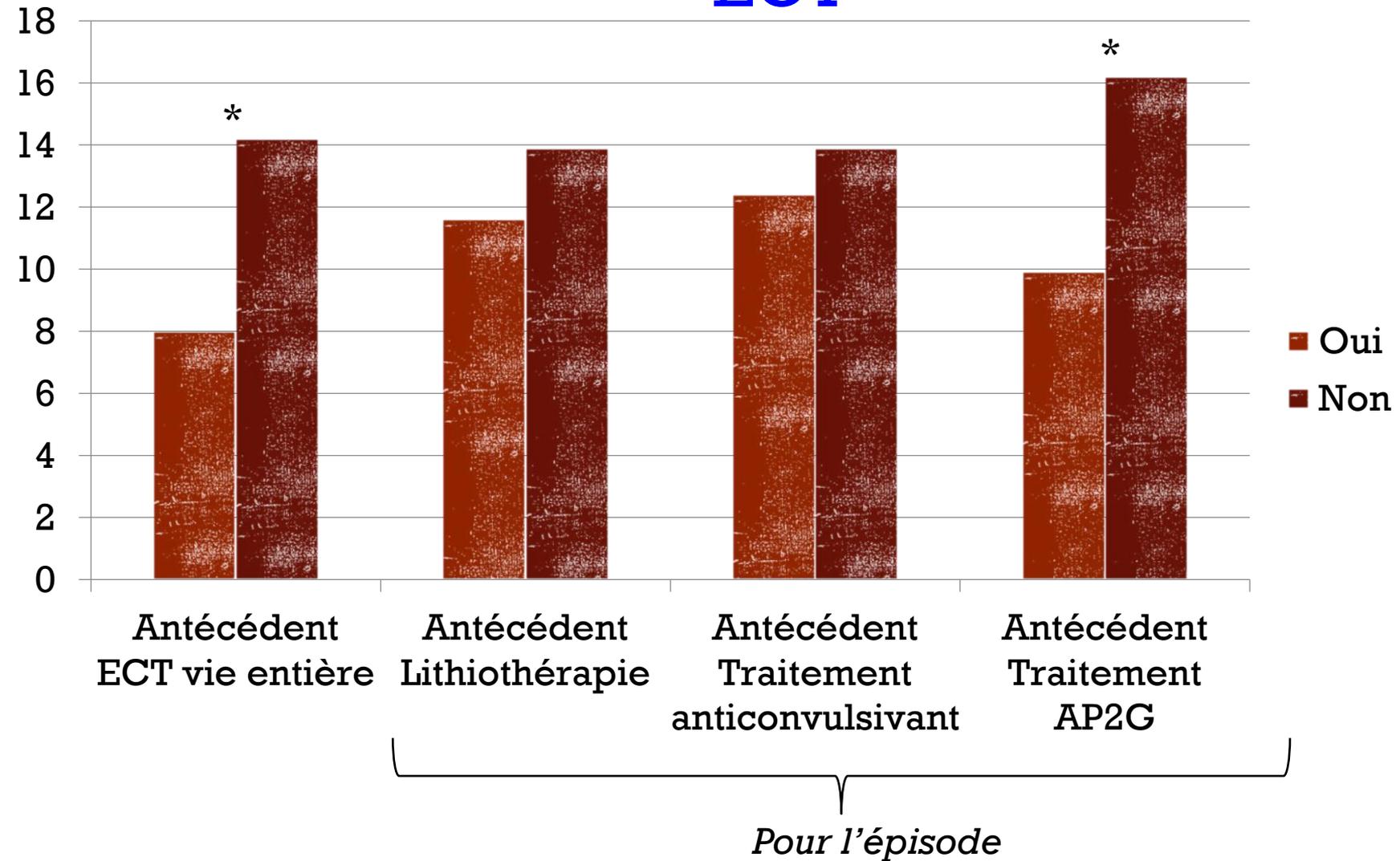
RÉPARTITION DES DIAGNOSTICS

Diagnostic	N	%	Durée moyenne de l'épisode (en mois)	P	Nombre moyen de lignes de traitement	P
Diagnostic vie entière (N=749)						
• Trouble dépressif isolé	112	14,95	16,45 (16,70)	<0,001	3,44 (2,21)	<0,04
• Trouble dépressif récurrent	346	46,19	11,44 (14,78)		3,71 (2,63)	
• Trouble bipolaire	291	38,85	8,51 (11,05)		3,08 (1,92)	
Caractéristiques de l'épisode (N=751)						
• Caractéristiques psychotiques	278	39,77	8,76 (10,67)	<0,03	3,25 (2,29)	<0,05
• Caractéristiques catatoniques	53	7,06	6,70 (8,64)	<0,01	3,02 (1,82)	
• Idées suicidaires	326	44,41	13,26 (16,39)	<0,001	3,87 (2,28)	<0,001

- **Le délai moyen avant ECT est significativement plus court en cas:**
 - **De trouble récurrent de l'humeur (p<0,001),**
 - **De caractéristiques psychotiques (p<0,03),**
 - **De caractéristiques catatoniques (p<0,01).**
- **La présence d'idées suicidaires est associée à un délai significativement plus long avant ECT (p<0,001).**



Antécédents thérapeutiques et Délai avant ECT



Durée moyenne avant ECT en fonction des antécédents thérapeutiques. (* : $p < 0,001$).

DÉLAI MOYEN AVANT ECT ET RECOMMANDATIONS / ALGORITHMES

Pratique conforme aux recommandations

- Caractère récurrent de la pathologie
- Caractéristiques catatoniques
- Caractéristiques psychotiques
- Antécédent de réponse à l'ECT
- Comorbidités non psychiatriques +/-



Diminution significative du délai avant ECT

Pratique non-conforme aux recommandations

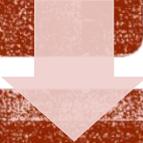
- Délai moyen de 11,01 mois, 16,45 mois en cas de trouble isolé
- En cas d'idées suicidaires, délai moyen avant ECT de 13,26 mois



Délai avant ECT > Délai recommandé



1. L'ECT présente un niveau de preuve d'efficacité inégalé dans la dépression.



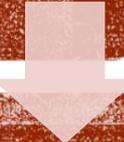
2. L'ECT se positionne +/- tardivement dans les recommandations et algorithmes de traitement de la dépression.



3. Les résultats préliminaires de la pratique de l'ECT en France témoignent d'un délai moyen avant ECT 4 fois plus long que le délai maximal recommandé.



4. Les traitements pharmacologiques ne permettent d'obtenir en moyenne que 13% de rémission après la 3^{ème} ligne.



5. **Nécessité de réfléchir à l'organisation des séquences thérapeutiques dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé...**

LIMITES

- Caractère rétrospectif de l'étude
- Pas de repérage diachronique de l'évolution clinique du trouble en fonction de l'accès à l'ECT
- Recueil exhaustif des traitements difficile...



PERSPECTIVES

- Recueil exhaustif des pratiques: « carte de France de l'ECT »
 - Uniformisation des pratiques
 - Travail prospectif...
-
- Communiquer sur l'ECT
 - Et... Faciliter son accessibilité...



PERSPECTIVES

- Facteurs cliniques prédictifs de réponse permettant de proposer très rapidement des ECT.



PERSPECTIVES: FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2018)
212, 71–80. doi: 10.1192/bjp.2017.28

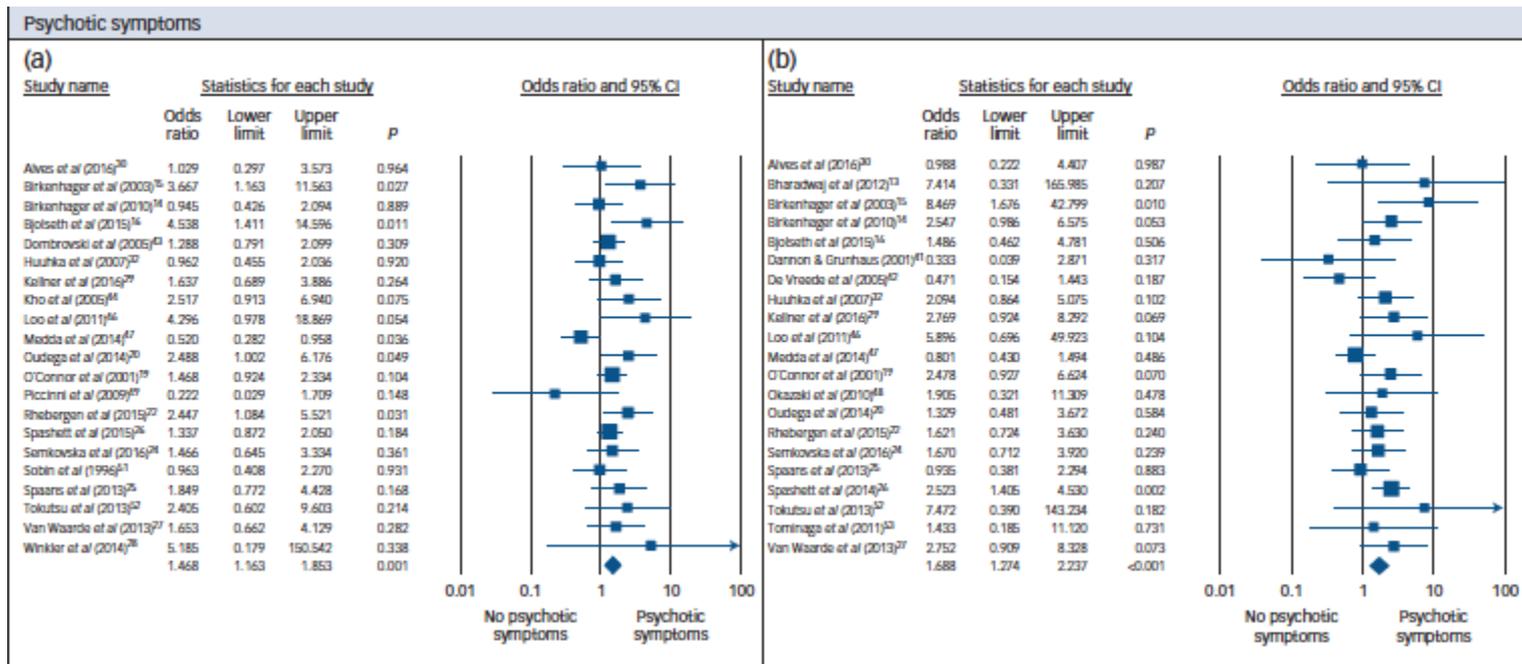
Review article

Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis

Linda van Diermen, Seline van den Aamele, Astrid M. Kamperman, Bernard C.G. Sabbe, Tom Vermeulen, Didier Schrijvers and Tom K. Birkenhäger



PERSPECTIVES: FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES



PERSPECTIVES: FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES

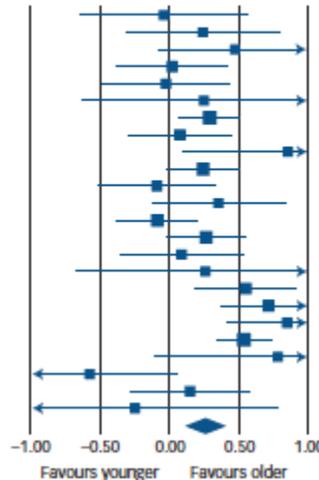
Age

(c)

Study name Statistics for each study

Study name	Std diff in means	Lower limit	Upper limit	P
Alves et al (2016) ²⁰	-0.038	-0.644	0.568	0.901
Bauer (2009) ¹²	0.242	-0.314	0.798	0.393
Birkenhager et al (2003) ¹⁵	0.475	-0.077	1.026	0.091
Birkenhager et al (2010) ¹⁴	0.021	-0.374	0.416	0.916
Bjorseth et al (2015) ¹⁶	-0.024	-0.485	0.437	0.920
Bumb et al (2015) ¹⁷	0.250	-0.635	1.134	0.580
Dombrowski et al (2006) ⁴⁰	0.292	0.073	0.511	0.009
Huuhka et al (2007) ²²	0.078	-0.293	0.448	0.681
Joshi et al (2015) ¹⁸	0.854	0.093	1.615	0.028
Kellner et al (2016) ²⁹	0.245	-0.017	0.506	0.066
Lin et al (2015) ⁴⁵	-0.087	-0.507	0.332	0.683
Loo et al (2011) ⁴⁶	0.354	-0.121	0.829	0.144
Medda et al (2014) ⁴⁷	-0.087	-0.372	0.199	0.552
O'Connor et al (2001) ¹⁹	0.266	-0.024	0.556	0.073
Outega et al (2014) ²⁰	0.089	-0.347	0.526	0.688
Piccolini et al (2009) ⁴⁸	0.259	-0.675	1.192	0.587
Rhebergen et al (2015) ²⁷	0.552	0.186	0.917	0.003
Semkowska et al (2016) ²⁸	0.715	0.369	1.061	0.000
Spaans et al (2013) ²⁵	0.850	0.407	1.293	0.000
Spashett et al (2014) ²⁶	0.539	0.341	0.736	0.000
Schoeyen et al (2015) ²³	0.780	-0.107	1.668	0.085
Tokutsu et al (2013) ³²	-0.571	-1.191	0.048	0.071
Van Waas et al (2013) ²⁷	0.150	-0.278	0.578	0.493
Winkler et al (2014) ²⁸	-0.247	-1.283	0.790	0.641
	0.258	0.132	0.383	<0.001

Std diff in means and 95% CI

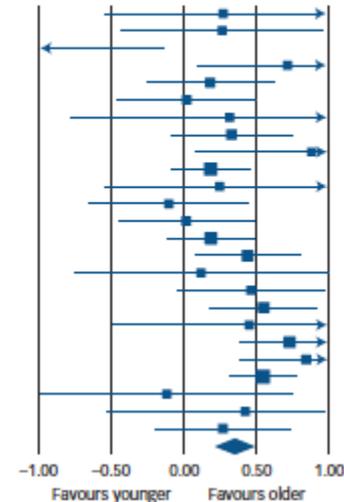


(d)

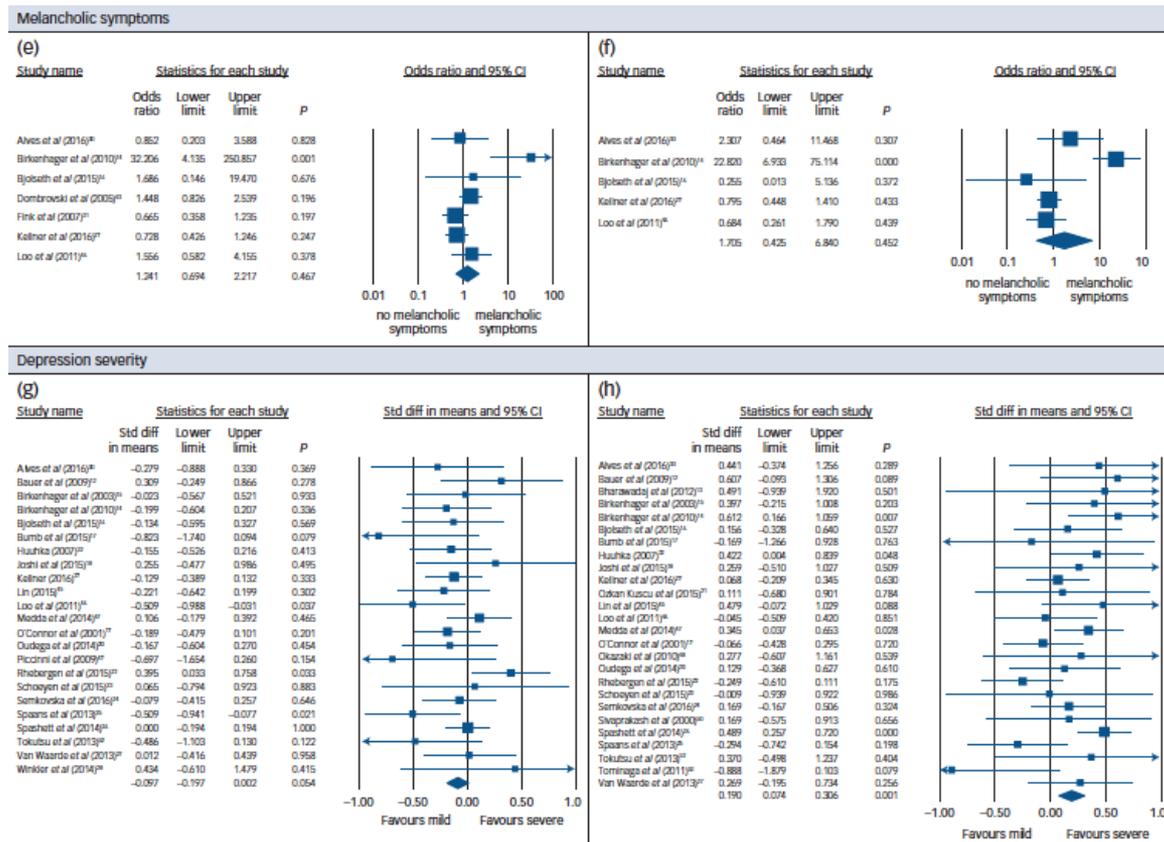
Study name Statistics for each study

Study name	Std diff in means	Lower limit	Upper limit	P
Alves et al (2016) ²⁰	0.272	-0.540	1.084	0.511
Bauer et al (2009) ¹²	0.265	-0.427	0.956	0.453
Bharadwaj et al (2012) ¹³	-1.601	-3.072	-0.130	0.033
Birkenhager et al (2003) ¹⁵	0.714	0.093	1.336	0.024
Birkenhager et al (2010) ¹⁴	0.181	-0.257	0.620	0.417
Bjorseth et al (2015) ¹⁶	0.020	-0.463	0.504	0.934
Bumb et al (2015) ¹⁷	0.315	-0.785	1.415	0.574
Huuhka et al (2007) ²²	0.330	-0.086	0.745	0.120
Joshi et al (2015) ¹⁸	0.881	0.083	1.680	0.031
Kellner et al (2016) ²⁹	0.185	-0.093	0.462	0.192
Orkan Kusu et al (2015) ²¹	0.247	-0.544	1.038	0.540
Lin et al (2015) ⁴⁵	-0.104	-0.651	0.443	0.710
Loo et al (2011) ⁴⁶	0.018	-0.447	0.482	0.941
Medda et al (2014) ⁴⁷	0.187	-0.120	0.494	0.232
O'Connor et al (2001) ¹⁹	0.440	0.077	0.803	0.017
Okazaki et al (2010) ⁴⁸	0.119	-0.762	0.999	0.792
Outega et al (2014) ²⁰	0.464	-0.038	0.966	0.070
Rhebergen et al (2015) ²⁷	0.552	0.186	0.917	0.003
Schoeyen et al (2015) ²³	0.452	-0.488	1.392	0.346
Semkowska et al (2016) ²⁸	0.729	0.382	1.075	0.000
Spaans et al (2013) ²⁵	0.845	0.382	1.308	0.000
Spashett et al (2014) ²⁶	0.546	0.314	0.778	0.000
Tokutsu et al (2013) ³²	-0.118	-0.982	0.747	0.790
Tominaga et al (2011) ³³	0.425	-0.533	1.383	0.384
VanWaas et al (2014) ²⁷	0.269	-0.195	0.733	0.256
	0.348	0.229	0.467	<0.001

Std diff in means and 95% CI



PERSPECTIVES: FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES



LE RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR

- Etude de la prédiction de la réponse à l'ECT par l'évaluation du ralentissement psychomoteur par l'échelle CORE
- 101 sujets traités par ECT, âge moyen de 67,2 ans
- HRSD moyen 28,8 (SD8,3), GAF moyen 36,2 (SD15,1), CORE moyen 24,8 (SD10,1)

	Taille d'effet (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001)	
	HRSD	GAF
CORE		
Score total	0.42***	-0.38***
Sous-score ralentissement	0.33**	-0.30**
Sous-score Agitation	0.23*	-0.24*
Sous-score Non-interactivité	0.40***	-0.33**
Symptômes psychotiques	0.44***	-0.34**
Durée de l'épisode dépressif	-0.17	0.18
Nombre d'épisodes antérieurs	0.10	0.05

LES SYMPTÔMES CATATONIQUES

- Revue de littérature, 9 études, 290 patients.
- Taux de réponse varient entre 80 et 100%, y compris pour les formes résistantes aux benzodiazépines.
- Traitement de seconde ligne après échec des benzodiazépines.
- Traitement à envisager en première ligne en cas de catatonie maligne, syndrome malin aux neuroleptiques, et en cas de symptômes maniaques et/ou psychotiques.

Facteur Prédicatif de bonne réponse

- Formes aiguës, sévères, psychotiques
- Association à un trouble de l'humeur

Déficit GABA-ergique orbitofrontal

Facteur Prédicatif de mauvaise réponse

- Syndrome extrapyramidal
- Pathologie neurologique concomitante

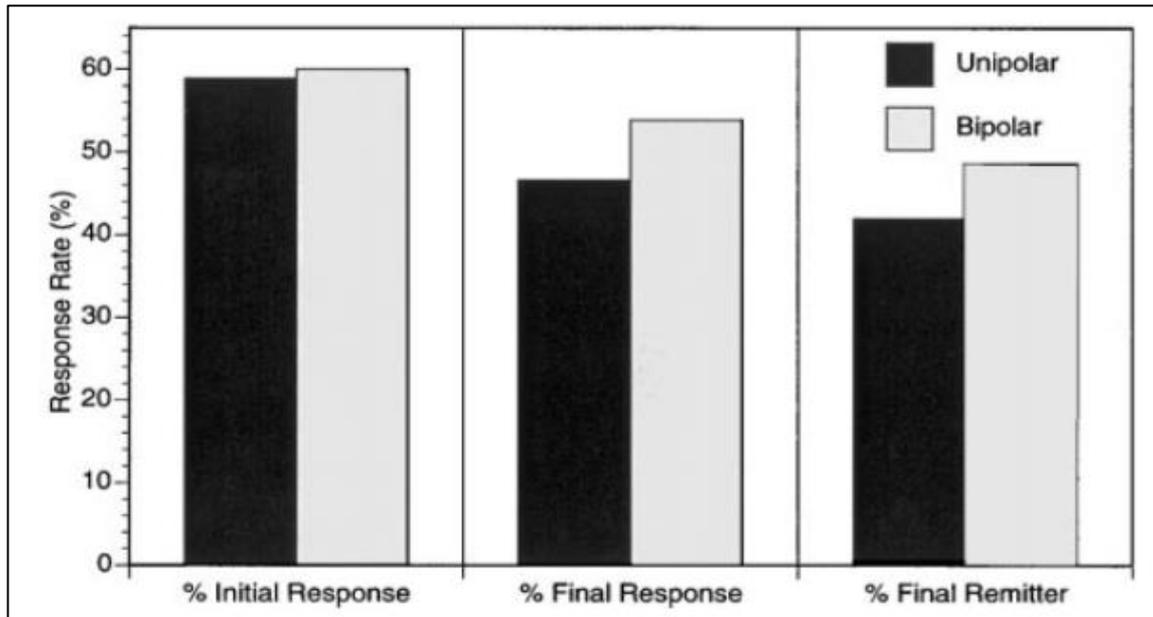
Déficit dopaminergique sous-cortical

LA RAPIDITÉ DE LA RÉPONSE

- Corrélation entre la rapidité de la réponse et la probabilité de rémission à la fin du traitement:
 - => Une réponse rapide est associée à une meilleure chance de rémission.
- Corrélation entre la rapidité de la réponse et l'énergie de stimulation délivrée:
 - => Les énergies de stimulation élevées permettent une réponse plus rapide.



DÉPRESSION UNIPOLAIRE VERSUS BIPOLAIRE



- Pas de différence concernant la réponse entre UP et BP
- Réponse significativement plus rapide dans les formes BP (quels que soient les paramètres de stimulation utilisés, ou le nombre d'épisodes antérieurs).

Daly et al. Bipolar Disorders 2001

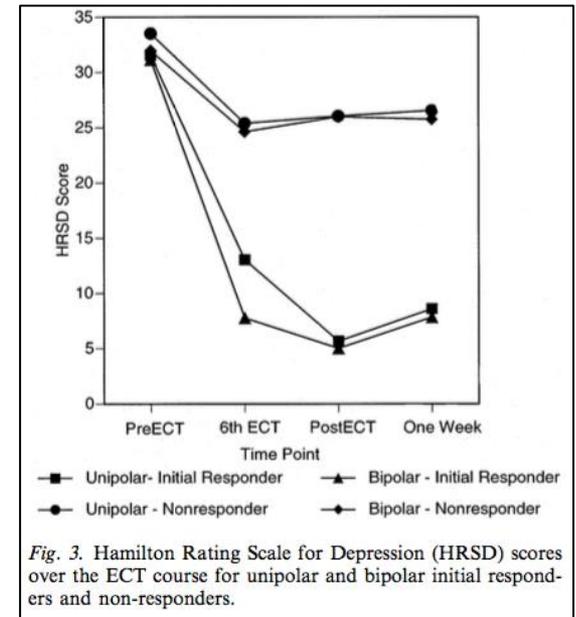


Fig. 3. Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) scores over the ECT course for unipolar and bipolar initial responders and non-responders.

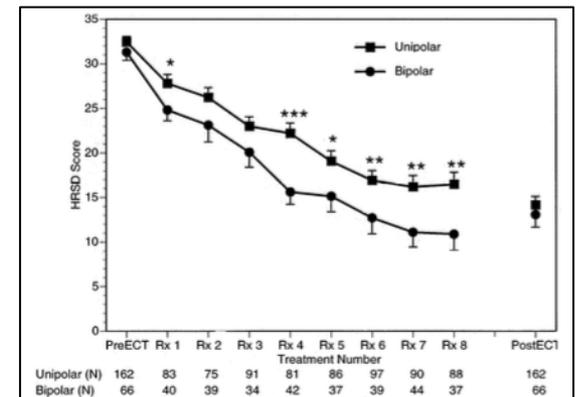
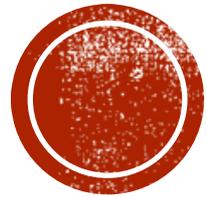


Fig. 4. Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) scores at individual treatments for bipolar and unipolar patients (*p < 0.1; **p < 0.05; ***p < 0.01 for group difference by t-test at each time point).



STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANS CRÂNIENNE RÉPÉTÉE

FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES

- les facteurs cliniques en faveur d'une réponse thérapeutique à la rTMS sont :
 - âge jeune (un effet plus marqué et prolongé);
 - un ralentissement psychomoteur marqué et des sp. généraux ;
 - l'absence de symptômes psychotiques
 - une durée courte (effet meilleur si épisode inférieur à 2 ans)
 - une intensité moyenne de l'épisode dépressif en cours;



FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES

- un degré moindre de résistance (meilleur effet en cas d'échec d'un seul traitement préalable) et de récurrence ;
- l'existence d'une réponse antérieure à la TMS
- des traitements pharmacologiques en cours (ADD-ON);
- l'absence de lésion cortico-sous-corticales;
- une intensité supérieure à 90 % du seuil moteur ; et
- un nombre de stimulations par session supérieur à 1000

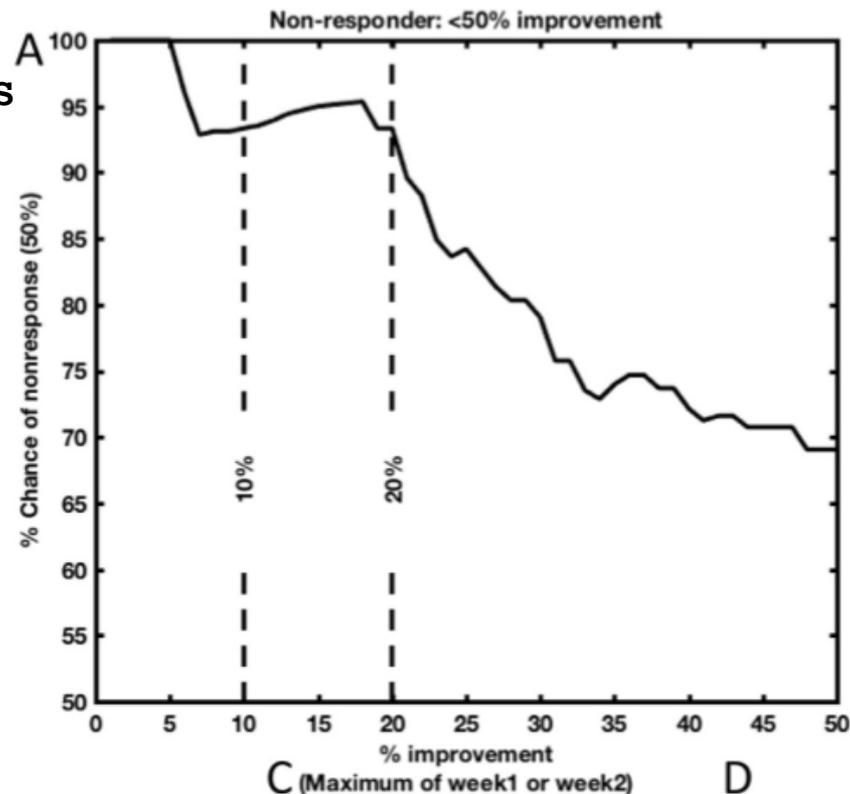


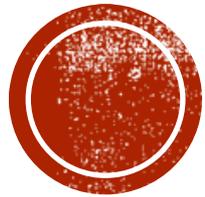


Early symptom improvement at 10 sessions as a predictor of rTMS treatment outcome in major depression

Kfir Feffer ^{a, b, c}, Hyewon Helen Lee ^b, Farrokh Mansouri ^d, Peter Giacobbe ^{a, b}, Fidel Vila-Rodriguez ^e, Sidney H. Kennedy ^{b, f, g}, Zafiris J. Daskalakis ^{b, g, h}, Daniel M. Blumberger ^{b, g, h}, Jonathan Downar ^{a, b, g, i, *}

Cohorte de 185 patients
(156 Unipolaires)

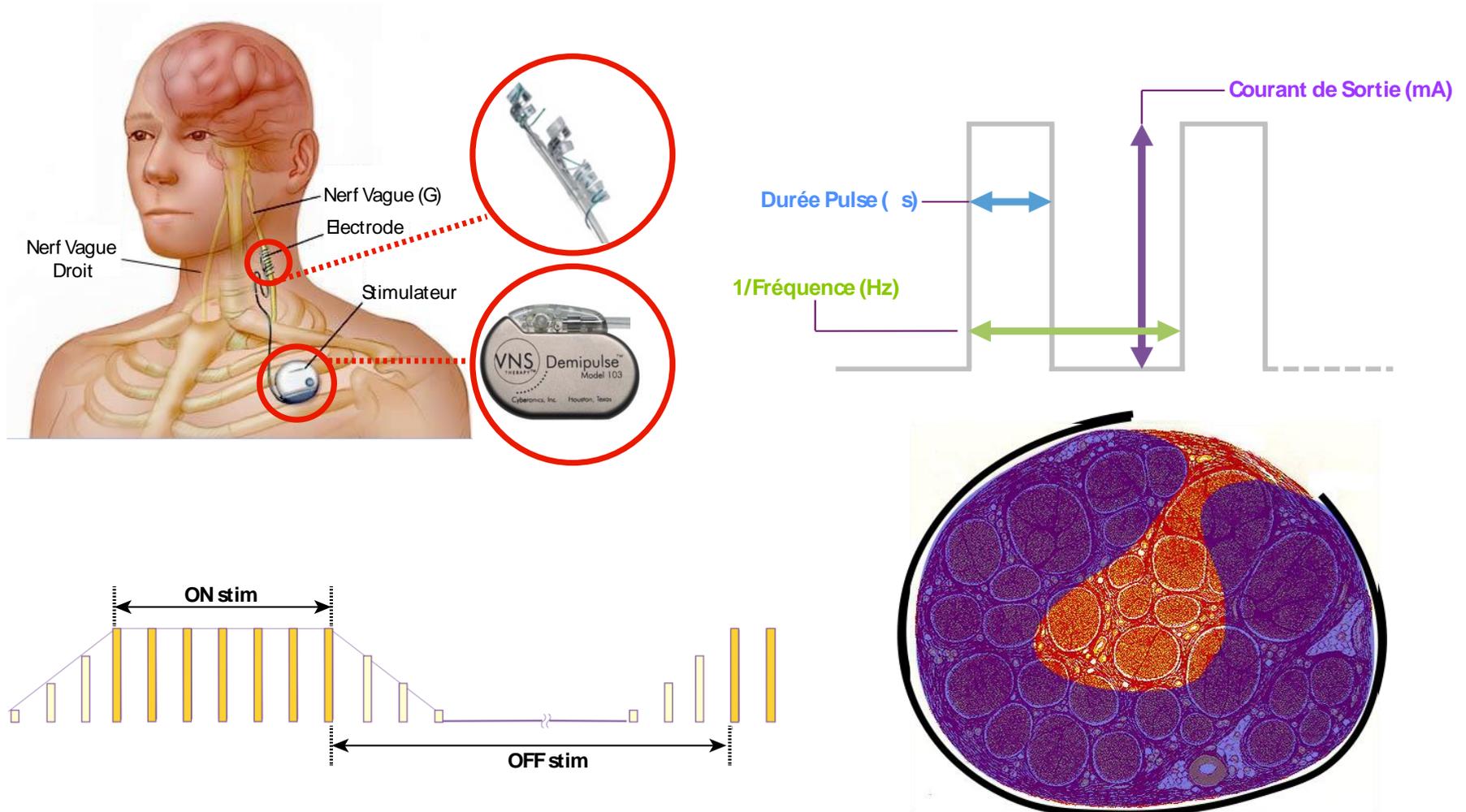




STIMULATION DU NERF VAGUE



STIMULATION DU NERF VAGUE ET DÉPRESSION: INTRODUCTION



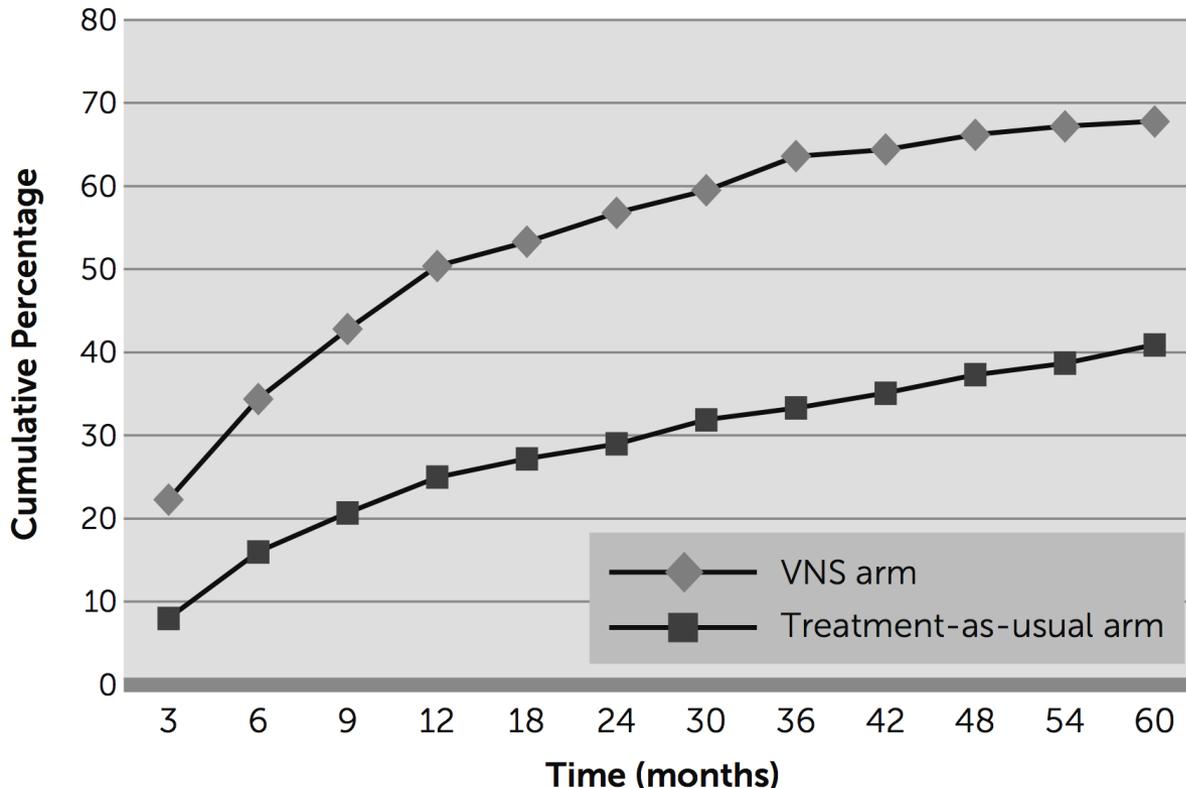
Observation initiale (Elger G. et al, *Epilep Res*, 2000) => **Amélioration de l'humeur dans épilepsie**

2016: > 50.000 VNS Epilepsie / 4000 VNS Dépression / 1000 suivis dans essais cliniques



Effacité VNS:

Réponse – VNS+TAU vs TAU – 5 ans



Taux de 1ère réponse @ 5ans:

- VNS+TAU: 67.8%
- TAU : 40.9%
- P<.001

Taux de 1ère Rémission @ 5ans:

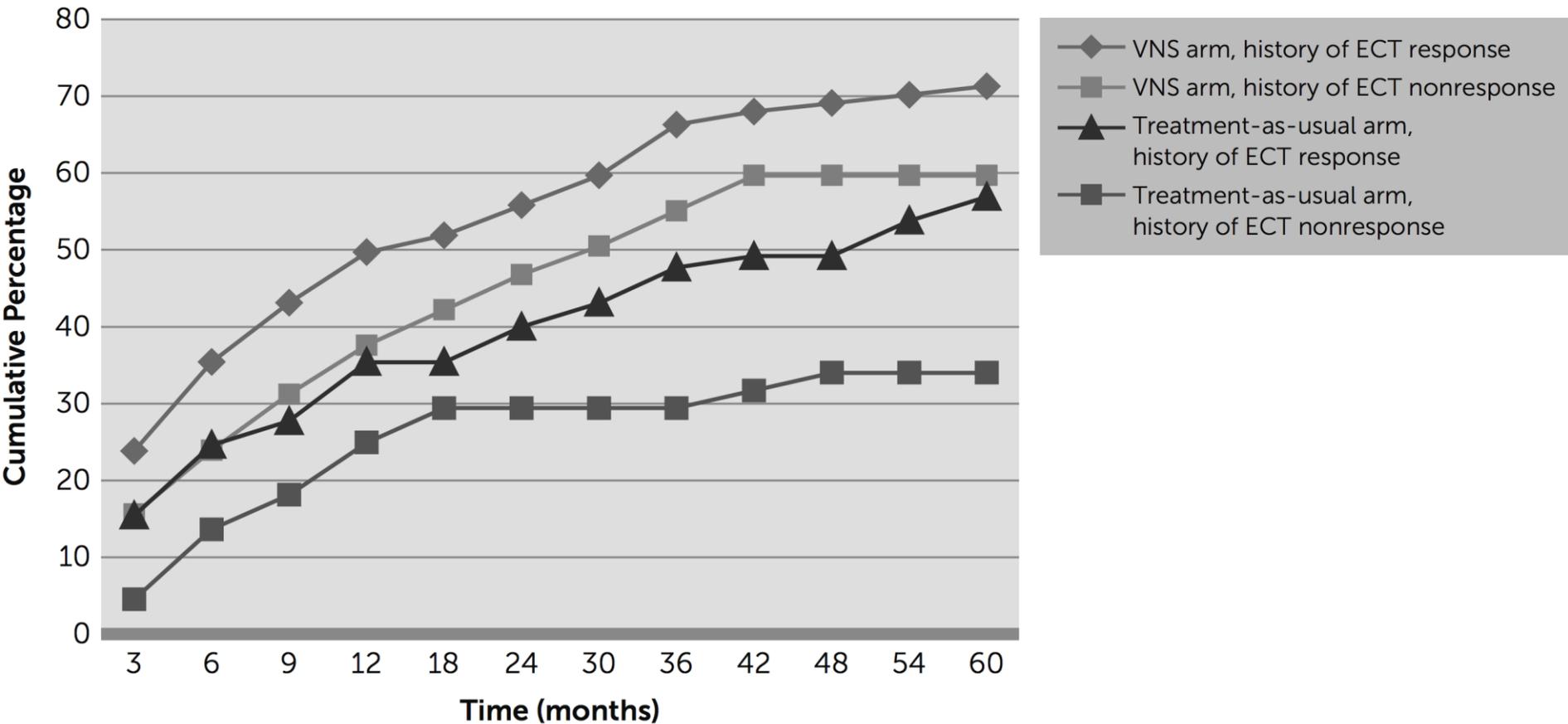
- VNS+TAU: 43.3%
- TAU : 25.6%
- P<.001

Durée de rémission :

- VNS+TAU: 40m
- TAU: 19m
- P=0.0065



Effacité VNS: *Résistance ECT – VNS+TAU vs TAU – 5 ans*



VNS ET DÉPRESSION RÉSISTANTE: EFFETS 2ND

Adverse events: most frequently reported adverse events and serious adverse events.

Most frequently reported adverse events

Body system Adverse events	Effect size		
	Short term: ≤ 12 w ^a	Medium term: > 12, < 48 w ^a	Long term: 48 w ^a
<i>Body as a whole</i>			
Incision site pain	19.3 (4.5 to 41.3)	No data	No data
Headache	11.9 (4.3 to 28.7)	3.9 (2.1 to 6.8)	3.7 (2.0 to 6.8)
Pain	15.8 (6.8 to 32.3)	6.9 (4.4 to 10.6)	6.2 ^b
Chest pain	10.8 (4.2 to 24.9)	No data	No data
Neck pain	15.5 (12.2 to 19.5)	9.6 (6.3 to 14.5)	13.1 (9.5 to 17.7)
Infection	5.6 (2.4 to 12.8)	No data	No data
<i>Respiratory System</i>			
Voice Alteration	67.3 (50.7 to 80.5)	19.4 (0.6 to 90.8) ^d	22.9 (6.7 to 55.2) ^d
Pharyngitis	11.6 (5.8 to 21.8)	3.9 (2.2 to 6.9)	5.2 (3.1 to 8.6)
Dyspnea	15.2 (11.9 to 19.1)	12.7 (7.0 to 22.1)	15.0 (11.1 to 20.0)
Coughing	23.4 (15.6 to 33.6)	10.6 (4.6 to 22.7)	6.0 (3.7 to 9.5)
<i>Digestive System</i>			
Dysphagia	13.2 (10.2 to 17.0)	8.4 ^b	4.1 (2.3 to 7.3)
Dyspepsia	7.1 (2.8 to 16.8)	3.3 ^b	3.3 ^b
Nausea	5.9 (3.8 to 9.0)	2.5 (1.2 to 5.1)	2.3 (1.0 to 5.0)
<i>Nervous System</i>			
Dizziness	7.0 (3.2 to 14.8)	No data	No data
Paresthesia	6.9 (2.9 to 15.7)	6.7 ^b	4.3 ^b
Hypertonia	10 ^b	No data	3.3 ^b
Twitching	4.4 (2.0 to 9.6)	No data	No data
Insomnia	4.5 (2.6 to 7.5)	2.2 ^b	0.95 ^b
<i>Skin and appendages</i>			
Rash-Pruritis	0.7 (3.9 to 12.2)	No data	No data

Serious adverse events

Events	Number of studies (N)	Cumulative incidence ^a	Incidence density ^c
Suicide or suicide attempt	4 (348)	4,6 (2.8 to 7.3)	0,085 (0.052 to 0.14)
Worsening depression	4 (368)	12.1 (8.6 to 16.7)	0.225 (0.168 to 0.303)
Mania or hipomania	4 (368)	2.7 (1.4 to 5.1)	0.094 (0.049 to 0.180)

^a Data in %.

^b Only one study reported available data.

^c Events per 100 subjects per week.

^d No statistical significance; number of studies (without parentheses) and sample size (number of subject) showed in parentheses.

REMERCIEMENTS

- AFPBN:

Professeurs Philippe COURTET et Pierre-Michel LLORCA, Madame Claire NOBILET-SEGUIN

- Réseau CEDR de la fondation FondaMental:

Bruno AOUIZERATE, Najib ALAILI, Rémy BATION, Frank BELLIVIER, Djamilia BENNABI, Thierry BOUGEROL, Thierry d'AMATO, Philippe Domenech (VNS+++), Olivier DOUMY, Wissam EL-HAGE, Marion GARNIER, Frédéric HAESEBART, Emmanuel HAFFEN, Jérôme HOLTZMANN, Christophe LANCON, Marion LEBOYER, Fanny MOLIERE, Isabel NIETO, Raphaëlle RICHERI, Ghassen SABA, Laurent SCHMITT, Florian STEPHAN, Michel WALTER, Antoine YRONDI

- Docteurs Jérôme ATTAL, Jean-Baptiste GENTY, Mihaela HONCIUC, Anne SAUVAGET, Aurore TREMEY, Professeur Jean-Marie VANELLE, Monsieur Olivier BLANC, Madame Ingrid DE CHAZERON

