



**HAL**  
open science

# L'apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression unipolaire résistante : revue de la littérature

Martin Dalmás

## ► To cite this version:

Martin Dalmás. L'apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression unipolaire résistante : revue de la littérature . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01650535

**HAL Id: dumas-01650535**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01650535>**

Submitted on 28 Nov 2017

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

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

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Mention : PSYCHIATRIE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2017

Par Monsieur DALMAS MARTIN

Né le 26 Janvier 1987 à Pau (64)

**L'apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans  
le traitement de la dépression unipolaire résistante**  
**- Revue de la littérature -**

**Directeurs de thèse :**

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Monsieur le Docteur Didier DELHAYE

**Jury :**

<u>Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE</u>	<u>Président</u>
<u>Madame le Professeur Marie TOURNIER</u>	<u>Juge</u>
<u>Monsieur le Professeur Cédric GALERA</u>	<u>Juge</u>
<u>Madame le Docteur Clélia QUILES</u>	<u>Juge</u>
<u>Monsieur le Docteur Christophe DAUDET</u>	<u>Rapporteur</u>
<u>Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE</u>	<u>Directeur de thèse</u>
<u>Monsieur le Docteur Didier DELHAYE</u>	<u>Co-Directeur de thèse</u>



***AUX MEMBRES DU JURY :***

§ Au président du jury, **Monsieur le Professeur Marc Auriacombe**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Responsable filière d'enseignement d'addictologie,

Chef de Pôle, Pôle Addictologie,

Centre Hospitalier Charles Perrens / CHU de Bordeaux.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Au cours de l'enseignement que vous avez proposé dans le cadre du D.E.S de psychiatrie, j'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances et de vos qualités pédagogiques.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

§ Au juge, **Madame le Professeur Marie Tournier**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Centre Hospitalier Charles Perrens / CHU de Bordeaux

C'est pour moi un réel honneur que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse. J'ai eu la chance de pouvoir profiter de votre expérience clinique, de vos réflexions rigoureuses sur des situations cliniques, et de vos conseils avisés à l'occasion de gardes.

Soyez certaine de l'intérêt tout particulier que je porterai à votre avis et vos remarques sur le présent travail.

§ Au juge, **Monsieur le Professeur Cédric Galéra**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Centre Hospitalier Charles Perrens / CHU de Bordeaux

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Bien que je n'aie jamais eu le privilège de bénéficier directement de votre enseignement clinique au cours de stages ou de gardes, vous m'avez apporté lors de notre unique rencontre et à l'occasion de l'évaluation à mi-parcours des internes il y a deux ans un regard juste et éclairé sur le travail alors présenté, ainsi que sur mon cursus de formation.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon respect.

§ Au juge, **Madame le Docteur Clélia Quilès**

Praticien Hospitalier,

Centre Hospitalier Charles Perrens / CHU de Bordeaux

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger le présent travail. J'ai pu à de nombreuses reprises bénéficier de vos enseignements théoriques et cliniques, formels et informels. De plus, vous avez également toujours fait preuve d'une grande gentillesse à mon égard et je vous suis également pour cela très reconnaissant.

Soyez assurée de mon profond respect.

§ Au rapporteur de thèse **Monsieur le Docteur Christophe Daudet**

Psychiatre à la clinique Mirambeau à Anglet, unité d'évaluation approfondie et de neuromodulation

Ancien praticien hospitalier attaché du pôle universitaire adulte de l'hôpital Charles Perrens de Bordeaux, unité de stimulations cérébrales.

Bien que je n'ai jamais eu l'opportunité de vous rencontrer en personne, l'apport de votre regard expert sur cette thèse constitue pour moi un enseignement majeur, tant dans la forme que dans le fond.

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

§ A mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Bruno Aouizerate**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de Service, Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuses et de la Dépression

Centre Hospitalier Charles Perrens / CHU de Bordeaux

J'ai eu la chance de bénéficier de la richesse de votre enseignement au cours de mon internat. De plus, vous m'avez accompagné en étant toujours disponible dans la réalisation de cette thèse. J'ai ainsi pu à nouveau profiter de vos connaissances et de vos conseils éclairés, de votre rigueur et de votre exigence bienveillante. Le fait que vous ayez accepté de diriger ce travail constitue pour moi un immense honneur. Je vous suis pour tout cela très reconnaissant.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon respect.

§ A mon co-directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Didier Delhay**

Chef de Clinique,

Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuses et de la Dépression

Centre Hospitalier Charles Perrens / CHU de Bordeaux

J'ai déjà pu apprécier tes compétences cliniques et ta passion pour la psychiatrie puisque nous avons travaillé ensemble par le passé. A cette époque tu étais à peu de choses près à la même période de ta carrière que je le suis aujourd'hui. Tout en voulant te dire à quel point je suis honoré que tu aies accepté de co-diriger ce travail, je tiens à te remercier pour toute ton aide, tes conseils, tes exigences, ton investissement et ta sympathie. Je souhaite à tous les thésards d'avoir la chance de trouver un co-directeur tel que celui que tu es. Je n'aurai pas pu réussir à réaliser cette thèse sans toi, sois en certain.

Sois assuré de mon respect et de toute ma reconnaissance.

***A tous ceux qui m'ont fait découvrir l'univers de la pratique psychiatrique :***

Aux Docteurs Olivier Doumy et Camille Gouzien, qui m'ont fait découvrir mon intérêt pour la psychiatrie au cours d'un passionnant premier stage d'externat.

Au Docteur Romain Garrouy, pour tes qualités pédagogiques et ta générosité qui restent pour moi un modèle.

Au Docteur Agnès Dupart-Marque, pour tout ce que tu m'as apporté d'enrichissant en tant que psychiatre et que personne. Ton exigence professionnelle, ton humanité, tes connaissances cliniques, ta sympathie... je ne les oublierai pas.

Au Docteur Bruno Marque, pour m'avoir transmis un peu de votre grand sens clinique et de vos capacités d'observation. Je m'y réfère désormais quotidiennement. Merci également pour votre gentillesse.

Aux Docteurs Arnaud Deloge et Marion Lenoir Roy, pour votre accueil chaleureux à l'unité REGIS et l'expérience que vous m'avez apportée dans la pratique hospitalière de la psychiatrie.

Au Docteur Eleonore Emerit, pour ta bienveillance et tes nombreuses qualités professionnelles et humaines.

Au Professeur Verdoux, pour vos enseignements, vos exigences et votre rigueur professionnelle.

Aux Docteurs Laurent Blum, Karine Gosselin et Maxime Duplantier pour l'expérience agréable et enrichissante de l'unité Maloya.

Aux Docteurs Lagard et Spodenkiewicz, pour votre vision empathique et transversale de la pratique de la pédopsychiatrie.

### *A mes amis, à ma famille :*

A toi Pauline, qui continues de m'accompagner, de m'encourager et de me soutenir malgré les étapes difficiles et répétées. A ta patience sans faille et ton inépuisable compréhension. Je n'aurai pas pu parvenir à réaliser ce travail sans toi, toi qui m'as tant donné sans attendre en retour. Merci.

A vous Antoine et Anatole, qui êtes là en continu et m'aidez tout le temps à avancer, malgré la distance.

A mon père, qui m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, qui me montre qu'il est là du mieux qu'il peut, qui m'a aidé (peut-être sans le savoir) à faire face à ce long travail de recherche et de synthèse.

A ma mère, qui a été la première à lire ce travail en cours de rédaction et m'en a partagé sa vision ouverte, intéressante et constructive.

A ma grand-mère et mon grand-père, que j'espère de tout mon cœur rendre fiers à travers ce que j'ai tenté d'accomplir.

A J-C, Lucie & Claire. Je veux vous dire que je suis fier de vous avoir pour amis.

A mes amis bordelais, palois, lillois, belges et tahitiens, François (assistant bénévole d'impression de cette thèse), Hadrien et Lucille. Vous me manquez.

A mes beaux-parents, vous qui avez été d'un soutien sans faille dans vos encouragements. Vous êtes pour moi un modèle de persévérance et de courage.

A Cynthia et Romain, vous qui m'avez apporté vos sourires ensoleillés et votre amitié.

A Bertrand, Anne, Séverine, Aurélie, Damien, Jean-Baptiste, Florian, Benjamin, Solène, Charlotte (assistante de rédaction de cette thèse) et aux autres, pour m'avoir apporté bonheur et soutien au cours de cette année qui n'a grâce à vous pas été aussi douloureuse que je le pressentais.

A mes amis d'enfance Hanna, Laurent, Hugo, Amair, Carolina, Julietta...que je n'oublie pas.

## Table des matières

<b>Abréviations et acronymes</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>14</b>
<b>2 La stimulation magnétique transcrânienne</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Historique: d'un outil diagnostique à un outil thérapeutique</b> .....	<b>15</b>
2.1.1 La découverte de l'induction électromagnétique.....	15
2.1.2 La stimulation répétitive et la plasticité cérébrale: l'émergence de la rTMS	
.....	16
2.1.2.1 Les différents modes de stimulation.....	16
2.1.2.2 Les effets facilitateurs et inhibiteurs .....	17
2.1.2.2.1 Observations sur des modèles animaux.....	17
2.1.2.2.2 Observations chez l'Homme.....	17
<b>2.2 Les principes généraux de fonctionnement de la rTMS</b> .....	<b>18</b>
2.2.1 La stimulation de la voie pyramidale.....	18
2.2.2 Les ondes directes et indirectes .....	19
2.2.3 La délivrance de courants monophasiques et biphasiques .....	19
2.2.4 L'action à distance lors de stimulations par rTMS .....	20
<b>2.3 L'Intérêt de la rTMS dans le traitement de la dépression</b> .....	<b>21</b>
2.3.1 Rappels sur la dépression .....	21
2.3.2 La hiérarchisation des niveaux de résistance aux antidépresseurs.....	23
2.3.3 Cibles neuroanatomiques de la rTMS dans la dépression .....	24
<b>2.4 Les paramètres d'action de la rTMS</b> .....	<b>25</b>
2.4.1 Les différents types de bobine.....	25
2.4.1.1 Les bobines circulaires .....	25
2.4.1.2 Les bobines en figure de huit ou de papillon.....	25
2.4.1.3 Les bobines en double forme conique .....	26
2.4.1.4 Les bobines « Hespé », ou « H-coil » .....	26
2.4.1.5 Les bobines « C-core coil ».....	26
2.4.2 Les effets de l'orientation spatiale de la bobine de stimulation .....	26
2.4.3 Les différents protocoles et paramètres de stimulation .....	27
2.4.4 Les méthodes de ciblage.....	28
<b>2.5 Les effets indésirables de la rTMS</b> .....	<b>28</b>
2.5.1 Les effets secondaires neurologiques .....	29
2.5.1.1 Les effets secondaires comitiaux .....	29
2.5.1.2 Les effets secondaires cognitifs .....	29
2.5.2 Les effets secondaires psychiatriques.....	30
2.5.3 D'autres effets secondaires potentiellement imputables à la rTMS .....	31
<b>3 L'apport de la rTMS dans le trouble dépressif majeur</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1 Méthodologie dans la réalisation de cette revue de la littérature</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS dans les protocoles à haute et basse</b>	
<b>fréquence</b> .....	<b>33</b>
3.2.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence .....	33

3.2.1.1	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans la TRD légère à modérée.....	33
3.2.1.2	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans la TRD sévère.....	35
3.2.1.3	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans des stratégies « cumulatives » .....	37
3.2.1.3.1	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies de traitements « combinés » de la dépression non-résistante .....	38
3.2.1.3.2	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies « cumulatives » du traitement de la TRD.....	42
3.2.1.3.2.1	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies « d'augmentation » du traitement de la TRD .....	42
3.2.1.3.2.2	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies de traitements « combinés » de la TRD.....	47
3.2.2	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans le traitement de la TRD .....	48
3.2.2.1	Evaluation de l'efficacité de rTMS à basse fréquence dans le traitement de la TRD d'intensité légère à modérée.....	49
3.2.2.2	Evaluation de l'efficacité de rTMS à basse fréquence dans le traitement de la TRD d'intensité sévère .....	49
3.2.2.3	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans les stratégies « cumulatives » .....	51
3.2.2.3.1	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation » .....	51
3.2.2.3.2	Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans les stratégies de traitements « combinés ».....	52
3.2.3	Comparaison de l'efficacité des protocoles de rTMS à haute et basse fréquence dans le traitement de la TRD .....	53
3.2.3.1	Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et basse fréquence dans le traitement de la TRD .....	53
3.2.3.2	Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies cumulatives .....	54
3.2.3.2.1	Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation » .....	54
3.2.3.2.2	Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies de traitements « combinés ».....	56
3.2.3.3	Evaluation de l'efficacité des stimulations bilatérales.....	57
3.2.3.3.1	Comparaison de l'efficacité des stimulations bilatérales à celles de la rTMS à haute fréquence et de la sham rTMS.....	58
3.2.3.3.2	Comparaison de l'efficacité des stimulations bilatérales à celle de la rTMS à basse fréquence .....	60
3.2.3.3.3	Evaluation de l'apport de l'imagerie dans les stimulations bilatérales.....	60
<b>3.3</b>	<b>Evaluation de l'efficacité de la TBS .....</b>	<b>61</b>
3.3.1	Evaluation de l'efficacité de l'iTBS.....	61
3.3.2	Evaluation de l'efficacité de la cTBS.....	63
3.3.3	Evaluation de l'efficacité de la TBS bilatérale .....	64
3.3.4	Comparaison de l'efficacité des différents protocoles de TBS.....	65
<b>3.4</b>	<b>Comparaison de l'efficacité de la rTMS à celle des traitements</b>	

<b>antidépresseurs .....</b>	<b>66</b>
<b>3.5 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à celle de l'ECT .....</b>	<b>67</b>
<b>3.6 Evaluation de l'efficacité de la rTMS dans la prévention de la rechute dépressive .....</b>	<b>72</b>
3.6.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS dans la prévention de la rechute dépressive dans des études en modèle ouvert .....	73
3.6.2 Comparaison de l'efficacité de la rTMS et de l'ECT dans la prévention de la rechute dépressive .....	75
3.6.3 Evaluation de l'intérêt de séances d'entretien de rTMS.....	75
<b>4 Recommandations et guidelines sur l'utilisation de la rTMS .....</b>	<b>78</b>
<b>4.1 Recommandations et guidelines européennes .....</b>	<b>78</b>
4.1.1 Recommandations et guidelines européennes: indications de la rTMS dans le traitement de la dépression .....	78
4.1.2 Recommandations et guidelines européennes: recommandations sur la zone de stimulation.....	78
4.1.3 Recommandations et guidelines européennes: nombre d'impulsions, de sessions et intensités de stimulation .....	79
4.1.4 Recommandations et guidelines européennes: fréquences de stimulation .....	79
4.1.5 Recommandations et guidelines européennes: méthode de ciblage.....	79
4.1.6 Recommandations et guidelines européennes: dépression unipolaire et bipolaire.....	79
4.1.7 Recommandations et guidelines européennes: stratégies « d'augmentation » et traitements « combinés » .....	80
4.1.8 Recommandations et guidelines européennes: intérêts de la rTMS par rapport à l'ECT .....	80
<b>4.2. Recommandations nord-américaines sur l'utilisation de la rTMS dans le traitement de la dépression résistante.....</b>	<b>80</b>
4.2.1 Recommandations canadiennes sur l'utilisation de la rTMS dans le traitement de la dépression résistante.....	80
4.2.1.1 Recommandations canadiennes: indications de la rTMS dans le traitement de la dépression.....	80
4.2.1.2 Recommandations canadiennes: zones de stimulation .....	81
4.2.1.3 Recommandations canadiennes: nombre d'impulsions, de sessions intensités de stimulation.....	81
4.2.1.4 Recommandations canadiennes: fréquences de stimulation .....	82
4.2.1.5 Recommandations canadiennes: méthode de ciblage.....	82
4.2.1.6 Recommandations canadiennes: dépression unipolaire et bipolaire .	82
4.2.1.7 Recommandations canadiennes: stratégies « d'augmentation » et traitements « combinés » .....	82
4.2.1.8 Recommandations canadiennes : intérêts de la rTMS par rapport à l'ECT .....	82
4.2.2 Recommandations de l'APA .....	82
4.2.3 Recommandations de la société clinique de la TMS .....	83
<b>4.3 Recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry.....</b>	<b>84</b>
<b>4.4 La conférence de consensus internationale de Mars 2008 .....</b>	<b>84</b>

4.4.1 La conférence de consensus internationale de Mars 2008: fréquences et intensités de stimulations pour la sécurité de l'emploi de la rTMS .....	85
4.4.2 La conférence de consensus internationale de Mars 2008: Indications de l'utilisation de la TBS .....	85
4.4.3 La conférence de consensus internationale de Mars 2008: contre-indications de l'utilisation de la rTMS.....	86
<b>5 Discussion .....</b>	<b>87</b>
<b>6 Conclusion générale et ouverture.....</b>	<b>93</b>
<b>7 Bibliographie.....</b>	<b>94</b>
<b>8 Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>109</b>
<b>9 Résumé.....</b>	<b>110</b>

## **Abréviations et acronymes**

APA : american association of psychiatry  
ATHF : antidepressant treatment history form  
BDI : Beck depression inventory  
BDI-SF : Beck depressive inventory-short form  
BDNF : brain-derived neurotrophic factor  
CANMAT : canadian network for mood and anxiety treatments  
CGI : clinical global impression  
CGI-S : clinician global impression-severity of illness  
CPF DL : cortex préfrontal dorsolatéral  
CPF DL D : cortex préfrontal dorsolatéral droit  
CPF DL G : cortex préfrontal dorsolatéral gauche  
cTBS : continuous theta burst stimulation  
DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders  
dTMS : deep transcranial magnetic stimulation  
ECT : électroconvulsivothérapie  
EDC : épisode dépressif caractérisé  
EDM : épisode dépressif majeur  
EEG : électroencéphalogramme  
ESM : european staging model  
FDA : food and drug administration  
GDS : global depression scale  
GAS : global assessment of function scale  
HAS : haute autorité de santé  
HDRS ou HAMD : Hamilton depression rating scale  
IDS-SR : inventory of depressive symptoms-self report version  
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase  
IRM : imagerie par résonance médicale  
IRMf : imagerie par résonance médicale fonctionnelle  
ISI : intervalle inter-stimulus

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine  
ISRSNa : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline  
ISTS : international society of transcranial magnetic stimulation  
iTBS : intermittent theta burst stimulation  
LPT : long term potentiation  
LPD : long term depression  
MADRS : Montgomery-Asberg depression rating scale  
MGH-s : Massachusetts general staging model  
MSM : Maudsley staging model  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PEM : potentiels évoques moteurs  
PHQ : patient health questionnaire  
QIDS-SR : quick inventory of depressive symptoms- self reported  
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive  
SPECT ou TEMP: single photon emission computed tomography, ou encore tomographie par émission mono-photonique  
STAR\* D : sequenced treatment alternatives to relieve depression  
TBS: theta burst stimulation  
TDCs : stimulation transcrânienne à courant direct  
TEP : tomographie par émission de positons  
TES : stimulation à courant direct  
TMS : stimulation magnétique transcrânienne  
TRD : treatment resistant depression  
TRSM : Thase and Rush staging model

## **1 Introduction**

Développée depuis le milieu des années 1980, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est une technique de neurostimulation non invasive. Bien qu'elle puisse être employée en neurologie, de nombreuses indications relèvent du champ de la psychiatrie. Elle constitue un outil thérapeutique notamment dans le traitement de certains troubles dépressifs et anxieux, ou encore dans la prise en charge de la symptomatologie psychotique positive de patients souffrant de schizophrénie. Parmi les troubles psychiatriques, l'épisode dépressif caractérisé (EDC) est une des pathologies les plus fréquentes à l'échelle mondiale, avec une prévalence d'environ 300 million de personnes affectées en 2017 selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (1). Son retentissement est sévère, l'OMS l'ayant identifié comme première cause de perte d'années de vie corrigées de l'incapacité en 2011. L'échec des stratégies thérapeutiques de première intention, fondées sur la pharmacothérapie et les interventions psychothérapeutiques, est malheureusement fréquent. L'utilisation de la rTMS dans la dépression a conduit à un nombre important de publications scientifiques du fait de son intérêt en tant qu'alternative thérapeutique non invasive. Toutefois, les résultats observés ne sont pas homogènes, la rTMS pouvant être proposée selon différents protocoles, en monothérapie ou en association à une pharmacothérapie antidépressive. Cette revue de la littérature a pour objectif d'évaluer à travers la comparaison de publications disponibles dans la littérature l'effet antidépresseur des différents protocoles de rTMS chez des patients souffrant de dépression de type unipolaire, et plus particulièrement chez les patients présentant une dépression résistante.

## **2 La stimulation magnétique transcrânienne**

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de stimulation cérébrale non invasive basée sur le principe de l'induction d'un courant électrique au moyen d'une source électromagnétique. À travers la modulation de différents paramètres, certains procédés pouvant modifier le fonctionnement cortical ont émergé, tels que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Cette dernière présente actuellement un intérêt en psychiatrie en tant qu'alternative thérapeutique non invasive à des pathologies pharmaco-résistantes.

### **2.1 Historique: d'un outil diagnostique à un outil thérapeutique**

#### **2.1.1 La découverte de l'induction électromagnétique**

En 1819, Oersted est le premier à travailler sur les interactions entre l'électricité et le magnétisme. Douze ans plus tard, Faraday développe la notion d'induction électromagnétique, stipulant qu'une force électromotrice peut engendrer un courant électrique dans un élément conducteur.

En 1896, D'Arsonval utilise une technique de stimulation magnétique appliquée sur la tête de l'Homme, provoquant des phosphènes et des vertiges. Soixante-dix ans plus tard, Bickford, Fremming et collaborateurs dirigent des bobines générant des champs magnétiques sur des nerfs périphériques, et constatent qu'elles induisent des contractions musculaires.

En 1985, Barker et collaborateurs (2) visent à développer une alternative expérimentale à des techniques de stimulations électriques corticales et spinales, qui présentent l'inconvénient de provoquer des effets secondaires tels que des crises comitiales et de l'inconfort. Les auteurs effectuent des stimulations magnétiques transcrâniennes sur le cortex moteur humain in vivo, provoquant ainsi une contraction des muscles de la main par activation de motoneurones. Les premiers résultats constituent un apport en neurologie, permettant notamment une quantification précise de la conduction de la voie pyramidale et une meilleure compréhension physiopathologique de troubles ataxiques dégénératifs, ainsi que des altérations des voies motrices provoquées par la sclérose en plaque.

En 1987, Bickford et collaborateurs (3) étudient l'action de la TMS sur le cortex moteur. Ils constatent que cette technique peut entraîner des modifications transitoires de

l'humeur. Ainsi, ils laissent entrevoir un intérêt dans le traitement de certains troubles psychiatriques.

## 2.1.2 La stimulation répétitive et la plasticité cérébrale: l'émergence de la rTMS

### 2.1.2.1 Les différents modes de stimulation

Plusieurs modes de stimulation par TMS ont été étudiés depuis 1987. Certains d'entre eux, tels que les stimulations simples dites « single pulse », présentent un intérêt en neurosciences fondamentales. Ces dernières consistent en des impulsions électromagnétiques uniques, séparées d'un intervalle libre supérieur ou égal à 4 secondes. De plus, elles ont notamment contribué à la réalisation d'une cartographie du cortex moteur (4) et visuel (5).

Une autre technique de stimulation appelée « paired-pulse » consiste en la délivrance de deux impulsions séparées d'un intervalle inter-stimulus (ISI) court, allant de quelques millisecondes à quelques centaines de millisecondes. Elle a joué un rôle dans la compréhension de l'inhibition inter-hémisphérique transcallosale « transcallosal inhibition ». Ce phénomène a été décrit dès 1992 par Ferbert et collaborateurs (6), qui observaient qu'une stimulation magnétique conditionnante sur une région motrice d'un hémisphère diminuait l'intensité de la réponse musculaire engendrée par un nouveau stimulus controlatéral réalisé de 6 à 30 ms plus tard. Les stimulations « paired-pulse » ont également permis la caractérisation de la temporalité de la connectivité fonctionnelle entre différentes aires corticales et le cortex moteur (7).

Par ailleurs, d'autres modes de stimulation, utilisés dans la rTMS utilisés en recherche clinique, consistent en des stimulations répétées, dites « en train », séparées d'un intervalle inter-train allant jusqu'à quelques secondes. Ils présentent à ce jour une alternative thérapeutique non-invasive aux chimiothérapies dans des pathologies pharmaco-résistantes. Leur intérêt principal réside en la persistance d'effets au-delà de la période de stimulation, qui fait appel au concept de plasticité synaptique. La plasticité est définie par la faculté des neurones à s'adapter à des stimuli et des afférences, en remodelant leurs communications neuronales. Ces effets persistent après la manipulation expérimentale ou la période d'entraînement (9). Bien que les mécanismes neuronaux impliqués soient encore mal connus, il semblerait qu'ils soient analogues à des phénomènes déjà observés lors d'études in vitro. Il s'agit d'effets durables dits de « facilitation » aussi appelés « Long Term Potentiation » (LTP), et de

« dépression » nommés « Long Term Depression » (LTD), de la transmission synaptique.

### 2.1.2.2 Les effets facilitateurs et inhibiteurs

#### 2.1.2.2.1 Observations sur des modèles animaux

En 1973, Bliss et collaborateurs (10) ont montré qu'une stimulation répétée à haute fréquence des axones de cellules pyramidales hippocampiques de lapins augmentait durablement l'amplitude des potentiels post-synaptiques. D'autres études ultérieures ont relevé qu'une stimulation à basse fréquence chez des rongeurs pouvait à l'inverse être inhibitrice, car diminuant les potentiels excitatoires (10-11). De plus, cet effet pouvait persister jusqu'à 5 minutes après la manipulation expérimentale.

#### 2.1.2.2.2 Observations chez l'Homme

Chez l'Homme, la rTMS aurait également un effet excitateur ou inhibiteur selon la fréquence utilisée. A l'image des observations réalisées sur les modèles animaux, il est admis que les stimulations à haute fréquence ont une action de potentialisation « facilitatrice » de la transmission synaptique, alors que celles à basse fréquence sont à l'inverse « inhibitrices ». Cette théorie constitue à ce jour la principale hypothèse dans la compréhension de l'action de la rTMS, bien qu'il ne soit pas démontré que les mécanismes impliqués soit les mêmes que ceux connus dans les phénomènes de plasticité synaptique.

En 1994, Pascual-Leone et collaborateurs (12) sont parmi les premiers à étudier l'effet de stimulations répétées sur les potentiels évoqués moteur (PEM) sur l'Homme. Ils effectuent des séries d'impulsions consécutives et répétées sur des régions du cortex moteur impliquées dans le contrôle de différents muscles de la main et de l'avant-bras controlatéral. Ces zones de stimulation avaient été définies au cours d'une séance préalable comme étant celles qui étaient susceptibles d'induire des PEM d'amplitude maximale. Durant la phase expérimentale, les auteurs modulaient les fréquences et les intensités de stimulation. Pour des fréquences comprises entre 10 et 25Hz, ils constataient une augmentation de l'amplitude et de la durée des PEM. Ils précisait que cette excitabilité persistait pendant 3 à 4 minutes. Appuyant ces observations, Berardelli et collaborateurs observait en 1998 (13) que des stimulations répétées à une fréquence de 5Hz et à une intensité de 120% du seuil moteur de repos

augmentaient l'amplitude des PEM de 600 à 900 ms. De plus, l'étude montrait que ces effets persistent plusieurs minutes après la période de stimulation. Il est à noter que la définition du seuil moteur de repos alors retenue était la plus petite intensité nécessaire pour induire cinq PEM d'au moins 100 microvolts au cours de 10 essais effectués chez des sujets au repos. Les résultats de ces deux études sont convergents et traduisent un post-effet facilitateur de la stimulation transcrânienne répétitive.

A l'inverse, les stimulations à basse fréquence ( $\leq 1$ Hz) ont une action « inhibitrice » et diminuent l'excitabilité corticale. En 1997, Chen et collaborateurs montrent qu'une série de stimulations à une fréquence de 0,9Hz, appliquée sur le cortex moteur, induit une diminution de son excitabilité. Par ailleurs, cet effet persiste plus de 15 minutes après la période de stimulation (14).

Cependant, la fréquence de stimulation ne serait pas le seul facteur à influencer le caractère inhibiteur ou excitateur secondaire à la stimulation. En effet, une hypothèse plus récente considère que le niveau d'intensité jouerait également un rôle-clé, et plus précisément son pourcentage par rapport au seuil moteur (15).

Ces effets de « facilitation » et de « dépression » ont également été étudiés à l'échelle moléculaire (16). La LTP, qui serait induite par des stimulations à haute fréquence sur des périodes courtes, résulterait d'une entrée post-synaptique massive et rapide d'ions calcium via l'activation de récepteurs NMDA. A l'inverse, la LTD, induite par des stimulations à basse fréquence, serait le résultat d'une entrée calcique lente et en faible quantité, via les mêmes récepteurs.

Dans cette première partie, les principales étapes de la découverte de la TMS ont été décrites, ainsi que les phénomènes neurophysiologiques de LTD et de LTP pour des modèles animaux, puis chez l'Homme. Ces hypothèses constituent à ce jour des piliers dans la compréhension du fonctionnement de la rTMS.

## **2.2 Les principes généraux de fonctionnement de la rTMS**

### **2.2.1 La stimulation de la voie pyramidale**

Historiquement, la TMS a pu être utilisée pour la stimulation de la voie pyramidale par excitation des neurones corticaux de l'aire motrice (16). Son principe de fonctionnement (17) repose sur la loi de Faraday, qui stipule qu'un courant électrique qui change rapidement dans le temps est susceptible d'induire un champ magnétique.

Ce dernier peut à son tour induire un courant électrique si un élément conducteur est placé à proximité. Ainsi, un champ magnétique qui varie dans le temps, et appliqué en regard du cortex moteur primaire peut engendrer une activité électrique du faisceau pyramidal et provoquer dans un second temps une réponse musculaire. L'intensité de cette réponse dépend du nombre de neurones activés. Elle est donc le reflet de l'excitabilité corticale.

### 2.2.2 Les ondes directes et indirectes

La stimulation électrique peut provoquer différentes volées d'ondes descendantes par activation de la voie cortico-spinale. Certaines d'entre elles, appelées « D-Wave », sont issues de l'activation directe des neurones pyramidaux. Elles sont obtenues dans certaines conditions, incluant la génération d'un courant électrique en direction latéro-médiane par rapport au plan dessiné par le sillon inter-hémisphérique. D'autres types de volées d'ondes nommées « I-Wave » sont engendrés par l'activation trans-synaptique d'inter-neurones corticaux (18). Lors d'une stimulation de nature magnétique, ces deux types de volées peuvent également être observés. Cependant, les inter-neurones sont alors préférentiellement recrutés. En effet, selon le modèle de Tofts, une bobine générant un champ magnétique et appliquée de façon tangentielle à la surface du cuir chevelu active préférentiellement ces inter-neurones, dont les axones sont orientés parallèlement à la surface corticale. Ils moduleront à leur tour la transmission nerveuse des voies descendantes via des mécanismes inhibiteurs ou activateurs.

La TMS peut donc provoquer des ondes directes ou indirectes selon les paramètres mis en jeu, en impliquant des circuits neuronaux distincts.

### 2.2.3 La délivrance de courants monophasiques et biphasiques

Les stimulateurs actuels peuvent induire deux types de courant: monophasique et biphasique.

Les stimulations biphasiques sont les plus utilisées dans la rTMS à ce jour car leur génération nécessite de faibles quantités d'énergie. En effet, la seconde phase du courant qu'elles provoquent dans le cortex est d'amplitude plus importante qu'en situation monophasique. Par conséquent, elle est susceptible d'induire davantage de modifications sur le voltage des membranes des neurones stimulés.

Les stimulations monophasiques sont davantage utilisées à visée expérimentale. Elles ont pour caractéristique principale d'être plus sélectives dans l'activation des populations neuronales, limitant des effets inhibiteurs cumulatifs. Elles seraient ainsi susceptibles de provoquer un post-effet plus marqué et durable dans certaines conditions (19).

Ainsi, les stimulations monophasiques présenteraient un intérêt en clinique, mais sont peu utilisées car coûteuses en énergie.

#### 2.2.4 L'action à distance lors de stimulations par rTMS

La rTMS peut agir sur des structures connectées à la zone stimulée, selon l'orientation spatiale de ses circuits neuronaux et leurs propriétés. En 1997, Fox et collaborateurs (20) réalisent des stimulations à une fréquence de 1Hz de la région motrice qui contrôle les muscles des mains droites de trois sujets sains. Ils relèvent en parallèle l'activité hémodynamique dans sept différentes régions corticales homo et controlatérales, impliquées dans des réseaux comprenant cette région motrice ou susceptibles de l'être. Pour réaliser ces mesures, ils utilisent une technique d'imagerie par Tomographie par Émission de Positons (TEP). Ils constatent des modifications des flux sanguins sur cinq d'entre elles, qu'ils mettent indirectement en lien avec l'action de la TMS.

Par ailleurs, la stimulation d'une région motrice peut diminuer l'excitabilité de la région controlatérale associée. Cette notion a déjà été abordée précédemment, à travers la définition de l'inhibition trans-callosale (6). Cependant, d'autres effets « excitateurs » peuvent également être provoqués. En 1993, Ugawa et collaborateurs sont les premiers à souligner un effet facilitateur controlatéral. Ils stimulent deux régions motrices homotopiques associées aux muscles des mains et constatent qu'une réponse motrice à une stimulation est facilitée par une stimulation controlatérale préalable (21).

Enfin, dans certaines conditions, la stimulation du cortex pré-moteur diminue l'excitabilité du cortex moteur homolatéral. En 2001, Gerschlager et collaborateurs (22) étudient les variations d'excitabilité de l'aire motrice associée aux muscles de la main gauche, après une stimulation à basse fréquence du cortex pré-moteur dorsal gauche. Lorsque cette dernière est réalisée à une intensité égale à 90% du seuil moteur et à une fréquence de 1Hz, ils observent une diminution des potentiels évoqués moteurs,

traduisant un effet inhibiteur de l'excitabilité cortico-spinale. Enfin, à l'inverse, des effets facilitateurs ont été observés lorsque les stimulations étaient réalisées à la même fréquence (1Hz) mais pour des intensités plus basses (80% du seuil moteur), ou pour une intensité identique (90% du seuil moteur) mais une fréquence plus élevée (5Hz) (23).

### **2.3 L'Intérêt de la rTMS dans le traitement de la dépression**

En psychiatrie, la plupart des études dont les objectifs concernent la compréhension de l'action de la rTMS dans la dépression unipolaire, les troubles de l'humeur ou encore les troubles anxieux, s'intéressent notamment au cortex moteur préfrontal dorsolatéral et à des régions associées. D'autres aires corticales, comme le cortex temporo-pariétal, présentent quant à eux un intérêt dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie. Les effets de la rTMS dans le cadre du traitement de la dépression unipolaire seront les seuls abordés au cours de ce travail.

#### **2.3.1 Rappels sur la dépression**

L'épisode dépressif caractérisé (EDC) est une pathologie fréquente à l'échelle mondiale, avec une prévalence d'environ 300 million de personnes affectées en 2017 selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (1). Elle peut représenter une menace grave pour la santé d'un individu dans les formes chroniques et d'intensité modérée à sévère. Elle est également susceptible d'entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement global d'un individu et peut favoriser l'émergence d'idées suicidaires (1). Cette forme de dépression répond à des critères diagnostiques présentés dans le « diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition » (DSM-5). Le diagnostic repose sur la définition suivante : 5 items parmi une liste de 9 doivent être présents, comprenant nécessairement la tristesse de l'humeur et/ou l'anhédonie, au cours d'une période de plus de 2 semaines et représentant une rupture avec l'état de fonctionnement antérieur

Les 9 items suivants sont actuellement proposés :

1-Tristesse de l'humeur la plupart du temps en journée presque tous les jours, rapportée par le patient ou l'entourage (chez l'enfant et l'adolescent, peut prendre la forme d'une irritabilité).

2-Diminution marquée de l'intérêt et/ou du plaisir ressenti pour les activités, la plupart du temps en journée presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les

autres.

3-Perte de poids significative en dehors d'un régime restrictif ou prise de poids (changement de plus de 5% de la masse corporelle en moins d'un mois) ou modification (perte/augmentation) d'appétit presque tous les jours (chez l'enfant et l'adolescent, considérer la prise de poids attendue).

4-Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5-Agitation psychomotrice ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à une perception subjective d'agitation ou de ralentissement).

6-Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7-Sentiment d'inutilité ou culpabilité excessive (qui peut être délirante) presque tous les jours (et non pas uniquement pour se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8-Diminution des capacités de concentration ou indécision, presque tous les jours (rapportée par le patient ou des tiers).

9-Idées de mort récurrentes (et non pas uniquement la peur de mourir), idéation suicidaire sans planification, ou tentatives de suicide ou idées suicidaires scénarisées.

Pour pouvoir porter le diagnostic, ces critères doivent être présents et entraîner une souffrance ou un retentissement social significatif, dans l'activité professionnelle ou tout autre domaine important du fonctionnement du sujet. Il est également précisé que l'épisode n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie.

L'occurrence de l'épisode dépressif majeur ne peut pas être mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble hallucinatoire, un trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique.

Le DSM 5 distingue les épisodes dépressifs dits « unipolaires », classés dans le cadre nosologique du trouble dépressif majeur, d'autres formes dites « épisodes dépressifs caractérisés bipolaires », c'est à dire en lien avec un trouble bipolaire de l'humeur. Les

patients souffrant d'un épisode dépressif unipolaire sont caractérisés par l'absence d'antécédents d'un ou de plusieurs épisodes de manie ou d'hypomanie, hormis s'ils ont été induits par la consommation d'une substance ou s'ils résultent d'une comorbidité.

L'étiopathogénie des troubles psychiatriques impliquant des altérations de l'humeur et plus spécifiquement du trouble dépressif majeur est longtemps restée méconnue. À ce jour, une hypothèse consensuelle fait état d'un trouble multifactoriel, intégrant un modèle bio-psycho-social. Les déterminants restent toujours à découvrir bien que les atteintes fonctionnelles neurobiologiques soient mieux connues.

### 2.3.2 La hiérarchisation des niveaux de résistance aux antidépresseurs

Selon plusieurs recommandations (24,25), les traitements de première intention pour les épisodes dépressifs de faible intensité consistent principalement en des stratégies de psychothérapie et de psychoéducation. Cependant, pour les épisodes d'intensité modérée à sévère, les traitements antidépresseurs de seconde génération doivent être priorités. À l'inverse, d'autres guidelines préconisent une chimiothérapie en première intention en l'absence d'indication pour des séances de psychothérapies, indépendamment de l'intensité de l'épisode. Les molécules concernées sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa), la mirtazapine et le bupropion (26). D'une manière générale, seuls 50 à 70 % des patients traités par antidépresseurs à durée et dose optimales y répondent favorablement et de manière significative, c'est-à-dire en améliorant d'au moins 50% leurs scores aux principales échelles de la dépression (27).

Face à cette inefficacité, les principales conduites à tenir sont alors l'essai d'un autre antidépresseur ou la combinaison de deux molécules de classes différentes, puis d'éventuelles séances d'électro-convulsivothérapie (ECT) selon l'évolution clinique. En dépit de la bonne application de cet algorithme de prise en charge, 20 à 30 % des patients ne présenteraient pas une rémission complète. Les résultats de la cohorte « sequenced treatment alternatives to relieve depression » (STAR\* D) vont dans ce sens et ne retrouvent qu'un taux de rémission de 13,7% après avoir fait l'expérience de 2 antidépresseurs inefficaces et au bout de dix à douze semaines de traitement avec un troisième antidépresseur (28). La prévalence de la TRD est élevée et les

niveaux de résistance nécessitent une définition précise pour constituer un repère en pratique clinique et dans les études comparatives. Il existe différentes méthodes pour en évaluer l'intensité. Certaines sont peu employées, telles que l'european staging model (ESM), la Massachusetts general staging model (MGH-s) ou encore la Maudsley staging model (MSM). Deux autres méthodes plus consensuelles seront ici détaillées.

La « Thase and Rush staging model » (TRSM) (29) est la plus fréquemment utilisée et fait l'objet de diverses recommandations. Elle définit cinq niveaux de résistance en fonction du nombre de classes d'antidépresseurs et de protocoles d'ECT proposés à un patient, pourtant insuffisants pour obtenir une réponse clinique. Pour ce faire, elle considère les ISRS et les antidépresseurs tricycliques comme des traitements de première intention. Ce choix est justifié par le fait que ces traitements sont les plus couramment utilisés de nos jours pour traiter la dépression. Elle propose en deuxième intention d'autres traitements tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les ECT. Cette échelle est cependant sujette à controverse, notamment car elle fige implicitement conduite à tenir devant un cas de TRD.

Une autre méthode, appelée antidepressant treatment history form (ATHF) (30) est également utilisée fréquemment. Elle distingue la dépression avec et sans caractéristiques psychotiques et en définit respectivement cinq niveaux de résistance distincts, échelonnés de 0 à 4. Elle présente un apport non négligeable car elle marque des fourchettes de posologies précises pour chaque antidépresseur, aux différents paliers. Ainsi, elle n'établit pas de hiérarchisation d'efficacité entre les différentes molécules et ne peut inciter à prescrire une molécule plutôt qu'une autre. Cependant, comme pour la TRSM, elle n'évalue pas les combinaisons de traitement.

### 2.3.3 Cibles neuroanatomiques de la rTMS dans la dépression

A partir des années 1980, des études réalisées à l'aide de TEP ont montré une diminution du métabolisme dans plusieurs régions cérébrales du cortex préfrontal, dont le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) (31) (32). D'autres travaux de recherche sur la TEP suggéraient que l'effet d'un traitement antidépresseur était lié à l'inversion de cette hypoactivité (33). Ces progrès ont en grande partie été possibles grâce à l'émergence de techniques d'imagerie fonctionnelle et structurale, dont des techniques in vivo. Des études plus récentes qui s'appuient sur l'imagerie par

résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) et des enregistrements électro-encéphalographiques suggèrent par ailleurs que d'autres régions corticales qui entretiennent des connections avec le CPFDL, telles celles qui constituent le système limbique, modifieraient également leurs activités métaboliques en réponse à un traitement antidépresseur (34).

Ces résultats ont fait du CPFDL une région d'intérêt pour les premières études visant à évaluer l'efficacité de la rTMS, qui agirait sur les altérations métaboliques et électrophysiologiques. De ce fait, le CPFDL gauche (CPFDLG) est à ce jour une cible prioritaire des travaux portant sur les effets de stimulations à haute fréquence, excitateurs. À l'inverse, d'autres protocoles à basse fréquence qui réduiraient l'excitabilité corticale visent le CPFDL droit (CPFDLR) (35). En effet, l'activité métabolique de ce dernier serait quant à elle augmentée dans la dépression.

Cependant, les mécanismes d'action impliqués dans la rTMS restent mal connus. Une des hypothèses actuelles propose que la rTMS puisse moduler l'activité spécifique de circuits neuronaux donnés responsables d'un ensemble de symptômes. Une autre impliquerait l'action de la rTMS dans la facilitation de la transmission monoaminergique.

## **2.4 Les paramètres d'action de la rTMS**

### **2.4.1 Les différents types de bobine**

#### **2.4.1.1 Les bobines circulaires**

Les bobines circulaires sont constituées d'un anneau d'environ 13,5 cm de diamètre, qui permet un large rayon d'action mais une faible focalisation. Elles présentent l'avantage d'être facile à positionner sur le cortex et offrent une bonne stabilité dans l'espace. De plus, elles permettent un repérage plus facile du lieu de stimulation, dit « hot-spot » (36). Cette notion sera abordée plus en détail dans la partie « méthodes de ciblage » (2.4.4).

#### **2.4.1.2 Les bobines en figure de huit ou de papillon**

Il s'agit de bobines d'usage commun dans le traitement de la dépression. Elles sont constituées de deux bobines circulaires et symétriques d'environ 9cm de diamètre chacune, formant un angle de 180°. Elles permettent une bonne focalisation mais n'offrent qu'une reproductibilité d'emploi limitée car ne permettent qu'une stabilité

limitée de leur positionnement dans l'espace par rapport à la zone corticale à stimuler(17).

#### 2.4.1.3 Les bobines en double forme conique

Constituées de deux bobines circulaires de 110 mm de diamètre qui forment un angle de 100°, elles permettent d'agir sur des régions corticales plus profondes et proches du sillon inter-hémisphérique, mais ce au détriment de la focalisation (37). À titre d'exemple, une stimulation ciblant l'aire corticale motrice primaire engendre une réponse musculaire bilatérale des membres supérieurs et inférieurs ainsi qu'une contraction des muscles de la face.

#### 2.4.1.4 Les bobines « Hesel », ou « H-coil »

Apparues il y a environ une dizaine d'années, ces bobines induisent un champ magnétique puissant en profondeur. Elles agissent jusqu'à 8 cm sous la surface du crâne. L'utilisation de bobines H-coil a reçu en 2013 l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement du trouble dépressif majeur de l'adulte, pour des situations de résistance à au moins un traitement antidépresseur bien conduit (38). Les régions visées sont le cortex préfrontal (39). Elles revêtent des formes plus complexes que celles décrites jusqu'à présent, en incluant plusieurs bobines circulaires qui entourent une partie du scalp. En 2011, Harel et collaborateurs réalisaient une étude sur 29 patients en modèle ouvert, évaluant les effets de 22 semaines de stimulations profondes au moyen d'une bobine H-coil. Ils ne relevaient pas d'effets secondaires imputables à la bobine et ce traitement était bien toléré par les patients d'une manière générale (40).

#### 2.4.1.5 Les bobines « C-core coil »

Il s'agit de bobines en forme d'arc de cercle encore peu étudiées, qui ciblent également les régions cérébrales profondes. Elles présentent l'avantage de stimuler de façon plus linéaire et avec une bonne focalisation, car le champ magnétique émis subit une plus faible atténuation par les couches superficielles comparativement à d'autres bobines (17).

#### 2.4.2 Les effets de l'orientation spatiale de la bobine de stimulation

L'orientation spatiale de la bobine par rapport au cortex modifie le type de réponse électrique. En effet, selon Di Lazzaro et collaborateurs (41), l'application d'un courant

monophasique par une bobine en figure de 8 orientée dans le sens postéro-antérieur d'un plan défini par le sillon central engendre une volée d'ondes « I-Wave » plus tardive que par stimulation électrique transcrânienne (TES). À l'inverse, une orientation latéro-médiane, qui génère un recrutement préférentiel des neurones pyramidaux au détriment des inter-neurones, provoque notamment une volée d'onde plus rapide « D-wave », de latence comparable à celle de la TES. L'orientation de la bobine définit donc le type de neurones principalement recrutés.

#### 2.4.3 Les différents protocoles et paramètres de stimulation

Les protocoles de rTMS comprennent une session de stimulation magnétique transcrânienne préalable visant à relever les caractéristiques interindividuelles du seuil moteur de repos, et qui serviront de repère aux paramètres appliqués lors des sessions à visée curative. Le seuil moteur de repos est défini par l'intensité minimale de la stimulation magnétique pour laquelle les potentiels évoqués moteurs sont observés au repos, avec une probabilité définie par un  $p=0,5$ . En pratique, elle peut être estimée selon la méthode de Rossini et Rothwell comme étant l'intensité magnétique minimale nécessaire pour obtenir dans 50% des cas sur une dizaine d'essais un PEM d'une amplitude « peak-to-peak » supérieure à 50 microvolts lors de la stimulation d'un muscle-cible par activation de la région motrice controlatérale associée (42). Cependant, au moins deux autres méthodes permettant d'estimer cette valeur existent, dont l'algorithme de Mills-Nithi et celui d'Awiszu. Elles offrent un degré de précision comparable dans l'estimation du RMT, mais présentent l'inconvénient d'être plus longues à appliquer (42).

Actuellement, les stimulateurs sont capables d'engendrer des courants électriques dans un intervalle de 0 à 100Hz. Comme cela a été évoqué plus haut, l'action de la rTMS varie en fonction de la fréquence de stimulation. Une basse fréquence ( $\leq 1\text{Hz}$ ) induit un post effet inhibiteur, alors qu'une haute fréquence ( $>1\text{Hz}$ ) augmente durablement l'excitabilité de la région stimulée.

Enfin, depuis une dizaine d'années, de nouveaux protocoles appelés Theta Burst Stimulation (TBS), qui ont montré une action thérapeutique sur des modèles animaux (43), ont fait l'objet d'essais cliniques visant à évaluer leur efficacité clinique chez l'Homme. Ils présenteraient l'avantage d'avoir un effet stable dans le traitement de la dépression unipolaire résistante, et ainsi de limiter la variabilité interindividuelle de la

réponse observée. Les paramètres impliqués dans ces techniques diffèrent de la rTMS. Les stimulations consistent en des répétitions de trois trains d'impulsion à haute fréquence (50Hz) et à 80% du seuil moteur. Ces trains d'impulsions sont initiés à 20ms d'intervalle, soit un ISI correspondant à une fréquence de 5 Hz. À l'image de la rTMS, la TBS serait susceptible de modifier le niveau d'excitabilité corticale au-delà de la période de stimulation. On distingue les techniques dites de « continuous theta burst stimulation » (cTBS), des « Intermittent Theta Burst stimulation » (iTBS). La première cible le CPFDL et engendrerait une réduction de l'excitabilité corticale. Elle est caractérisée par la délivrance de trains d'impulsions en continu tout au long de chaque séance. À l'inverse, L'iTBS augmente l'excitabilité corticale et vise le CPFDLG. Elle consiste en la délivrance de trains de stimulations séparés d'intervalles libres d'une dizaine de secondes.

Ainsi, les techniques de rTMS et de TBS, qui intègrent le champ de la TMS, diffèrent essentiellement de par le nombre d'impulsions et le mode, la fréquence et l'intensité de stimulation.

#### 2.4.4 Les méthodes de ciblage

En pratique clinique, la bobine doit être positionnée de manière optimale pour stimuler la zone-cible. Pour ce faire, deux méthodes sont actuellement utilisées. La plus courante, dite méthode « standard », est réalisée manuellement et définit les zones-cibles par une distance de 5cm et en avant par rapport à la région motrice susceptible d'engendrer une réponse musculaire maximale de la main controlatérale, appelée « hot-spot ». Cependant, cette technique d'une précision limitée présente l'inconvénient de ne pas tenir compte de la variabilité anatomique interindividuelle. Une autre méthode, plus précise, utilise un système de neuro-navigation intégrant des données configurationnelles et spatiales propres au patient, préalablement recueillies par imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces deux techniques ont fait l'objet d'une étude visant à comparer leur efficacité, dont nous présenterons les résultats dans la partie « discussion » (44).

Le ciblage par neuro-navigation du point de stimulation semble donc plus précis que celui réalisé de manière manuelle, mais est plus complexe et long à mettre en œuvre. Il est pour cette raison peu fréquemment employé en pratique clinique quotidienne.

#### 2.5 Les effets indésirables de la rTMS

La rTMS est un traitement généralement peu susceptible d'entraîner des effets secondaires (45,46) bien que comme pour tout traitement il en soit potentiellement pourvoyeur. Parmi ceux-ci, les plus courants sont des contractions spasmodiques des muscles de la face, des vertiges, des céphalées et des sensations locales au point de stimulation. Ces dernières seraient dues à la stimulation de terminaisons cutanées d'afférences trigéminales, entraînant inconfort et douleurs. Cependant, ces effets secondaires représenteraient un enjeu mineur car ils tendent à diminuer lors de la répétition des séances. De plus, des traitements symptomatiques légers permettent leur amendement dans la majorité des cas. Cependant, d'autres effets plus rares mais potentiellement sévères doivent être recherchés et pris en considération dans la balance « bénéfice-risque ».

### 2.5.1 Les effets secondaires neurologiques

#### 2.5.1.1 Les effets secondaires comitiaux

La rTMS est susceptible d'induire des crises comitiales, bien que cet effet soit peu fréquemment rencontré. Trois cas de crises d'épilepsie généralisée et un cas de crise partielle ont été rapportés depuis 1998, date à laquelle de nouvelles recommandations concernant la sécurité dans l'utilisation de la rTMS ont été émises (47). Cependant, quatre autres épisodes comitiaux dont au moins deux généralisés ont été observés depuis la même année, lorsque ces recommandations n'étaient pas respectées. Ce type d'effet secondaire n'a été relevé qu'au cours des stimulations actives, ou immédiatement après. Le risque de leur survenue serait supérieur pour des fréquences élevées de rTMS (de 10 à 20Hz) et de courts intervalles libres entre les trains de stimulation (47). Par ailleurs, d'autres facteurs influençant la modification du seuil épiléptogène pourraient être mis en jeu, tels que la privation de sommeil et la prise préalable de traitements anticonvulsivants.

Ainsi, ce risque est à relativiser car les cas décrits sont rares et le plus fréquemment infra-cliniques (48). Par ailleurs une surveillance électro-encéphalographique durant les séances de stimulation pourrait permettre d'en limiter le risque, bien que son utilisation systématique ne soit pas recommandée (49).

#### 2.5.1.2 Les effets secondaires cognitifs

En partant de l'hypothèse que la rTMS est efficace dans le traitement de la dépression, elle agit alors sur des symptômes de l'ordre de l'altération cognitive.

Cependant, les résultats d'une étude portant sur des sujets sains recevant de la rTMS suggéraient que la survenue de sensations cutanées locales pourrait jouer le rôle de « parasites », entraînant une légère baisse des performances dans des tâches cognitives (50). Cependant, d'autres études portant sur des sujets souffrant de dépression ne retrouvaient pas ces résultats, ou suggérant une absence d'effets indésirables cognitifs (51).

Les altérations cognitives imputables à la rTMS dans le traitement de la dépression semblent de faible ampleur et d'une évaluation complexe, car s'ajoutent à une symptomatologie similaire préexistante s'intégrant dans la clinique dépressive.

### 2.5.2 Les effets secondaires psychiatriques

Chez les patients souffrant de dépression active, la rTMS serait susceptible de provoquer un premier épisode maniaque ou hypomaniaque « treatment-emergent mania and hypomania ». Cependant, cet effet secondaire serait rare. Entre 1999 et 2015, 24 cas de premier épisode maniaque ou hypomaniaque de survenue imputable à la rTMS ont été décrits, dont sept concernaient des patients au diagnostic d'un trouble bipolaire préalablement documenté, de type I ou II. Par ailleurs, deux autres cas de virage de l'humeur ont été retrouvés chez des patients co-morbides à un Etat de Stress Post Traumatique (ESPT) (52).

Cependant, les effets secondaires psychiatriques peuvent revêtir d'autres aspects. Des travaux de Janicak et collaborateurs (53) portant sur 307 patients souffrant d'un trouble dépressif majeur traités par rTMS montraient chez certains participants l'émergence de nouveaux symptômes dépressifs, l'apparition d'idées suicidaires, ou encore des cas de passage à l'acte suicidaire. Cependant, il semble difficile d'imputer ces manifestations à l'action de la rTMS plutôt qu'à une évolution spontanée et défavorable du trouble initial. Par ailleurs, l'apparition de tels symptômes n'a jamais été retrouvée dans des études portant sur la rTMS chez sujets sains.

La rTMS serait donc peu susceptible d'induire des effets secondaires de nature psychiatrique, ces derniers ayant rarement été observés.

### 2.5.3 D'autres effets secondaires potentiellement imputables à la rTMS

Les autres effets secondaires potentiellement induits par la rTMS seraient de survenue très rare et parfois simples à prévenir. Parmi eux, il a été observé des effets de nature biologique tels que des modifications de la production hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire (54), des effets histologiques tels que des modifications de la matière grise dans le cortex auditif (55) ou encore des altérations des capacités auditives, parfois irréversibles (56) du fait du bruit intense produit par l'impulsion de la TMS, qui avoisine les 140 décibels.

Il existe différentes thérapeutiques de référence dans le traitement de la dépression unipolaire résistante, telles que la chimiothérapie antidépressive et l'ECT. D'apparition plus récente, la rTMS représenterai également un intérêt clinique dans cette indication. Afin d'évaluer l'efficacité de ses différents protocoles, il est nécessaire d'en comparer les bénéfices par rapport à des populations recevant un placebo, ou à des patients bénéficiant de techniques « gold-standard ».

## **3 L'apport de la rTMS dans le trouble dépressif majeur**

Dans cette revue, des études disponibles dans littérature et évaluant l'efficacité de la rTMS dans les situations d'épisode dépressif caractérisé ont été retenues. Elles ont été hiérarchisées en fonction des protocoles considérés et des niveaux de résistance des populations d'étude.

### **3.1 Méthodologie dans la réalisation de cette revue de la littérature**

Les publications médicales dans des bases de données ou des moteurs de recherche en ligne telles que PubMed, Cochrane et Google scholar ont été consultées puis sélectionnées.

Des articles parus depuis 1996 ont été recherchés, en employant les mots-clés suivants : Comparaison, TMS, Magnetic stimulation, Brain stimulation, Depression, Depressive Episode, Depressive Disorder, Add-on therapy, Augmenting therapy, Combination therapy, Bilateral TMS, Bilateral therapy Theta Burst Stimulation, Electroconvulsive therapy, Relapse, Remission, Efficacy, Response, Recommandations, Guidelines.

Parmi les résultats obtenus, la sélection des articles s'est faite sur la pertinence du titre de l'étude par rapport au sujet traité, puis la lecture de l'abstract. N'ont été principalement retenues que les publications traitant de patients souffrant de dépression unipolaire.

Cependant, l'évaluation de certains protocoles de rTMS dans la littérature ne comporte pas ou peu d'articles originaux traitant exclusivement de patients souffrant de dépression unipolaire. Pour cette raison, des travaux incluant des patients souffrant de dépression bipolaire ont également été retenus. Afin de limiter l'impact dans l'analyse des résultats ciblant des patients souffrant de dépression résistante « treatment resistant depression » (TRD), n'ont été retenues que les études incluant moins de 10% de patients souffrant d'un trouble bipolaire. Pour chaque essai concerné, cette caractéristique de la population d'étude sera précisée, ainsi que la proportion incluse.

Enfin, les critères de jugement détaillés dans l'ensemble des travaux retenus étaient ceux correspondant le plus possible à des échelles spécifiques de la dépression telles que la Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS), la Hamilton depression rating scale (HDRS ou HAMD) et la Beck depression inventory (BDI).

## **3.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS dans les protocoles à haute et basse fréquence**

Les méthodes TRSM et ATHF décrites en précédemment définissent plusieurs niveaux d'antidépresseurs. Dans l'optique de tenir compte de ces classements, deux populations caractérisées par leurs niveaux de résistance ont été distinguées dans ce chapitre, fidèles aux critères de la TRSM. Des études se référant à l'ATHF ont été également été retenues, et intégrées au plus près de leurs critères selon le nombre d'essais inefficaces aux antidépresseurs. Pour les parties en référence aux protocoles à haute et à basse fréquence, les travaux qui incluent des patients ayant montré une résistance à moins de deux traitements antidépresseurs en moyenne pour l'épisode en cours seront présentés dans un premier temps. Par la suite, d'autres essais s'intéressant à des patients ayant montré une chimiorésistance plus importante seront détaillés. Ainsi, les niveaux de résistance « légers à modérés » seront distingués des niveaux « élevés ». Les efficacités des différents modes de stimulation pour chacun de ces deux niveaux seront comparées à des groupes témoins. Ces derniers sont constitués de patients recevant des séances de rTMS non fonctionnelle « sham ». Enfin, une dernière partie sera consacrée aux apports des protocoles cumulant de la rTMS et des chimiothérapies antidépressives. Les stratégies dites « d'augmentation », qui consistent à effectuer des stimulations chez des patients bénéficiant au préalable d'un traitement antidépresseur, seront distinguées de celles où les séances de rTMS et l'instauration d'un antidépresseur sont réalisés en même temps, auxquelles il sera fait référence par la méthode des traitements « combinés ».

### **3.2.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence**

La majorité des études évaluant les protocoles à haute fréquence ciblent le CPFDL gauche. Des travaux disponibles dans la littérature seront présentés ici, afin d'évaluer leur efficacité dans le traitement de la TRD. Ils seront hiérarchisés selon leurs niveaux de résistance. Les publications qui ne répondent pas aux objectifs présentés dans la partie méthodologie ou qui ne statuent pas de manière précise sur l'existence d'une médication antidépressive active durant les séances de rTMS n'ont pas été retenues.

#### **3.2.1.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans la TRD légère à modérée**

Il existe à notre connaissance deux études évaluant l'efficacité de la rTMS chez des

patients souffrant de TRD légère à modérée, et pour lesquels tout traitement antidépresseur avait été arrêté préalablement à l'initiation de la phase active. Il s'agit d'études multicentriques, randomisées, et contrôlées versus sham. Leurs effectifs (325 et 199) et leurs critères d'inclusion sont comparables. Toutes deux s'appuyaient sur l'ATHF dans leurs définitions de la TRD. De plus, les paramètres de stimulation employés, dont une fréquence de 10Hz, une intensité de 120% du seuil moteur et un total de 3000 impulsions par séances à hauteur de 5 séances hebdomadaires, sont identiques.

La première étude a été réalisée par O'Reardon et collaborateurs en 2007 sur 325 patients recrutés dans 23 centres d'études aux Etats-Unis (57). Ses résultats étaient en faveur d'une meilleure efficacité antidépressive de la rTMS à haute fréquence comparativement à un groupe sham. Le critère de jugement principal était le score à la MADRS à 4 semaines de traitement. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les scores à la MADRS à 6 semaines, et ceux aux échelles à 17 et à 24 items de la HAMD (HAMD-17 et HAMD-24) à 4 et 6 semaines. Les patients des deux groupes avaient présenté le même nombre d'échecs antérieurs aux traitements antidépresseurs en moyenne (1,6) pour l'épisode dépressif en cours. Les auteurs retrouvaient une diminution moyenne des scores à la MADRS à 4 semaines significativement plus importante dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS ( $p=0,57$ ). De plus, cette différence persistait à 6 semaines ( $p=0,058$ ). Enfin, la comparaison des moyennes des performances aux autres échelles allait systématiquement dans le sens d'une meilleure efficacité de la rTMS fonctionnelle.

Une seconde étude, réalisée en 2010 par George et collaborateurs sur 190 patients recrutés dans quatre centres hospitalo-universitaires aux Etats-Unis (58) montrait des résultats allant dans le même sens. Le critère de jugement principal retenu était le taux de rémission clinique chez des patients déprimés bénéficiant de rTMS. La rémission était alors définie par l'obtention d'un score inférieur à 3 à l'HAM-D durant la phase active ou une amélioration de 10 points selon la même échelle durant les six premières semaines de traitement. Un objectif secondaire était de quantifier la réponse au traitement, définie par une amélioration supérieure à 50% des scores à l'HAM-D. Les auteurs retrouvaient dans les deux groupes des moyennes comparables du nombre de traitements antidépresseurs inefficaces pour l'épisode en cours, avec des valeurs de 1,62 pour le groupe rTMS active et de 1,41 pour le groupe sham ( $p=0,22$ ). Ils

observaient un pourcentage de rémission plus important dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham (14% contre 5%,  $p=0,02$ ). De la même manière, ils retrouvaient un taux de réponse de 15% dans le groupe rTMS active, supérieur à celui de 5 % dans le groupe sham rTMS ( $p=0,009$ ).

Un nombre limité d'études ciblant des patients souffrant de TRD légère à modérée après une période de « wash-out » a été retrouvé. Leurs résultats sont homogènes et en faveur d'une meilleure efficacité thérapeutique de la rTMS haute fréquence, comparativement à de la sham rTMS.

#### 3.2.1.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans la TRD sévère

L'évaluation du bénéfice d'un protocole de rTMS à haute fréquence chez des patients souffrant de TRD sévère a été documentée dans la littérature. Quatre études incluant des populations de patients pour lesquels tout traitement antidépresseur avait été arrêté au préalable seront ici détaillées. Trois d'entre elles montrent des résultats en faveur d'une efficacité de la rTMS à haute fréquence dans cette indication, alors qu'une autre ne le suggérait pas.

A notre connaissance, la première étude visant à évaluer l'efficacité de la rTMS à haute fréquence sur ce type de population a été réalisée en 1997 par George et collaborateurs (59). Dans cette étude, 2 patients inclus (8,33%) souffraient de dépression bipolaire. Les auteurs retrouvaient une diminution plus importante des scores à l'échelle HDRS dans le groupe rTMS active comparativement à un groupe sham, avec des taux respectivement 16% contre 13%. De la même manière, ils retrouvaient un taux de réponse plus important (8% contre 0%) dans le groupe rTMS active.

D'autres travaux menés par Berman et collaborateurs en 2000 sur 23 patients recrutés dans un centre de recherche aux Etats-Unis retrouvaient des résultats allant dans le même sens (60). Cette étude, randomisée et contrôlée versus sham rTMS, visait à évaluer l'efficacité de la rTMS haute fréquence au moyen du suivi de l'évolution des scores à l'échelle de la dépression HDRS à 25 items (HDRS-25). Il est à noter que sur les 23 patients inclus, 22 souffraient de dépression unipolaire résistante et une patiente souffrait d'un trouble bipolaire de type 2. Les critères de jugement secondaires étaient le score à la BDI, et à la Hamilton Anxiety Scale (HAS). Tous les participants bénéficiaient d'une séance quotidienne de rTMS les jours ouvrés durant deux semaines. Ceux affectés au groupe rTMS active recevaient des stimulations à une

fréquence de 20 Hz et une intensité de 80% du seuil moteur. Les auteurs retrouvaient une diminution des scores moyens à l'HDRS-25 significativement supérieure dans le groupe rTMS active comparativement au groupe sham rTMS ( $p=0,01$ ). Cependant, ils ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes en comparant l'évolution des scores moyens obtenus à l'HAS ( $p=0,91$ ) et à la BDI ( $p=0,27$ ).

Les résultats d'une troisième publication réalisée en Belgique en 2013 (61) par Baeken et collaborateurs confortaient cette tendance. Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité d'un protocole court (4 jours) et « accéléré » (5 séances quotidiennes) de rTMS haute fréquence chez les patients souffrant d'une TDR de niveau 3 selon la TRSM. L'étude était réalisée selon un modèle « cross-over » après randomisation, c'est à dire que tous les patients bénéficiaient alternativement et de manière aléatoire d'une semaine de séances de rTMS fonctionnelle et d'une semaine de sham rTMS. Le critère de jugement principal était la réponse clinique, définie par une amélioration d'au moins 50% du score à la HDRS. Les patients recevaient des stimulations à une fréquence de 20 Hz et une intensité de 110% du seuil moteur. Au total, 1560 impulsions étaient délivrées par session. Sur les 21 patients inclus souffrant tous de dépression unipolaire résistante, 20 ont été évalués. Les auteurs retrouvaient 7 patients répondeurs au total, tous ayant bénéficié au préalable d'une semaine de rTMS active. D'autre part, aucun des patients n'ayant reçu de sham rTMS la première semaine n'a présenté de réponse clinique avant la fin de la deuxième semaine.

Une quatrième étude, publiée en 2012 par Carpenter et collaborateurs et qui portait sur 307 patients recrutés dans 42 centres aux Etats-Unis (62) retrouvait également des résultats allant dans ce sens, au terme d'un protocole de 6 semaines de stimulations à haute fréquence. Réalisée en modèle ouvert, elle montrait notamment une diminution significative des scores aux échelles clinician global impression-severity of illness (CGI-S), 9-Item patient health questionnaire (PHQ-9) et inventory of depressive symptoms-self report version (IDS-SR).

Cependant, les résultats d'une étude de 2000 réalisée par Holtzheimer et collaborateurs n'allaient pas dans ce sens (63). Ces travaux portaient sur 15 patients recrutés entre janvier 1998 et décembre 1999 dans deux centres d'étude aux Etats-Unis et attribués après randomisation dans deux groupes. L'un proposait de la rTMS à haute fréquence (10Hz) et le deuxième de la sham rTMS. Les critères de jugement principaux étaient les scores à la HDRS à 17 items (HDRS-17) et à la BDI au terme d'une phase active

de deux semaines. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à évaluer la réponse clinique, définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score initial à la HDRS-17. En outre, ils visaient à évaluer l'évolution des scores aux deux échelles citées ci-dessus au terme d'une phase de suivi d'une semaine. Les patients affectés au groupe rTMS active bénéficiaient de stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité à 110% du seuil moteur. Ils recevaient 1600 impulsions à chaque séance quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes rTMS active et sham rTMS en termes de diminution des scores moyens à l'HDRS à deux semaines (respectivement -32% contre -28%) et à trois semaines (-22% contre -10%). De la même manière, l'évolution des scores à la BDI était aussi comparable entre les deux groupes. De plus, il y avait deux répondeurs dans le groupe rTMS active et un répondeur dans le groupe sham rTMS. Il n'y avait cependant plus aucun répondeur au terme de la phase de suivi d'une semaine, tous groupes confondus.

Les études passées en revue présentent des résultats hétérogènes. Certaines sont en faveur d'un bénéfice de la stimulation par rTMS à haute fréquence sur le CPFDL gauche chez les patients souffrant de TRD. Toutefois, les résultats d'une autre étude ne soutiennent pas cette hypothèse. Par ailleurs, certains travaux présentaient divers biais, limitant la comparabilité et la reproductibilité de leurs résultats. En effet, une étude (60) comprenait 6 patients (25%) qui avaient continué à prendre une chimiothérapie antidépressive préalablement instaurée, et mettait en évidence une hétérogénéité des résultats selon l'échelle de la dépression considéré.

#### 3.2.1.3 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans des stratégies « cumulatives »

Les différents travaux décrits jusqu'ici s'intéressaient tous à l'effet de la rTMS à haute fréquence sur des patients pour lesquels tout traitement antidépresseur avait cessé au préalable. Cependant, d'autres modèles d'études s'intéressent à des stratégies « cumulatives », associant la rTMS et un traitement antidépresseur. Certaines publications visent à étudier l'effet d'autres stratégies thérapeutiques dites « d'augmentation », qui impliquent qu'un traitement médicamenteux en cours soit poursuivi durant la phase active de rTMS, bien qu'il ait été jusqu'alors inefficace. D'autres travaux portent sur l'effet de l'initiation adjuvante d'un protocole de rTMS lors de l'instauration d'une chimiothérapie antidépressive, dans une stratégie qui sera

définie comme étant celle des traitements « combinés ».

### 3.2.1.3.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies de traitements « combinés » de la dépression non-résistante

Parmi les publications disponibles dans la littérature s'intéressant à l'efficacité de traitements « combinés » chez des patients souffrant de dépression unipolaire sans antécédents de pharmaco-résistance, cinq études ont ici été retenues. Trois d'entre elles suggèrent une meilleure efficacité d'un tel protocole comparativement à de la sham rTMS, et deux autres montrent des résultats allant dans le sens d'un effet comparable. Bien qu'elles ne traitent pas de cas de dépression résistante à proprement parler, elles représentent un intérêt dans cette revue de la littérature dans l'étude de l'influence de la résistance aux antidépresseurs sur l'action thérapeutique. Ces travaux partent de l'hypothèse nulle que l'adjonction de séances de stimulation lors de l'instauration d'une chimiothérapie accélérerait et renforcerait l'action antidépressive globale (64).

A notre connaissance, la première étude portant sur l'efficacité de traitements « combinés » chez des patients souffrant de dépression unipolaire sans antécédents de chimiorésistance a été menée en 2001 par Garcia-Toro et collaborateurs sur 28 patients (64). Ses résultats ne suggéraient pas une meilleure efficacité de traitements « combinés » incluant un rTMS à haute fréquence chez des patients bénéficiant d'un traitement par sertraline, comparativement à de la sham rTMS. Les critères de jugement principaux étaient les échelles HDRS, BDI et l'échelle Clinical Global Impression (CGI). Ces travaux étaient structurés de telle manière qu'une chimiothérapie par sertraline per os à 50mg/ jour était initiée chez tous les participants le jour de la première séance de rTMS. Ce traitement était poursuivi pendant toute la durée de l'étude, avec une adaptation posologique possible au bout des deux semaines selon l'évaluation clinique. En outre, les patients étaient finalement évalués à nouveau lors d'une phase de suivi de deux semaines. Pour les patients du groupe rTMS active, les stimulations étaient effectuées à haute fréquence (20Hz) et à une intensité à 90% du seuil moteur. A chaque séance quotidienne, 1200 impulsions leur étaient délivrées. Tous les participants recevaient 5 séances de rTMS par semaine, durant deux semaines. A l'analyse en sous-groupes, les auteurs retrouvaient une comparabilité des deux bras en termes de sexe, d'âge, de scores initiaux aux échelles psychométriques ou toute autre variable clinique. Au terme de la phase active, les deux groupes étaient comparables en

termes de moyennes des scores aux échelles précédemment décrites. De plus, bien que cela ne soit pas explicité dans les objectifs secondaires de l'étude, les auteurs constataient une diminution de plus de 25% des scores à la HDRS chez 4 patients dans le groupe rTMS active, contre 5 dans le groupe sham. En outre, une diminution supérieure à 50% du score était observée chez 4 patients dans le groupe rTMS active, contre 3 dans le groupe sham.

Cependant, les résultats d'une étude menée par Rossini et collaborateurs en 2005 sur 99 patients sans antécédents de TRD et recrutés entre février 2004 et juin 2005 (65) allaient dans le sens d'une meilleure efficacité de la rTMS haute fréquence (15Hz) en protocole des traitements « combinés », comparativement à un groupe sham rTMS. Après randomisation, il était initié chez tous les participants un traitement par escitalopram, sertaline ou venlafaxine. Les posologies pouvaient être majorées jusqu'à respectivement 15mg/j, 150mg/j et 225mg/j selon les évaluations cliniques hebdomadaires. Les critères de jugements principaux étaient l'évolution des scores à l'HAMD au cours de l'étude et la réponse et la rémission clinique. La réponse était définie par une diminution supérieure à 50% du score à l'HDRS au cours d'une phase active de 2 semaines (T<sub>1</sub>) puis d'une phase de suivi de 3 semaines (T<sub>2</sub>), par rapport à l'évaluation initiale. De plus, les patients obtenant un score inférieur ou égal à 8 à cette même échelle étaient considérés en rémission. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à évaluer si les résultats suggéraient une différence d'efficacité entre les trois antidépresseurs proposés. Les patients affectés au groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 15Hz et à une intensité à 100% du seuil moteur. Il leur était délivré un total de 900 impulsions chaque séance quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient au terme de T<sub>1</sub> une plus importante diminution des scores moyens à l'HAMD dans le groupe rTMS active comparativement au groupe sham rTMS (p=0,0029). De la même manière, ils retrouvaient à cette même évaluation un taux de réponse et de rémission significativement plus important dans le groupe rTMS active (respectivement 51% et 37%) par rapport à l'autre bras (21% et 11%) pour des valeurs respectives de p= 0,002 et 0,003. De plus, au terme de T<sub>2</sub>, cette différence n'avait plus de caractère significatif en termes de réponse et de rémission clinique. Enfin, les auteurs ne retrouvaient pas de différences en termes de diminution des scores selon l'antidépresseur reçu, tous groupes confondus.

Par ailleurs, une étude similaire menée en 2016 sur 48 patients par une équipe chinoise (66) retrouvait une plus importante diminution des scores aux échelles de la dépression dans un groupe rTMS active, allant dans le sens d'une meilleure efficacité de cette dernière dans une stratégie de traitements « combinés ». La population incluse était ici constituée de patients traités par paroxétine. Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée versus sham, dont le critère de jugement principal était le score à l'HDRS à 24 items (HDRS-24) au terme d'une phase active de 4 semaines. L'évaluation du taux de réponse et de rémission clinique faisait partie des objectifs secondaires présentés. La définition de la réponse était une diminution d'au moins 50% du score à l'HDRS-24 et celle de la rémission était l'obtention un score inférieur à 8, au terme de la phase active. L'étude était structurée de telle manière qu'un traitement par paroxétine était initié chez tous les participants le jour de la première séance de rTMS, puis poursuivi jusqu'au terme d'une phase de suivi d'un mois. La posologie quotidienne était régulièrement adaptée en fonction d'une évaluation clinique hebdomadaire. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et à une intensité à 80% du seuil moteur. Un total de 800 impulsions était délivré à chaque séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs précisent que les posologies de paroxétine étaient supérieures dans le groupe sham ( $p=0,004$ ) tout au long de l'étude. A l'issue de la phase active, ils retrouvaient une diminution significativement plus importante en termes de scores moyens à l'HDRS-24 dans le groupe rTMS active comparativement au groupe sham rTMS (scores respectivement de  $8,41 \pm 4,02$  contre  $11,29 \pm 4,6$ ,  $p=0$ ). Pourtant, au terme de la phase de suivi, les auteurs ne retrouvaient plus de différence significative entre les deux groupes en terme de scores à l'HDRS-24 (respectivement  $7,32 \pm 3,24$  et  $8,14 \pm 4,50$  ;  $p=0,48$ ), de taux de réponse (90,9% contre 85,7%,  $p=0,189$ ) et de rémission (86,4% contre 76,2%,  $p=0,069$ ).

De plus, les résultats d'une étude menée par Huang et collaborateurs sur 60 patients en 2012 (67) montraient des résultats allant dans le même sens. La population d'étude était ici constituée de patients souffrant d'un premier épisode dépressif majeur et traités par citalopram. Il s'agit d'une étude randomisée et en protocole double aveugle réalisée dans un centre hospitalo-universitaire en Chine. Les objectifs principaux de

cette étude étaient d'évaluer si la technique des traitements « combinés » améliorerait le pronostic clinique, et ce dès 2 semaines de traitement. La définition de l'amélioration rapide était une réduction supérieure ou égale à 20 % du score initial à l'échelle HAMD-17 au terme de la phase active. Les auteurs cherchaient aussi à caractériser les résultats en précisant le nombre de réponse et de rémission clinique. La réponse était définie par une baisse supérieure ou égale à 50% par rapport au score initial, et celle de la rémission par un score inférieur ou égal à 7 à la l'évaluation finale, 4 semaines après la première séance de rTMS. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer quantitativement les effets de la rTMS dans cette stratégie de traitements « combinés » en comparant les scores aux échelles HAMD-17 et MADRS à différentes étapes de l'étude. Cette dernière était structurée de telle manière qu'il était initié chez tous les patients un traitement antidépresseur par citalopram per os à une posologie de 20mg/ jour dès le jour de la première stimulation. Ce traitement était poursuivi durant toute la durée de l'étude, avec une adaptation des posologies à 2 semaines selon l'évaluation clinique. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité de 90% du seuil moteur. Ainsi, ils recevaient 800 impulsions à chaque séance quotidienne, durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient une diminution significativement plus importante des scores moyens à la MADRS dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS à partir de 2 semaines de traitement (respectivement 23,8 contre 28,32 ;  $p=0,000$ ). Cette différence était observée jusqu'au terme de l'étude ( $p=0$  à 4 semaines). De la même manière, la diminution des scores moyens à l'échelle HAMD-17 étaient significativement plus importante dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS (de  $p=0,001$  à 2 semaines et  $p=0$  à 4 semaines). Par ailleurs, il y avait significativement plus de patients présentant une amélioration rapide dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS (respectivement 57% contre 29%,  $p=0,031$ ). En outre, il n'était pas retrouvé de différence significative entre le groupe rTMS active et le groupe sham rTMS en termes de rémission clinique (respectivement 46% contre 36%,  $p=0,586$  à 4 semaines) et de répondeurs (également 46% contre 36%,  $p=0,586$ ).

Enfin, une autre étude publiée en 2004 par une équipe française (68) ne suggérait pas de meilleure efficacité de la rTMS à haute fréquence (10Hz) en stratégie de traitements « combinés », comparativement à un groupe sham rTMS. Ces travaux portaient sur

des patients pour lesquels il était initié un traitement par paroxétine à une posologie de 20mg/ j dès le jour de la première séance de rTMS. Il s'agit d'un essai randomisé, mené en protocole double aveugle. Il a été réalisé dans un centre de recherche en France, sur 19 patients inclus entre janvier 2000 et mars 2001. L'objectif principal était d'évaluer le délai d'efficacité de l'association de la paroxétine et de la rTMS à haute fréquence. Les critères de jugement principaux étaient les échelles MADRS et BDI à 13 items (BDI-13). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du nombre de réponses cliniques. Cette dernière était définie par une réduction des scores supérieure à 50% à la MADRS par rapport à l'évaluation initiale. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 10 Hz et une intensité à 80% du seuil moteur. Un total de 400 impulsions était délivré à chaque séance quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les deux groupes en termes de scores moyens pour chacune des échelles à 1,2 et 4 semaines de la première séance de rTMS. En outre, Il y avait le même nombre de réponders dans chaque groupe au terme de de la phase active (n= 5).

Les travaux passés en revue montrent une hétérogénéité de résultats, suggérant une efficacité variable selon le type d'antidépresseur considéré.

#### 3.2.1.3.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies « cumulatives » du traitement de la TRD

##### 3.2.1.3.2.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies « d'augmentation » du traitement de la TRD

Parmi les publications disponibles dans la littérature évaluant l'effet de protocoles « d'augmentation » engageant de la rTMS à haute fréquence dans le traitement de la TRD, cinq ont été ici retenues. Les résultats de trois d'entre elles sont en faveur d'une efficacité de ces stratégies, mais deux autres ne le suggèrent pas.

Des travaux réalisés en 1999 suggéraient une meilleure efficacité de protocoles « d'augmentation » engageant de la rTMS à haute fréquence, comparativement à des

patients recevant de la sham rTMS (69). Il s'agit d'une étude menée par Avery et collaborateurs sur 6 patients souffrant de TRD. Elle comprenait également un groupe contrôle sham rTMS. Le critère de jugement principal était le score à l'HDRS au terme de la phase active. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à évaluer la réponse et la rémission clinique. La réponse était définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à l'HDRS par rapport à l'évaluation initiale et la rémission par l'obtention d'un score inférieur ou égal à 7 à cette même échelle. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et à une intensité de 80% du seuil moteur. A chaque séance quotidienne les jours ouvrés durant deux semaines, 1000 impulsions leur étaient délivrées. Les auteurs retrouvaient une plus importante diminution des scores moyens à l'HDRS dans le groupe rTMS active par rapport au groupe sham rTMS (respectivement 49% contre 23%). Par ailleurs, il n'y avait pour tous les participants qu'un seul cas de rémission et de réponse clinique, chez un patient attribué au groupe rTMS active.

Une autre étude de 2012 menée par Bakim et collaborateurs sur 35 patients (70) dans deux centres de recherche à Istanbul retrouvait des résultats allant dans le même sens. Les auteurs visaient alors à comparer l'efficacité des stratégies « d'augmentation » de deux protocoles à haute fréquence (20Hz), engageant deux intensités de stimulation différentes. Les patients étaient affectés dans trois groupes, après randomisation. Ceux affectés au « groupe 1 » recevaient des stimulations à une fréquence de 20Hz et à une intensité de 80% du seuil moteur. Ceux affectés au « groupe 2 » recevaient également des stimulations à une fréquence de 20Hz, mais à une intensité de 110% du seuil moteur. Enfin, une sham rTMS était réalisé sur les patients du « groupe 3 ». Les critères de jugement principaux étaient les échelles MADRS et HAMD à 17 items (HAMD-17). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du taux de réponse et de rémission clinique. La réponse était définie par une diminution d'au moins 50% du score par rapport à l'évaluation initiale, et la rémission par l'obtention d'un score inférieur ou égal à 7 à l'échelle HAMD-17 ou inférieur ou égal à 10 à la MADRS. Les patients des groupes 1 et 2 recevaient 800 impulsions à chaque séance quotidienne les jours les jours ouvrés six semaines durant. Les traitements antidépresseurs préalablement instaurés et poursuivis durant l'étude étaient la venlafaxine (n=15), le milnacipran (n=7), la sertraline (n=3), l'escitalopram (n=3), la paroxétine (n=3), le citralopram (n=2) et la fluvoxamine (n=3). Les auteurs retrouvaient des résultats

comparables entre les groupes 1 et 2 en termes de scores moyens à chacune des deux échelles au terme de la phase active. En effet, il existait une diminution progressive et comparable durant les 3 premières semaines des scores moyens à la HAMD-17 dans les trois groupes, mais à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine, cette diminution devenait significativement moins importante dans le groupe sham rTMS par rapport aux deux autres groupes ( $p=0,03$ ). De plus, il n'y avait entre ces deux derniers bras toujours pas de différence significative, que ce soit à la 4<sup>ème</sup> ( $p= 0,92$ ), à la 5<sup>ème</sup> ( $p= 0,94$ ), ou à la 6<sup>ème</sup> ( $p=0,86$ ) semaine. Aussi, il y avait un taux significativement moins important de réponse clinique dans le groupe 3 que dans les groupes 1 et 2 (respectivement  $p <0,01$  et  $p= 0,01$ ). En outre, il y avait significativement plus de rémissions dans le groupe 2 que dans le groupe 3 ( $p= 0,03$ ). Enfin, le taux de rémission était supérieur dans le groupe 1 par rapport au groupe 3 ( $p= 0,59$ ). Concernant l'évolution des scores à la MADRS, les auteurs retrouvaient des résultats allant dans le même sens. Ils constataient une diminution comparable des scores pendant les quatre premières semaines, puis l'apparition d'une différence significative à la 6<sup>ème</sup> semaine. En effet, au terme de l'étude, il y avait une plus forte diminution des scores moyens à cette échelle pour les groupes 1 et 2 comparativement au groupe 3 (respectivement  $p= 0,011$  et  $p= 0,045$ ). Cette différence était aussi observée en terme taux de réponse ( $p=0,01$  et à nouveau  $p=0,01$ ). De la même manière qu'observé précédemment, il n'y avait pas de différence à 6 semaines entre les groupes 1 et 2 en termes de diminution des scores moyens ( $p=0,74$ ) et de répondeurs ( $p=0,99$ ). Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes en termes de taux de rémission tout au long de l'étude selon les évaluations à la MADRS.

De plus, une étude réalisée en 2015 par Concerto et collaborateurs sur 30 patients (71) retrouvait également des résultats en faveur d'une meilleure efficacité d'un protocole rTMS haute fréquence (10Hz) en stratégie « d'augmentation », comparativement à un groupe sham rTMS. Les critères de jugement principaux étaient la HAMD-21 et la MADRS. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité à 120% du seuil moteur. Il leur était délivré un total de 3000 impulsions à chaque séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs. Parmi les 30 participants, 14 étaient traités par de la venlafaxine, 6 par de la paroxétine et 10 par de la sertraline. De plus, tous recevaient de la nortriptyline et un traitement

thymorégulateur. Enfin, 28 patients étaient traités par antipsychotique per os (quetiapine ou olanzapine). Les auteurs retrouvaient des scores moyens à la MADRS et à la HAMD-21 significativement inférieurs dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS, aussi bien durant la phase active qu'au cours d'une phase de suivi de trois mois ( $p < 0,00001$ ). Les résultats à 6 mois n'étaient pas exposés par manque de données.

Enfin, une autre étude menée en 2007 par Anderson et collaborateurs (72) montrait des résultats comparables. Cette étude ne sera pas détaillée ici, car elle ne précisait pas clairement le taux de patients souffrant de dépression unipolaire.

Cependant, une étude menée en 2013 par Chen et collaborateurs (73) ne retrouvait pas de meilleures performances aux échelles psychométriques lors de l'adjonction d'un protocole rTMS haute fréquence chez des patients souffrant de TRD. Il s'agit de travaux menés dans un centre hospitalo-universitaire de Taïwan sur 38 patients, recrutés entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 octobre 2008. Cette étude randomisée et contrôlée versus sham rTMS en protocole double aveugle avait pour objectif d'évaluer les effets d'un protocole de 2 semaines de rTMS à haute fréquence dans une stratégie « d'augmentation ». Les critères de jugement principaux étaient les échelles HAMD-17 et BDI-II, proposées aux patients durant la phase active, puis à un mois de la dernière session. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 20 Hz et une intensité de stimulation de 90% du seuil moteur. Pour tous les participants, une séance de rTMS (active ou sham) était proposée chaque jour ouvré durant deux semaines. Les scores moyens au deux échelles de chacun des groupes étaient comparables au terme de la phase active de traitement. En effet, selon l'échelle HAMD, ils étaient de  $9,6 \pm 1,5$  dans le groupe rTMS et de  $12,3 \pm 1,4$  dans le groupe sham rTMS. Cette comparabilité se retrouvait selon les scores à la BDI-II (respectivement  $24,2 \pm 4,4$  et  $26,0 \pm 4,9$ ). Par ailleurs, les scores moyens à l'échelle HAMD étaient significativement inférieurs lors de cette évaluation finale du suivi « follow-up » dans le groupe rTMS active par rapport au groupe sham rTMS (respectivement  $9,8 \pm 1,6$  et  $16,4 \pm 1,5$ ). En outre, il y avait significativement plus de répondeurs dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS (respectivement 70% contre 20%). Cependant, cette différence n'était pas retrouvée selon les scores moyens à la BDI-II (respectivement  $25,9 \pm 8,4$  et  $21,8 \pm 2,7$ ).

Par ailleurs, les résultats présentés dans une publication de Mogg et collaborateurs en 2007 (74) allaient également dans ce sens. Il est important de noter qu'un patient (1,7%) parmi les 59 patients inclus souffrait d'un trouble bipolaire, de type non spécifié. Il s'agit d'une étude randomisée et bi-centrique, qui visait à évaluer l'efficacité des protocoles rTMS haute fréquence en stratégie « d'augmentation » dans le traitement de patients souffrant de dépression résistante. Les patients du groupe « contrôle » recevaient de la sham rTMS. Le critère de jugement principal était l'échelle HAMD. Les auteurs cherchaient aussi à évaluer le taux de réponse et de rémission clinique. Ils définissaient la réponse par une diminution supérieure ou égale à 50% du score par rapport à l'évaluation initiale, et la rémission par l'obtention d'un score inférieur ou égal à 8. Le critère de jugement secondaire était le score à l'échelle de BDI-II. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité à 110% du seuil moteur. Un total de 1000 impulsions leur étaient délivrées à chaque séance quotidienne, durant 10 jours ouvrés consécutifs. Parmi les patients traités par antidépresseurs, 18 (30,50%) recevaient un antidépresseur tricyclique, 17 (28,81%) recevaient un ISRS, 17 (28,81%) de la venlafaxine, 9 (15,25%) de la mirtazapine, et 1 (1,69%) un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Selon les auteurs, la répartition entre les deux groupes des patients bénéficiant de ces traitements était comparable pour chacune des classes mentionnées. A l'issue de la phase active, il était retrouvé une différence non significative ( $p=0,85$ ) en termes de scores moyens à la HAMD-17 entre les groupes. De la même manière, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant l'évolution des scores à la BDI-II ( $p=0,1$ ). Cependant, les résultats montraient un taux de réponse plus important dans le groupe rTMS active par rapport au groupe sham, (respectivement 32% contre 10% ;  $p=0,06$ ), ainsi que de rémission clinique (25% contre 10% ;  $p=0,2$ ), mais sans que le caractère significatif ou non de ces différences soit précisé. Enfin, les auteurs ne trouvaient pas de différence entre le groupe rTMS active haute fréquence et sham rTMS en termes d'évolution des scores moyens à la BDI-II et à la HAMD au terme d'une phase de suivi « follow-up » de 4 mois.

Une étude de 2004 évaluant l'effet d'une stratégie « d'augmentation » (75) chez des patients souffrant de TRD a également été retrouvée. Ses résultats allaient dans le

sens d'une efficacité comparable celle de la sham rTMS. Cependant, ces travaux incluaient un taux supérieur à 10 % de patients souffrant de dépression bipolaire. Ils ne seront pas détaillés ici pour cette raison.

Ces études présentent une hétérogénéité de résultats et ne permettent pas de suggérer une efficacité des stratégies « d'augmentation » engageant de la rTMS à haute fréquence dans le traitement de la TRD. Cependant, deux d'entre elles suggèrent une efficacité de l'adjonction de protocoles « longs » de rTMS à haute fréquence, c'est-à-dire d'une durée supérieure ou égale à 4 semaines (70,71).

#### 3.2.1.3.2.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à haute fréquence dans les stratégies de traitements « combinés » de la TRD

A notre connaissance, deux essais visant à comparer l'effet de la rTMS à haute fréquence dans des stratégies de traitements « combinés » à celui de la sham rTMS ont été réalisés à ce jour. Leurs résultats vont dans le sens de l'efficacité d'un protocole cumulant rTMS active et antidépresseurs.

Des travaux menés par Bretlau et collaborateurs en 2007 sur 49 patients recrutés dans un centre hospitalo-universitaire au Danemark entre avril 2003 et Décembre 2005 (76) présentaient des résultats allant dans le sens d'une meilleure efficacité des protocoles « combinés » comparativement à de la sham rTMS, y compris durant une phase de suivi longue. Cette étude randomisée et en protocole double-aveugle portait sur des patients souffrant de TRD et pour lesquels un protocole par rTMS haute fréquence et un traitement par escitalopram étaient initiés en même temps. Le critère de jugement principal était le score à l' HAMD à 6 items (HAMD-6) durant une phase active de 2 semaines, puis au cours d'une phase de suivi de 12 semaines. Les critères de jugement secondaires étaient l'échelle HAMD-17 et l'auto-questionnaire sur la dépression « Major Depression Inventory » (MDI). Un traitement par escitalopram était initié à une posologie de 10mg/j chez tous les patients, le jour de la première séance de rTMS. Cette dose pouvait être majorée jusqu'à 20mg/jour à partir du 8<sup>ème</sup> jour. Les patients attribués au groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 8 Hz et à une intensité à 90% du seuil moteur. Un total de 1289 impulsions était délivré par séance quotidienne durant 15 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient une

différence significative entre les groupes rTMS active et sham rTMS en termes de scores moyens à l'échelle HAMD-6 au terme de la phase active (respectivement 11,4 contre 10,0,  $p=0,01$ ) et de la phase de suivi (8,1 contre 6,7  $p=0,09$ ). Des résultats comparables étaient retrouvés selon l'évolution des scores aux échelles HAMD-17 et MDI.

De plus, une publication de Rumi et collaborateurs datant de 2005 (77) et portant sur 46 patients traités par amitriptyline retrouvait des résultats allant dans le même sens. Ce traitement était initié dès 7 jours avant la première stimulation par rTMS, à une posologie initiale de 50mg/j, qui était majorée de 50mg/j tous les deux jours jusqu'à 150mg/j. Cependant, cette dose maximale pouvait ne pas être atteinte, ou être diminuée ultérieurement en cas de mauvaise tolérance clinique. Les critères de jugement principaux étaient notamment les scores aux échelles HAMD-17 et MADRS au cours d'une phase active de 4 semaines. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à évaluer la réponse et la rémission clinique. La définition de la réponse était une diminution supérieure ou égale à 50% du score à la HAMD-17 par rapport à l'évaluation initiale, et celle de la rémission l'obtention d'un score inférieur ou égale à 7 à cette même échelle. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 5Hz et à une intensité à 120% du seuil moteur. Ils recevaient un total de 1250 impulsions par séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient une diminution significativement plus importante des scores moyens à l'HAMD-17 dans le groupe rTMS active comparativement au groupe sham rTMS et ce dès la 1<sup>ère</sup> semaine de stimulation ( $p<0,001$ ). Des résultats similaires étaient retrouvés pour l'échelle MADRS. Enfin, il y avait un taux significativement plus élevé de réponse et de rémission clinique dans le groupe rTMS active (respectivement  $p<0,002$  et  $p<0,001$ ) au terme de la phase active.

Les résultats de ces deux études sont concordants et suggèrent une efficacité de protocoles « combinés » engageant de la rTMS à haute fréquence dans le traitement de la TRD.

### 3.2.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans le traitement de la TRD

Des protocoles de rTMS d'utilisation courante impliquent des stimulations à une fréquence basse ( $\leq 1$ Hz) et ont également fait l'objet de publications. Dans la plupart des cas, la zone de stimulation est le cortex préfrontal dorsolatéral droit (CPFDLD). Cependant, certains travaux évaluent les effets de stimulations à basse fréquence sur d'autres régions corticales, telles que le CPFDLG. Cette caractéristique sera systématiquement signalée pour les essais concernés.

### 3.2.2.1 Evaluation de l'efficacité de rTMS à basse fréquence dans le traitement de la TRD d'intensité légère à modérée

A notre connaissance, il n'existe à ce jour qu'un essai contrôlé versus sham rTMS dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la rTMS basse fréquence chez des patients présentant une résistance légère à modérée aux antidépresseurs. Il s'agit de travaux conduits par Januel et collaborateurs en 2005 sur 27 patients randomisés (78). Les résultats de cette étude suggéraient une meilleure efficacité de la rTMS basse fréquence par rapport à un groupe contrôle sham rTMS. L'objectif principal était d'évaluer la réponse et la rémission clinique à l'aide de l'échelle HDRS. La réponse était définie par une diminution supérieure à 50% du score par rapport à l'évaluation initiale, et celle de la rémission était l'obtention d'un score inférieur ou égal à 8. Les critères d'inclusion précisait qu'aucun patient ne pouvait avoir montré de résistance supérieure ou égale à 2 essais de traitements antidépresseurs bien conduits. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 1Hz et une intensité à 90% du seuil moteur. Ils bénéficiaient d'une séance quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs, puis de trois séances hebdomadaires pendant 2 semaines. Les auteurs retrouvaient plus de répondeurs dans le groupe rTMS active que dans le groupe sham rTMS (respectivement  $n=7$  soit 63% contre  $n=1$  soit 6,25% ;  $p=0,025$ ) au terme de la phase active. De la même manière, il y avait alors plus de patients présentant une rémission clinique dans le groupe rTMS active ( $p=0,002$ ).

Ces résultats sont en faveur d'un bénéfice thérapeutique apporté par la rTMS à basse fréquence chez les patients souffrant d'une TRD d'intensité légère à modérée.

### 3.2.2.2 Evaluation de l'efficacité de rTMS à basse fréquence dans le traitement de la TRD d'intensité sévère

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude dont l'unique objectif principal était de comparer l'efficacité d'un traitement par rTMS basse fréquence chez des patients présentant une dépression résistante et ayant bénéficié d'une période préalable de « wash-out » d'un traitement antidépresseur en cours. Cependant, des travaux menés par Stern et collaborateurs en 2007 (79), qui avaient pour objectif de comparer l'efficacité des protocoles à haute et basse fréquence par rapport à un groupe contrôle permettent d'apporter des éléments de réponse. Les résultats de cet essai montraient une plus importante diminution des scores moyens à l'échelle HAMD-21 du groupe rTMS active basse fréquence ciblant le CPFDLG, comparativement au groupe sham rTMS. Les auteurs cherchaient également à évaluer le taux de réponse et de rémission clinique. La réponse était définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à l'HAMD-21 au cours de l'étude et par rapport à la performance initiale, et celle de la rémission par l'obtention d'un score inférieur ou égal à 10. Parmi les critères d'inclusion, les patients devaient avoir déjà présenté une résistance à au moins un antidépresseur et un protocole d'ECT. Ainsi, cette population d'étude répond aux critères de dépression résistante sévère de la TRSM, bien que le nombre moyen d'essais inefficaces de traitement antidépresseurs ne soit pas précisé. Ces travaux étaient structurés de telle manière que les participants étaient affectés dans 4 groupes après randomisation. Les patients du groupe 1 recevaient des stimulations de rTMS active en regard du CPFDLG, comprenant 1200 impulsions par séance à une fréquence de 10Hz. Les patients affectés au groupe 2 recevaient des séances de rTMS active à une fréquence de 1Hz ciblant le CPFDLG, comprenant 1600 impulsions par séance. Les patients affectés au groupe 3 recevaient des séances de rTMS active à 1Hz visant le CPFDLG à hauteur de 1600 impulsions par séance. Enfin, les patients du groupe 4 recevaient de la sham rTMS. Tous les participants recevaient des stimulations à une intensité de 110% du seuil moteur. Ils bénéficiaient d'une séance quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les patients étaient évalués au terme des 2 semaines de phase active de rTMS, puis à 1 et 2 semaines de la dernière séance de stimulation. Les auteurs ne retrouvaient aucun patient répondeur ou présentant de rémission dans les groupes 2 et 4, alors qu'ils constataient dans le groupe 3 des taux de réponse et de rémission respectivement de 60% et 33,3% à la l'évaluation finale. Par ailleurs, la diminution des scores moyens à l'échelle HAMD-21 était significativement plus importante dans le groupe 1 comparativement aux groupes 2 et

4 ( $p < 0,0005$ ). Enfin, les auteurs ne retrouvaient à aucun moment de l'étude de différence significative entre les groupes 2 et 4 ( $p < 0,0005$ ).

Ces résultats, bien que portés par une seule étude, sont en faveur d'une meilleure efficacité de la rTMS basse fréquence sur le CPFDD comparativement à de la sham rTMS.

### 3.2.2.3 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans les stratégies « cumulatives »

Certaines publications de la littérature actuelle ont étudié l'effet de stimulations à une fréquence inférieure ou égale à 1Hz sur des patients souffrant de TRD bénéficiant de la rTMS et un antidépresseur en bithérapie. Plusieurs travaux portant sur l'intérêt de stratégies « d'augmentation » et de traitements « combinés » ont ici été retenus.

#### 3.2.2.3.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation »

Parmi les publications disponibles dans la littérature, deux études questionnent les effets de la rTMS à basse fréquence dans les protocoles « d'augmentation ». Elles présentent des résultats en faveur d'une efficacité de la rTMS active à basse fréquence.

Des travaux conduits par Kauffmann et collaborateurs en 2004 sur 12 patients en protocole double aveugle (80) présentaient des résultats suggérant une efficacité des protocoles à basse fréquence en stratégie « d'augmentation », à travers une étude randomisée et contrôlée versus sham. Le critère de jugement principal était le score à la HAMD-21 au cours d'une phase active de deux semaines. Un objectif secondaire était d'évaluer le taux de réponse clinique, définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à cette même échelle comparativement à la performance initiale. Les patients du groupe rTMS active recevaient des stimulations à une fréquence de 1Hz et une intensité à 110% du seuil moteur. Chez tous les participants, une séance de rTMS était réalisée quotidiennement, durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les résultats montraient une plus forte diminution en moyenne des scores initiaux pour les patients du groupe rTMS active, comparativement au groupe sham rTMS (respectivement 48% contre 30%). Par ailleurs, il y avait plus de répondants dans le groupe rTMS active que sham rTMS (respectivement 57% contre 40%).

Une étude ouverte, menée par Pallanti et collaborateurs en 2011 sur 28 patients

retrouvait également des résultats allant dans le sens d'une efficacité de la rTMS basse fréquence, chez des patients recevant quotidiennement des stimulations à une fréquence de 1Hz et une intensité à 110% du seuil moteur durant 15 jours ouvrés consécutifs (81). Parmi les traitements poursuivis, de la fluvoxamine était reçue par 43,75% des patients. Du citalopram, de l'escitalopram et de la sertraline étaient chacun pris par 33,33% des participants, et de la fluoxétine par 25,0% d'entre eux. Les résultats montraient une diminution des performances à l'HAMD. Au terme de l'étude, les scores moyens étaient de 16,11 points en contre 26,61 à l'évaluation initiale ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs il y avait 42,86% de répondeurs, c'est-à-dire de patients diminuant d'au moins 50% leur score par rapport à la performance initiale

Ces deux études présentent des résultats en faveur d'une efficacité de la rTMS basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation ». L'une d'entre elles suggère des effets thérapeutiques plus favorables comparativement ceux de la sham rTMS (80).

#### 3.2.2.3.2 Evaluation de l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans les stratégies de traitements « combinés »

A notre connaissance, une étude s'intéressant à l'effet des traitements « combinés » dans les protocoles de rTMS à basse fréquence a été réalisée à ce jour. Elle visait à évaluer l'effet de la rTMS basse fréquence chez des patients pour lesquels un nouveau traitement antidépresseur préalablement choisi, la venlafaxine, était initié en parallèle du protocole de stimulations. Il s'agit de travaux publiés en 2014 par Brunelin et collaborateurs, qui portaient sur 170 patients recrutés dans 18 centres en France entre mai 2008 et juillet 2012 (82). Les résultats présentés suggéraient une comparabilité de l'efficacité de la rTMS active comparativement à de la sham rTMS. Après randomisation des participants, trois groupes étaient constitués. Dans un premier groupe « rTMS », les patients recevaient de la rTMS active et de la venlafaxine placebo. Dans un second groupe « venlafaxine » les participants recevaient de la venlafaxine et des séances de sham rTMS. Enfin les patients affectés à un groupe des traitements « combinés » recevaient des séances de rTMS active et de la venlafaxine. Le critère de jugement principal était la rémission clinique, définie par l'obtention un score inférieur à 8 à l'échelle HDRS-17 au cours d'une phase active de 6 semaines. Les critères de jugements secondaires étaient les scores aux échelles HDRS-17, BDI-13 et MADRS-10, ainsi que la réponse clinique. Cette dernière était définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à la HDRS-17 par rapport à l'évaluation

initiale. Les patients des groupes rTMS active et traitements « combinés » recevaient des stimulations à une fréquence de 1 Hz et à une intensité de 120% du seuil moteur. Tous les participants recevaient une séance rTMS (active ou sham) quotidienne au cours de 30 jours ouvrés consécutifs. La posologie initiale de venlafaxine, instaurée en moyenne dès 3 jours avant la première séance de rTMS, était de 75 mg/ jour. Au 8<sup>ème</sup> jour, elle était majorée à 150 mg/j puis pouvait être à nouveau modifiée à partir du 28<sup>ème</sup> jour en fonction de l'évaluation clinique, pour une dose maximale journalière de 225 mg. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les trois groupes en termes de rémission au terme de la phase active (41% dans le groupe « rTMS », 43% dans le groupe « venlafaxine » et 28 % dans le groupe traitements « combinés » ;  $p=0,59$ ). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les groupes en termes de scores à la HDRS17 ( $p=0,97$ ), à la MADRS10 ( $p=0,93$ ) ou à la BDI-13 ( $p=0,90$ ). Enfin, il n'existait pas de différence significative entre les trois groupes en termes de répondeurs ( $p=1$ ).

### 3.2.3 Comparaison de l'efficacité des protocoles de rTMS à haute et basse fréquence dans le traitement de la TRD

Certaines études décrites jusqu'à présent suggèrent un bénéfice thérapeutique des protocoles à haute et basse fréquence dans les traitements simples ou les stratégies cumulant antidépresseurs et rTMS, chez des patients souffrant de TRD. Afin de mettre en perspective l'apport thérapeutique potentiel de ces techniques, des études comparant leurs efficacités seront présentés dans cette partie. Dans un premier temps, les travaux incluant des patients recevant de la rTMS en monothérapie seront présentés. Par la suite, des essais évaluant l'efficacité de protocoles « d'augmentation » ou de traitements « combinés » seront détaillés. Dans un troisième temps, des publications étudiant l'effet de stimulations bilatérales seront abordées.

#### 3.2.3.1 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et basse fréquence dans le traitement de la TRD

A notre connaissance, il n'existe qu'une étude comparant l'efficacité de protocoles à haute et basse fréquence en monothérapie et répondant aux critères de sélection présentés dans la partie méthodologie. Réalisée en 2007 par Stern et collaborateurs, elle a déjà été décrite en 3.2.2.2 (79). Ses résultats suggèrent une comparabilité de l'efficacité des protocoles de rTMS à haute fréquence visant le CPFDLG et à basse fréquence visant le CPFDLD. En effet, les auteurs retrouvaient une diminution

identique des scores moyens à la HAMD chez des patients recevant un type de stimulation ou l'autre, aussi bien au cours d'une phase active de deux semaines que d'une période de suivi de 14 jours. De plus, cette diminution était supérieure à celle observée chez des participants affectés à un troisième groupe recevant des stimulations à basse fréquence ciblant le CPFDLG. Elle était également plus importante que celle observée dans un quatrième groupe sham rTMS ( $p < 0,0005$ ). En revanche, les bras sham rTMS et « CPFDLG basse fréquence » ne présentaient à aucun stade de l'étude de différence significative.

Deux autres études, réalisées en 2005 par Isenberg et collaborateurs (84) et en 2014 par Speer et collaborateurs (83) ne suggéraient pas de différence significative entre les effets de la rTMS à haute (20Hz) et basse fréquence (1Hz). Cependant, ces travaux incluaient respectivement 10,7% et 37,5% de participants souffrant d'un trouble bipolaire. Par ailleurs, dans l'étude de 2017, les stimulations ciblaient dans tous les cas le CPFDLG.

### 3.2.3.2 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies cumulatives

Parmi les publications disponibles dans la littérature, quatre comparaient les efficacités des protocoles à haute et à basse fréquence chez les patients souffrant de TRD et traités par antidépresseurs. Deux d'entre elles impliquaient des stratégies « d'augmentation » et seront détaillées dans un premier temps. Elles montrent une hétérogénéité de résultats. Une étude ciblant la méthode des traitements « combinés » sera présentée dans un second temps. Elle ne retrouve pas de différence entre les effets de cette technique et ceux de la sham rTMS.

#### 3.2.3.2.1 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation »

Une première étude menée en 1999 Padberg et collaborateurs sur 18 patients (85) retrouvait des résultats suggérant une meilleure efficacité de protocoles haute fréquence. Cette étude visait à comparer les effets de stimulations à haute et basse fréquence sur le CPFDLG, comparativement à ceux de la sham rTMS. Les critères principaux de jugement étaient les échelles MADRS et HDRS. Les patients du groupe rTMS haute fréquence recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité de 90% du seuil moteur. Ceux du groupe rTMS basse fréquence recevaient

des stimulations à une fréquence de 0,3Hz et 100% du seuil moteur. Tous les participants recevaient 3200 impulsions par séance quotidienne durant 5 jours consécutifs. Il n'existait pas de différence entre les groupes en termes de distribution des traitements antidépresseurs. Parmi les participants, 4 (22%) recevaient de la paroxétine, 4 de l'amitriptyline, 2 (11%) de la néfadozone. De plus, un patient (5,5%) était traité par miansérine, un par mirtazapine, un par doxépine, un par sertraline, et un par tranylcipromine. Il est à noter que 3 (16,7%) patients, répartis également dans les groupes, ne prenaient aucun traitement. Les auteurs retrouvaient une plus diminution significativement plus importante ( $p < 0,05$ ) des scores moyens à la HDRS dans le groupe rTMS basse fréquence (-19%) que dans le groupe haute fréquence (-6%). Par ailleurs, les scores moyens du groupe sham rTMS augmentaient au cours de l'étude (+6%). Enfin, les auteurs retrouvaient une tendance comparable mais statistiquement non significative de ces résultats selon l'évolution des scores moyens à la MADRS.

Cependant, une autre étude réalisée par Höppner et collaborateurs en 2002 sur 30 patients dans un centre hospitalo-universitaire allemand ne retrouvait pas de différence clinique significative entre des groupes stimulés à haute et à basse fréquence (86), bien que les zones de stimulations différaient par rapport à l'étude précédente. Dans le groupe rTMS haute fréquence (20Hz) la région ciblée était le CPFDLG alors qu'à basse fréquence (1Hz) le CPFDLG était visé. Par ailleurs, il est à noter que parmi les patients inclus, 2 (6,6%) souffraient de dépression bipolaire. Cette étude randomisée et contrôlée versus sham rTMS, avait pour critères de jugement principaux les scores aux échelles HDRS-21 et BDI au terme d'une phase active de deux semaines. Les auteurs cherchaient également à évaluer la réponse clinique, définie par une diminution supérieure ou égale à 50% à l'une ou l'autre des deux échelles mentionnées ci-dessus. Les patients du groupe rTMS haute fréquence recevaient des stimulations à une intensité de 90% du seuil moteur, contre 110% pour ceux du groupe basse fréquence. Pour tous les participants, une séance de rTMS quotidienne était proposée durant 10 jours ouvrés consécutifs. Parmi eux, 7 recevaient de la trimipramine, 7 de la venlafaxine, 4 de la mirtazapine, 3 du citalopram, 2 de l'amitriptyline, 2 de la doxépine, 1 de la réboxétine, 1 de la néfadozone, 1 de la maprotiline, 1 de la miansérine et 1 de la clomipramine. Au terme de la phase active, les auteurs retrouvaient une diminution significative des scores moyens à l'HDRS dans les groupes rTMS 20Hz ( $p = 0,015$ ) et sham rTMS ( $p \leq 0,001$ ), mais pas dans le groupe

rTMS 1Hz ( $p=0,18$ ). Cependant, il existait une diminution significative des scores moyens à la BDI, aussi bien dans les groupes recevant de la rTMS active ( $p=0,029$ ) que dans le groupe sham rTMS ( $p=0,005$ ). Enfin les auteurs retrouvaient 2 (20%) patients répondeurs dans le groupe rTMS 20Hz, ainsi que 2 autres (20%) dans le groupe sham rTMS, et 1 dans le groupe 1Hz (10%) et selon les critères de réponse à la BDI. Enfin, il n'y avait qu'un seul répondeur selon les critères présentés pour l'HDRS.

D'autres études avec des objectifs comparables (87) (88) (89) (90) incluant un taux de patients souffrant de dépression bipolaire supérieur à 10% ont également été retrouvées mais ne seront pas détaillées ici. Elles présentaient toutes des résultats en faveur d'une efficacité comparable des protocoles de rTMS à haute et basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation ».

Deux études comparant les effets de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies « d'augmentation » ont ici été présentées. Leurs résultats sont divergents et ne suggèrent pas que le type de fréquence employée influe sur la réponse clinique. Cependant, ces travaux n'impliquaient pas toujours la stimulation des mêmes régions du CPFDL, limitant leur comparabilité. De plus, la deuxième étude (86) retrouvait une hétérogénéité de résultats selon le critère de jugement considéré.

#### 3.2.3.2.2 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à haute et à basse fréquence dans les stratégies de traitements « combinés »

A notre connaissance, il n'existe qu'une publication comparant les effets de la rTMS à haute et à basse fréquence pour des patients pour lesquels un nouveau traitement antidépresseur était initié en parallèle. Réalisée en 2015 par Eche et collaborateurs sur 16 patients, elle ne suggérait pas de différence entre les deux méthodes, chez des patients pour lesquels était instauré de la venlafaxine dès le début de la phase active (91). Il s'agit d'une étude randomisée, sans groupe contrôle sham rTMS. Le critère de jugement principal était l'échelle MADRS 10 items. Les auteurs cherchaient également à évaluer la réponse clinique, définie par l'obtention d'un score inférieur à 15 sur cette même échelle. Tous les participants recevaient une séance de rTMS quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs. Par la suite, ceux qui présentaient une réponse clinique étaient sortis de l'étude après une dernière évaluation. Les non-répondeurs recevaient quant à eux à nouveau 10 séances durant les jours ouvrés, deux semaines durant. Les patients du groupe rTMS haute fréquence recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité à 100% du seuil moteur, ciblant le CPFDFLG.

Il leur était administré un total de 2000 impulsions par séance. Ceux du groupe basse fréquence étaient stimulés à une fréquence de 1Hz, et également à 100% du seuil moteur. Cependant, la zone visée était alors le CPF/DLD. Par ailleurs, ils ne recevaient que 120 impulsions par séance. Un traitement par venlafaxine était instauré chez tous les participants 3 jours avant la première séance de rTMS à une posologie de 75 mg/j pendant 3 jours. Les doses étaient majorées à 150 mg/j le premier jour de la phase active. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative en termes de scores à la MADRS entre les deux groupes ( $p=0,58$ ). Par ailleurs, il n'y avait pas d'interaction entre les deux groupes et le temps ( $p=0,66$ ), suggérant ainsi que la diminution des scores à la MADRS était comparable entre les deux groupes. Enfin, il n'y avait pas de différence en termes de répondeurs entre les deux groupes ( $p=0,57$ ).

Les études comparant les effets de la rTMS à basse et à haute fréquence, qu'elles concernent des protocoles de stimulation simple ou différentes stratégies cumulant rTMS et chimiothérapie antidépressive, ne permettent pas d'émettre l'hypothèse que la fréquence de stimulation influe significativement sur l'effet thérapeutique de la rTMS.

#### 3.2.3.3 Evaluation de l'efficacité des stimulations bilatérales

Certains auteurs ont émis l'hypothèse de l'intérêt thérapeutique d'une stratégie combinant stimulations à basse et à haute fréquence au cours d'une même séance. L'évaluation de l'efficacité d'une telle technique a fait l'objet de plusieurs publications. A notre connaissance, les premiers travaux répondant à cet objectif ont été réalisés en 2003 (92) et ne concluaient pas à une meilleure efficacité comparativement à un groupe sham rTMS. Cependant, il s'agit d'une étude que ne sera pas détaillée ici car elle incluait 15,8% de patients souffrant de dépression bipolaire.

Des essais réalisés ultérieurement, et comparant les résultats retrouvés dans un groupe de patients recevant de la sham rTMS à ceux obtenus chez des participants bénéficiant de rTMS active unilatérale à haute ou basse fréquence seront ici présentés. Pour pouvoir mieux évaluer l'apport de protocoles « bilatéraux » par rapport aux protocoles « classiques », la présentation de ces publications sera réalisée en deux sous-parties qui correspondent à chacun des deux types de fréquence de stimulation. Enfin, une étude proposant d'évaluer l'intérêt d'une stimulation de zones corticales préalablement sélectionnées par tomographie par émission mono-photonique (SPECT) selon le niveau d'activité métabolique sera détaillée.

### 3.2.3.3.1 Comparaison de l'efficacité des stimulations bilatérales à celles de la rTMS à haute fréquence et de la sham rTMS

Deux études qui comparent l'efficacité de la rTMS bilatérale à celle de la rTMS à haute fréquence (10Hz), ou de la sham rTMS ont été réalisées par Blumberg et collaborateurs en 2012 (93) et 2016 (94). Elles retrouvaient des résultats en faveur d'une meilleure efficacité des protocoles de stimulation bilatérale comparativement à de la rTMS à haute fréquence ou de la sham rTMS. Ces travaux sont de puissances statistiques différentes puisque 74 patients étaient inclus en 2012 contre 121 en 2016. Tous deux ont été menés dans le même centre universitaire Canadien. Les objectifs des deux études étaient d'évaluer les effets de protocoles de rTMS bilatérale à l'aide du calcul du taux de rémission et de réponse clinique. Dans l'étude de 2012, la rémission était définie par un score inférieur ou égal à 10 sur l'échelle HDRS-17. Dans l'étude de 2016, la rémission était définie par un score inférieur ou égal à 7 à la HAMD-17. Dans les deux études, la définition de la réponse était une diminution supérieure ou égale à 50% du score par rapport à l'évaluation initiale, pour chacune des deux échelles. Dans chacune d'entre elles, les patients des groupes rTMS bilatérale recevaient de manière alternative des stimulations à une fréquence de 1Hz ciblant le CPFDLG puis de 20Hz visant le CPFDLG. Dans les deux études, une séance quotidienne était proposée durant 15 jours ouvrés consécutifs. D'une manière générale, tous les participants bénéficiant de rTMS active recevaient des stimulations à une intensité de 100 % du seuil moteur, à l'exception des patients d'un âge supérieur à 60 ans dans l'étude de 2016. Les auteurs précisaient alors avoir majoré le niveau d'intensité à 120% du seuil moteur pour ces participants afin de contrecarrer les effets d'une atrophie préfrontale liée à l'âge, déjà décrite dans d'autres publications (95,96). Par ailleurs, les patients affectés aux groupes rTMS active à haute fréquence recevaient des stimulations ciblant le CPFDLG. Dans l'étude de 2012, les auteurs retrouvaient dans le groupe rTMS bilatérale un taux de rémission (40,9%) significativement ( $p=0,028$ ) plus important que dans le groupe sham rTMS (6,7%) et non-significativement ( $p=0,061$ ) plus important que dans le groupe rTMS haute fréquence (8,3%), au terme de la phase active. Cependant, le taux de réponse clinique était significativement supérieur dans le groupe rTMS bilatérale (38,5%) comparativement aux groupes rTMS haute fréquence (4,5%) et sham rTMS (10%) (respectivement  $p=0,003$  et  $0,022$ ). De la même manière en 2016, le taux de rémission dans le groupe rTMS bilatérale (22,2%) était significativement ( $p=0,028$ )

supérieur au groupe sham rTMS (2,8%), et non-significativement ( $p=0,19$ ) supérieur à celui du groupe rTMS haute fréquence (8,8%) et. Enfin, le taux de réponse dans le groupe rTMS bilatérale (25%) était significativement supérieur ( $p=0,046$ ) à celui du groupe sham rTMS (5,6%) et non-significativement supérieur ( $p=0,56$ ) à celui du groupe rTMS haute fréquence (17,6%). D'autres travaux plus récents, publiés par Galletly et collaborateurs en 2017 (97) et portant sur 135 patients, retrouvaient des résultats allant dans le même sens. Ils incluaient 18% de patients souffrant d'une dépression bipolaire et pour cette raison ne seront pas ici détaillés.

Cependant, autre étude réalisée en 2012 par Fitzgerald et collaborateurs sur 66 patients dans deux centres d'étude au Canada et en Australie (98) ne suggérait pas de différence d'efficacité entre un protocole de stimulation bilatérale et des groupes recevant de la rTMS haute fréquence ou de la sham rTMS. Il s'agit d'un essai randomisé et en protocole double aveugle, qui retenait comme critères de jugement principaux les scores aux échelles HAMD, BDI et MADRS durant une phase active de 6 semaines. Le critère de jugement secondaire était la réponse clinique, définie par une diminution supérieure à 50% du score à l'échelle HAMD par rapport à l'évaluation initiale. Les patients des groupes rTMS bilatérale et sham rTMS recevaient des stimulations séquentielles, fonctionnelles, du CPFDL en alternance avec le CPFDLG. Dans le groupe rTMS bilatérale, elles étaient réalisées en alternance à une fréquence de 10Hz et à une intensité à 120% du seuil moteur du côté gauche et à 1Hz pour la même intensité du côté droit. Le bras d'étude « rTMS active » était constitué de patients recevant de la rTMS active à haute fréquence (10Hz) et ciblant le CPFDLG à une intensité de 120% du seuil moteur, en alternance avec de la sham rTMS ciblant le CPFDL. Tous les participants bénéficiaient d'une séance de stimulation quotidienne par jour ouvré durant 6 semaines consécutives. Une levée du double-aveugle était effectuée à la fin de la troisième semaine de traitement. Toutes échelles confondues, les auteurs retrouvaient systématiquement des scores moyens plus bas dans le groupe rTMS active comparativement aux deux autres. Cependant, bien que comparables à l'évaluation initiale, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes en termes de diminution des scores moyens à la BDI ( $p=0,36$ ) et à la MADRS ( $p=0,29$ ), et ce tout au long de l'étude. Seule une diminution significativement plus importante des scores moyens à l'HAMD dans le groupe rTMS active, comparativement au bras sham rTMS, était observée au terme de l'étude

( $p=0,02$ ). En outre, selon l'analyse post-hoc des résultats obtenus à la HAMD, il existait une différence non significative entre les groupes rTMS active et rTMS bilatérale à 3 et 6 semaines ( $p=0,09$ ). Enfin, il y avait à six semaines de la première séance de stimulation 10 répondants dans le groupe rTMS active et 4 dans le groupe rTMS bilatérale ( $p=0,08$ ).

Ces trois études présentent des résultats hétérogènes dans leur ensemble. Ceux-ci ne permettent pas d'hypothétiser une différence des effets induits entre ces techniques, bien que suggérant leur efficacité par rapport à de la sham rTMS.

#### 3.2.3.3.2 Comparaison de l'efficacité des stimulations bilatérales à celle de la rTMS à basse fréquence

Il n'existe pas à notre connaissance de travaux comparant les protocoles bilatéraux et à basse fréquence et répondant aux critères présentés dans la partie méthodologie. Parmi les études passées en revue, une seule s'intéressait à cette question, mais elle ne spécifiait pas explicitement le taux de dépression unipolaire dans la population d'inclusion. Elle a été réalisée en 2010 par Pallanti et collaborateurs (99) sur 60 patients recrutés dans un institut de neurosciences italien entre mars et octobre 2009. Les résultats présentés n'étaient pas en faveur d'une meilleure efficacité d'un protocole bilatéral comparativement à celle de la rTMS à basse fréquence (1Hz) ciblant le CPFDL. A l'inverse, ils suggéraient une meilleure efficacité de cette dernière.

#### 3.2.3.3.3 Evaluation de l'apport de l'imagerie dans les stimulations bilatérales

A travers une étude réalisée en 2005 sur 30 patients dans trois centres en Espagne (100), Garcia-Toro et collaborateurs cherchaient à évaluer l'intérêt de stimulations de zones corticales préalablement sélectionnées au moyen d'un repérage par SPECT du niveau d'activité métabolique. Les auteurs s'appuyaient ici sur l'hypothèse d'une meilleure efficacité de la rTMS à haute fréquence sur les régions cérébrales présentant un hypo-métabolisme hémodynamique, ainsi que de la rTMS basse fréquence sur les régions cérébrales présentant un hypermétabolisme. Ainsi, ils définirent groupe d'étude « SPECT+rTMS » qu'ils comparèrent à un groupe de stimulation bilatérale « classique » et à un groupe recevant de la sham rTMS. Ils ne retrouvèrent cependant pas de résultats en faveur d'une meilleure efficacité de la rTMS bilatérale à l'aide d'un tel repérage. Un des critères de jugement principaux était le score à l'échelle HAMD-21 au cours d'une phase active de 2 semaines et d'une phase de suivi de la même durée. Tous les participants bénéficiaient d'une séance quotidienne de rTMS les jours

ouverts, durant deux semaines consécutives. Les patients des groupes rTMS bilatérale et SPECT+rTMS recevaient de manière alternative des stimulations séquentielles à 1 Hz ciblant le CPFDLG puis à 20Hz visant le CPFDLG, à une intensité de 110% du seuil moteur. Au terme de la phase active, les auteurs retrouvaient une diminution statistiquement plus importante des scores moyens à la HAMD-21 dans les groupes rTMS active et SPECT+rTMS, comparativement au groupe sham rTMS ( $p=0,048$ ). Cependant, cette différence n'était plus significative à 2 semaines de la dernière séance de rTMS ( $p=0,121$ ). Par ailleurs, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes rTMS active et SPECT+rTMS au terme de la phase active (respectivement de 26,37% et 27,6%) et à 4 semaines (23,51% et 32,4%).

Plusieurs études visant à comparer l'efficacité des protocoles de rTMS bilatérale et à haute ou basse fréquence ont été présentées et montrant des résultats hétérogènes. D'autres travaux ont également été retrouvés mais incluaient plus de 10% de patients souffrant d'un trouble bipolaire. Ils présentaient également des résultats (101) (102).

### **3.3 Evaluation de l'efficacité de la TBS**

Les caractéristiques des protocoles de TBS ont été abordées en 2.4.3. Parmi les travaux disponibles dans la littérature, quatre en évaluent l'efficacité thérapeutique dans le traitement de la TRD. Certains comparent les effets de l'iTBS et de la cTBS par rapport à un groupe sham TBS ou de la rTMS à haute fréquence dans le traitement de la dépression unipolaire résistante. D'autres évaluent l'efficacité des protocoles de stimulation bilatérale de TBS.

#### **3.3.1 Evaluation de l'efficacité de l'iTBS**

Deux études visant à évaluer l'efficacité des protocoles d'iTBS et conformes aux critères de sélection présentés dans la partie méthodologie ont été retenues et présentent des résultats convergents en faveur d'une efficacité antidépressive de l'iTBS.

Une première publication de Li et collaborateurs de 2013 (103) suggérait une efficacité de l'iTBS par rapport à un groupe sham TBS. Cette étude présentait également des résultats répondant à d'autres objectifs, qui seront présentés dans les parties 3.3.2, 3.3.3 et 3.3.4. Elle incluait notamment des groupes recevant de l'iTBS active ou de la sham TBS. Ces bras étaient chacun composés de 15 patients souffrant de dépression unipolaire. Le critère de jugement principal était le score à l'échelle HDRS-17 au terme

d'une phase active de deux semaines. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à quantifier la réponse clinique, définie par une diminution supérieure à 50% du score à 2 semaines de la première stimulation, par rapport à l'évaluation initiale. Les patients du groupe iTBS active recevaient 1800 impulsions par séance quotidienne, durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient au terme des 10 séances de TBS une diminution significativement supérieure des scores moyens à l'HDRS-17 dans le groupe iTBS active comparativement au groupe sham ( $p=0,001$ ). De la même manière, il y avait significativement plus de répondeurs dans le groupe iTBS active ( $p=0,01$ ).

Un autre travail s'intéressait aux effets d'un protocole accéléré d'iTBS. Il s'agit d'une étude menée en 2016 par Duprat et collaborateurs, suggérant l'efficacité d'un protocole comprenant 5 séances quotidiennes d'iTBS durant quatre jours consécutifs. Cependant, les effets étaient parfois observables au moins deux semaines après la dernière session (104). Elle a été réalisée sur 50 patients recrutés dans quatre centres d'étude en Belgique. Ces participants étaient attribués après randomisation à l'un des deux groupes iTBS active et sham iTBS. Les critères de jugement principaux étaient les échelles HDRS-17 et BDI-I. Les auteurs cherchaient aussi à évaluer la réponse et la rémission clinique. La réponse était définie par une diminution supérieure à 50% des scores à l'HDRS-17 par rapport à l'évaluation initiale, et la rémission par l'obtention d'un score inférieur ou égale à 7 à cette même échelle. Les patients bénéficiant d'iTBS active recevaient 1620 impulsions par séance. L'étude était structurée selon un modèle cross-over, les patients recevant de la sham iTBS durant la première semaine de l'étude recevaient ensuite de la iTBS active après une période libre d'une semaine, et inversement pour l'autre groupe. Les patients bénéficiaient d'évaluation hebdomadaires, y compris jusqu'à trois semaines après le dernier jour d'iTBS, qu'elle soit fonctionnelle ou sham selon le groupe. Les évaluations psychométriques étaient notamment réalisées après la première semaine de stimulation suivie d'une semaine d'intervalle libre ( $T_2$ ), puis après une nouvelle semaine de stimulation de « type » inverse, elle-même suivie d'un intervalle libre d'une semaine ( $T_3$ ). Une dernière évaluation était effectuée après une période de suivi de 2 semaines ( $T_4$ ). Les auteurs retrouvaient une diminution comparable des scores moyens à l'HDRS-17 et à la BDI-I à  $T_3$  et  $T_4$  ( $p<0,01$ ). Cependant, il y avait 4 patients répondeurs (18%) dans le groupe ayant reçu de la iTBS active en premier contre 1 (4%) dans l'autre groupe à  $T_2$ . Cette

tendance était retrouvée à T<sub>3</sub>, car il y avait 4 répondeurs dans le groupe recevant cette fois ci d'iTBS active contre trois dans l'autre groupe, soit un total 12 patients répondeurs. Aussi, il y avait 18 patients répondeurs à T<sub>4</sub>. Les auteurs spécifiaient qu'une analyse des interactions selon la méthode ANOVA entre le temps et l'ordre n'était pas significatif ( $p=0,27$ ), suggérant une influence faible ou l'absence d'influence de l'ordre d'attribution des deux protocoles de iTBS. Enfin, il y avait à T<sub>3</sub> 7 patients présentant une rémission clinique, puis 14 à T<sub>4</sub>. La proportion de patients en rémission par groupe à l'évaluation intermédiaire à T<sub>2</sub> n'était cependant pas précisée.

Bien que deux autres études publiées en 2010 (105) (106) répondent à cette question, elles ne seront pas détaillées ici car le taux de patients inclus souffrant de dépression bipolaire était supérieur à 10%, ou n'était pas précisé. Les résultats d'une d'entre elles suggéraient une plus faible efficacité thérapeutique d'iTBS que de la cTBS. Ceux de l'autre, réalisée en modèle ouvert, allaient dans le sens d'une efficacité de l'iTBS. Dans les deux travaux, 2 séances quotidiennes de stimulation étaient délivrées pour les patients du groupe iTBS, comprenant 600 impulsions chacune.

Les résultats des deux travaux présentés vont dans le sens de l'efficacité de protocoles « communs » ou accélérés d'iTBS dans le traitement de la TRD.

### 3.3.2 Evaluation de l'efficacité de la cTBS

A notre connaissance, une étude de 2013 visant à évaluer l'efficacité de l'iTBS(103) et correspondant aux critères présentés dans la partie méthodologie est à ce jour disponible dans la littérature. Ses résultats ne suggéraient pas une efficacité significativement meilleure de la cTBS par rapport à un groupe sham. Les groupes cTBS active et sham cTBS étaient chacun constitués de 15 patients. Le critère de jugement principal était l'échelle HDRS-17. A travers cette étude, les auteurs cherchaient aussi à évaluer la réponse clinique, définie par une réduction du score supérieure à 50% par rapport à l'évaluation initiale, au terme d'une phase active de 2 semaines. Les patients du groupe cTBS active recevaient 1800 impulsions par séance quotidienne, durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient une différence non significative en termes de taux de diminution moyens aux scores à l'HDRS-17 entre le groupe cTBS active et sham TBS (respectivement 22,5% et 17,4%) au terme de la phase active. De plus, il n'y avait pas significativement plus de répondeurs dans le groupe cTBS active que dans le groupe sham TBS (respectivement 3 et 2) à cette évaluation.

Les résultats de cette étude ne sont pas en faveur d'une meilleure efficacité de la cTBS que de la sham cTBS dans le traitement de la dépression unipolaire, à l'image des résultats présentés en 3.3.1 concernant l'effet de l'iTBS.

### 3.3.3 Evaluation de l'efficacité de la TBS bilatérale

Suivant la même logique que pour les protocoles de rTMS bilatérale, des auteurs ont cherché à évaluer l'effet de stratégies combinant les techniques d'iTBS et de cTBS lors d'une même séance. Deux études disponibles portant sur la TBS bilatérale seront ici présentées. Leurs résultats vont dans le sens d'une meilleure efficacité de la TBS bilatérale comparativement à de la sham TBS.

Les résultats d'une première étude réalisée en 2013 par Plewnia et collaborateurs (107) sur 32 patients étaient en faveur d'une meilleure efficacité d'un protocole de stimulation bilatérale par rapport à de la sham TBS, délivrée dans l'un des deux groupes d'étude. Le critère de jugement principal était le taux de patients présentant une réponse clinique selon l'évolution des scores à l'échelle MADRS et par rapport à l'évaluation initiale. Les critères de jugement secondaires étaient les taux de réponse selon les échelles HAMD et BDI et de rémission selon les échelles MADRS, HAMD et BDI. La réponse clinique était définie par une diminution supérieure à 50% du score par rapport à l'évaluation initiale, indépendamment du type d'échelle. La rémission était définie par un score inférieur ou égal à 7 à l'échelle HAMD ou MADRS, ou inférieur ou égal à 8 selon la BDI. Les patients du groupe TBS bilatérale recevaient deux trains de 600 impulsions par session. Pour tous les patients, une séance de TBS (bilatérale ou sham) quotidienne était délivrée durant 30 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient un taux de réponse significativement plus important dans le groupe TBS bilatéral (56%) au terme de la phase active, comparativement au groupe sham TBS (25%) ( $p=0,047$ ). De la même manière, ils retrouvaient un taux de rémission plus important dans le groupe TBS bilatérale comparativement au groupe sham selon les échelles MADRS et BDI (respectivement  $p=0,079$  et  $0,061$ ). Cependant, il n'y avait pas significativement plus de réponse clinique selon la BDI ou l'HAMD, et de rémission selon l'HAMD dans le groupe TBS bilatérale comparativement au groupe sham TBS.

Une autre étude de 2013 (108) suggérait également une efficacité thérapeutique d'un protocole bilatéral comparativement à un groupe sham TBS. Les groupes TBS bilatérale et sham TBS étaient chacun constitués de 15 patients. Le critère de jugement principal était le score à l'échelle HDRS-17 au terme d'une phase active de

deux semaines. A travers cette étude, les auteurs cherchaient aussi à évaluer la réponse clinique, définie par une réduction du score supérieure à 50% par rapport à l'évaluation initiale au terme de l'étude. Les patients du groupe TBS bilatérale recevaient à chaque séance quotidienne 1800 impulsions en continu visant le CPFDLG ainsi que 1800 impulsions discontinues ciblant le CPFDLG, au cours de 10 jours ouvrés consécutifs. Les auteurs retrouvaient une diminution significativement plus importante des scores moyens à la HDRS-17 dans le groupe TBS bilatérale (52,5%) comparativement au groupe sham rTMS ( $p=0,001$ ). De la même manière, il y avait significativement ( $p=0,01$ ) plus de réponders dans le groupe TBS bilatérale (66,7%) que dans le groupe sham (13,3%)

Les résultats de ces deux études, bien qu'hétérogènes selon les échelles employées, suggèrent une efficacité de la TBS bilatérale dans le traitement de la TRD.

#### 3.3.4 Comparaison de l'efficacité des différents protocoles de TBS

Une étude comparant les différents protocoles d'iTBS, de TBS et de TBS bilatérale, et répondant aux critères de sélection présentés dans la partie méthodologie a été retrouvée dans la littérature. Réalisée en 2013 (103), elle visait à évaluer l'efficacité de ces stratégies entre elles et par rapport à un groupe sham. Les résultats suggéraient un effet thérapeutique plus important de la TBS bilatérale et de l'iTBS par rapport à la cTBS. En effet, les auteurs retrouvaient au terme de la phase active une diminution plus importante des scores moyens à l'HDRS-17 dans le groupe TBS bilatérale (52,5%) par rapport au groupe iTBS (42,3%), sans caractère statistiquement significatif. De plus, ces deux groupes montraient des scores moyens significativement plus abaissés que dans le groupe cTBS ( $p=0,001$ ). Aussi, il n'y avait significativement pas plus de réponders dans le groupe TBS bilatéral (66,7%) que dans le groupe iTBS (40%). Enfin, il y avait significativement plus de réponders dans les groupes TBS bilatérale et iTBS que dans le groupe cTBS ( $p=0,01$ ).

Les résultats de cet essai vont dans le sens d'une meilleure efficacité de l'iTBS et de la TBS bilatérale par rapport à de la cTBS. Elle ne suggère pas de différence entre la TBS bilatérale et l'iTBS

Différentes études disponibles et visant à comparer l'efficacité versus sham de différents protocoles de stimulation magnétique transcrânienne, dont la rTMS et la TBS ont été présentées. Leurs résultats, bien que constituant un ensemble hétérogène,

vont dans le sens d'un effet antidépresseur pour les protocoles d'iTBS et de TBS bilatérale.

### **3.4 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à celle des traitements antidépresseurs**

Afin d'évaluer l'apport potentiel de la rTMS en pratique clinique, il est nécessaire d'en faire la comparaison avec les résultats retrouvés avec des thérapeutiques actuelles de référence, dont les traitements antidépresseurs. Deux travaux s'intéressant à cette question ont été retrouvés, et présentent des résultats convergent, en faveur d'une efficacité comparable des deux traitements.

L'un d'entre eux a déjà été présenté en 3.2.2.3.2 (82). Ses résultats suggéraient une absence de différence entre les effets de la rTMS à basse fréquence et ceux de la venlafaxine.

Par ailleurs, une autre étude dont l'objectif principal était d'évaluer les effets thérapeutiques de la rTMS à basse fréquence (1Hz) par rapport à ceux de la venlafaxine ER a été réalisée en 2009 par Bares et collaborateurs (108). Menée sur 60 patients, elle suggérait une efficacité comparable entre un tel protocole de rTMS ciblant le CPF/DLD et un traitement par venlafaxine ER. Parmi les critères de jugement principaux, les auteurs avaient retenu les scores à la MADRS et à la Beck depressive inventory-short form (BDI-SF). Ils cherchaient également à évaluer le taux de réponse. La réponse était définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à la MADRS par rapport à l'évaluation initiale. Après randomisation, les patients attribués au groupe rTMS active recevaient des stimulations à une intensité à 100% du seuil moteur, et de la venlafaxine ER placebo. En outre, ils recevaient 600 impulsions à chaque séance quotidienne de stimulation durant 20 jours ouvrés consécutifs. Chez les participants de l'autre groupe, un traitement par venlafaxine ER était instauré dès le premier jour de la phase active à une posologie de 75mg/j. Cette dose était augmentée à 150 mg/j dès le 6<sup>ème</sup> jour, et pouvait à nouveau être majorée de 75mg/j tous les 5 jours selon l'efficacité clinique, sans dépasser 375mg/j. Cependant, elle pouvait être réduite de 150mg/j en cas de d'effets secondaires. Enfin, les patients présentant une mauvaise tolérance à une dose inférieure à 150mg/j étaient exclus de l'étude. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes en termes de diminution des scores moyens à la MADRS ( $p=0,38$ ), mais également à la BDI-SF ( $p=0,56$ ). Enfin, il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de

taux de réponse clinique, y compris lors d'une analyse des résultats en intention de traiter ( $p=0,55$ ).

D'autres travaux plus antérieurs, réalisés en 2005 par Christyakov et collaborateur (109) retrouvaient des résultats allant dans le sens d'une meilleure efficacité de la rTMS à haute fréquence (3Hz) et ciblant le CPFDLG comparativement à d'autres protocoles avec des paramètres de stimulation différents (10Hz), une autre zone cible (CPFDLG), ou une chimiothérapie par clomipramine. Cependant, le taux de patients inclus souffrant de dépression unipolaire n'était pas spécifié.

Les résultats de ces deux études sont homogènes et vont dans le sens d'une efficacité comparable de la rTMS à celle d'un traitement antidépresseur.

### **3.5 Comparaison de l'efficacité de la rTMS à celle de l'ECT**

L'ECT est un traitement efficace et reconnu de la dépression résistante, de pratique courante (110). Depuis une vingtaine d'années, des auteurs ont cherché à mettre en balance les efficacités de ces deux techniques à travers des études comparatives. Parmi les publications disponibles dans la littérature, huit travaux ont ici été retenus. Ils sont de puissances statistiques inégales ( $n=28$  ; 30 ; 36 ; 40 ; 42 ; 42 ; 73 ; 81). Les résultats de cinq d'entre eux suggèrent un effet antidépresseur supérieur de l'ECT, alors que 3 autres vont dans le sens d'une efficacité comparable des deux techniques.

A notre connaissance, les premiers travaux comparant l'efficacité de l'ECT et de la rTMS souffrant exclusivement de dépression unipolaire ont été réalisés par Graunhaus et collaborateurs en 2000 (111) sur 40 patients. Leurs résultats allaient dans le sens d'une meilleure efficacité des ECT. Les critères de jugement étaient la réponse clinique et l'évolution des scores à différentes échelles dont l'HDRS-17, la global depression scale (GDS) et la global assessment of function scale (GAS). Les patients étaient considérés comme répondeurs si le score à l'HRDS-17 diminuait d'au moins 50%, et celui à la GAS était supérieur ou égal à 60 au terme d'une phase active de 4 semaines. Les patients du groupe rTMS recevaient de la rTMS à haute fréquence (10Hz) à une intensité à 90% du seuil moteur. A chaque séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs, il leur était délivré entre 400 et 1200 impulsions. Les auteurs ne spécifiaient cependant pas la raison de la variation de ce paramètre. Les patients du groupe ECT bénéficiaient de deux séances par semaine, au cours desquelles il leur était délivré une charge électrique d'une intensité de 150% au dessus du seuil de

comitialité. Cette dernière était titrée toutes les deux ou trois séances afin de pouvoir systématiquement induire des crises comitiales supérieure ou égale à 25 secondes. Le positionnement des électrodes était par défaut en regard de l'hémisphère droit. Cependant, il pouvait être modifié pour obtenir une stimulation bilatérale en l'absence d'effet clinique à la 6<sup>ème</sup> séance. Les résultats ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes en termes de diminution moyenne des scores à l'HDRS-17 ( $p < 0,1$ ). Cependant, ils montraient un taux plus important de réponse clinique dans le groupe ECT ( $p < 0,05$ ). De plus, le taux de réponse était significativement plus important dans le groupe ECT ( $p < 0,01$ ) lorsque l'on considérait uniquement les patients souffrant de dépression avec caractéristiques psychotiques.

Par la suite, d'autres études retrouvaient des résultats allant dans le même sens. Des travaux de O'connor et collaborateurs sur 28 patients (112) suggéraient une meilleure efficacité de l'ECT comparativement à de la rTMS à haute fréquence après deux semaines de traitement dans une population de patients souffrant de TRD. Le critère de jugement était le score à l'HDRS. Les patients du groupe rTMS recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité de 90% du seuil moteur. Il leur était délivré 1600 impulsions à chaque séance quotidienne durant 10 jours ouvrés consécutifs. Les patients affectés au groupe ECT bénéficiaient de 6 à 10 séances d'ECT durant la phase active, selon le niveau de réponse clinique. Ils recevaient à chaque fois une charge électrique d'une intensité de 150% au dessus du seuil comitial, grâce à des électrodes placées en regard de l'hémisphère droit. Les auteurs retrouvaient dans le groupe ECT une diminution moyenne des scores à l'HDRS significativement supérieure à celle du groupe rTMS ( $p < 0,01$ ).

Une autre étude de 2011, réalisée sur 73 patients par Keshtkar et collaborateurs (113), retrouvait également des résultats similaires. Les critères de jugement présentés étaient les scores aux échelles HDRS-21 et BDI. Parmi les deux groupes établis après randomisation, l'un était composé de patients recevant de la rTMS à haute fréquence à une intensité de 90% du seuil moteur et ciblant le CPFDLG. Il était délivré aux participants affectés à ce groupe 408 impulsions par séance quotidienne durant dix jours ouvrés. Les patients du groupe ECT étaient quant à eux stimulés de façon bilatérale, à une intensité engendrant des crises comitiales d'une durée supérieure ou égale à 20 secondes. Ils bénéficiaient en tout de 10 séances d'ECT, réparties sur une durée de 3 semaines et un jour. Tous les patients étaient évalués préalablement à la

première séance et après la dernière session, indépendamment du groupe auquel ils appartenaient. Au moyen du calcul systématique de l'évolution des deux performances aux échelles HDRS-21 et BDI, les auteurs retrouvaient dans le groupe ECT une diminution moyenne des scores significativement plus importante que dans le groupe rTMS ( $p < 0,01$ ).

Les résultats d'une autre étude plus récente, réalisée en 2016 par Dannon et collaborateurs sur 81 patients (114) suggéraient également une meilleure efficacité de l'ECT. Les critères de jugement étaient alors l'HDRS-21 et la BDI-II. Les patients du groupe rTMS recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et à une intensité de 120% du seuil moteur. Il leur était délivré 1500 impulsions par séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs. Les participants affectés au groupe ECT bénéficiaient quant à eux d'un protocole conforme à des recommandations américaines (115). Cependant, la durée totale de traitement et la fréquence des séances n'étaient pas précisées. Les crises comitiales étaient considérées comme effectives si elles duraient plus de 25 secondes à l'observation clinique et plus de 30 secondes selon les tracés à l'électro-encéphalogramme. Les auteurs retrouvaient une plus importante diminution des scores moyens à l'HDRS-21 dans le groupe ECT comparativement au groupe rTMS ( $p < 0,012$ ). Cependant, les auteurs précisait qu'il y avait une diminution significative des scores moyens à l'échelle BDI-II dans les deux groupes.

Les résultats d'un autre essai réalisé par Eranti et collaborateurs en 2007 (116) sur 46 patients appuyaient également les résultats globalement retrouvés dans les différents travaux décrits jusqu'ici. Il est important de préciser que 4 patients (8,7%) souffraient d'un trouble bipolaire de l'humeur, répartis de manière égale dans les deux bras ECT et rTMS. Les critères de jugement principaux étaient l'HAMD, ainsi que la réponse et la rémission clinique selon cette même échelle. La réponse était définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score initial et la rémission par l'obtention d'un score inférieur ou égale à 8. Le critère de jugement secondaire était la BDI-II. Après randomisation, les patients du groupe rTMS recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité de 110% du seuil moteur. Une séance leur était proposée chaque jour durant 15 jours ouvrés consécutifs, au cours de laquelle ils recevaient 1500 impulsions. Les participants affectés au groupe ECT bénéficiaient de 2 séances hebdomadaires conformément au guidelines du Royal College of

Psychiatrists. Chez certains patients, les électrodes étaient placées en regard de l'hémisphère droit. Ils recevaient un courant électrique à une intensité de 50% au dessus du seuil de comitialité. Chez d'autres dont la stimulation était bilatérale, l'intensité de la charge délivrée était égale à 150% au dessus de ce même seuil. Pour des groupes initialement comparables, les auteurs retrouvaient des scores moyens significativement inférieurs dans le bras ECT comparativement au groupe rTMS ( $p=0,002$ ). De la même manière, il y avait 13 patients présentant une réponse clinique dans le groupe ECT (59,1%) contre 4 dans le groupe rTMS (16,7%) ( $p=0,006$ ).

Cependant trois autres travaux retenus suggéraient une efficacité comparable de la rTMS haute fréquence et de l'ECT.

Une première étude, menée en 2003 par Grunhaus et collaborateurs sur 42 patients (117) ne retrouvait pas de différence entre un groupe rTMS active et un groupe ECT. Les critères de jugement principaux incluaient notamment les scores aux échelles HDRS-17, la GDS et la GAS. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à évaluer la réponse et la rémission clinique. La réponse était définie par une diminution d'au moins 50% des scores à l'HRDS-17 par rapport à l'évaluation initiale et une cotation supérieure ou égale à 60 à la GAS étaient au terme de la phase active. La rémission correspondait quant à elle à un score inférieur ou égal à 8 à l'HDRS-17. Les patients affectés au groupe rTMS recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et à une intensité à 90% du seuil moteur. En outre, ils recevaient 1200 impulsions à chaque session journalière, durant 20 jours ouvrés consécutifs. Les participants du groupe ECT bénéficiaient d'un protocole conforme aux guidelines de l'american psychiatric association (APA). A chaque séance, ils recevaient une charge électrique d'une intensité égale à 150% au dessus du seuil de comitialité. Cependant, cette valeur pouvait être majorée de 10 à 20% au cours des séances ultérieures si les crises comitiales observées cliniquement et selon les tracés à l'électroencéphalogramme duraient moins de 25 secondes. Les électrodes étaient positionnées par défaut en regard de l'hémisphère droit, mais pouvaient être déplacées en vue d'une stimulation bilatérale dès la 6<sup>ème</sup> séance pour les patients ne présentant pas une diminution d'au moins 30% de leur score à l'HDRS-17. Tous les participants affectés à ce groupe bénéficiaient de 6 séances d'ECT à minima au cours de l'étude. Par ailleurs, les sessions pouvaient être répétées jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique. Enfin, les examinateurs pouvaient arrêter le protocole s'ils estimaient qu'il n'y avait aucun

bénéfice thérapeutique potentiel à la poursuite des séances. Les auteurs retrouvaient une diminution comparable dans les deux groupes en termes de scores moyens à l'HDRS-17 ( $p=0,01$ ) et la GDR ( $p=0,01$ ) à l'issue de la phase active. De la même manière, il y avait un taux comparable de réponse clinique ( $p=0,01$ ) et de rémission clinique (30%) dans les deux groupes.

D'autres travaux, publiés par Schulze-Rauschenbach et collaborateurs en 2005 et portant sur 30 patients recrutés dans un centre hospitalo-universitaire à Bonn en Allemagne (118) appuyaient ces résultats. Les critères de jugement principaux étaient les scores à l'HDRS-17 et à la BDI. A travers cette étude, les auteurs cherchaient également à évaluer le taux de réponse clinique, définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à l'HDRS-17 par rapport à l'évaluation initiale. Les patients du groupe rTMS recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et à une intensité de 100% du seuil moteur. Ils bénéficiaient de 2 à 3 séances hebdomadaires pour un nombre total moyen de 10,4 séances (déviation standard= 1,4). Les participants du groupe ECT bénéficiaient d'un protocole conforme aux guidelines de l'APA. A chaque séance bihebdomadaire, ils recevaient une charge électrique d'une valeur comprise entre 100% et 150% au dessus du seuil de comitialité, à l'aide d'électrodes exclusivement positionnées en regard de l'hémisphère droit. Ils bénéficiaient en tout de 9,9 séances (DS= 2,7) en moyenne. Lors d'une ultime évaluation réalisée 8 jours après la dernière séance de traitement, les auteurs retrouvaient dans les groupes rTMS et ECT une diminution statistiquement comparable des scores moyens à l'HDRS et à la BDI, par rapport aux évaluations initiales. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de réponse entre le groupe rTMS (44%) et le groupe ECT (46%).

Une dernière étude avec des objectifs similaires, menée par Rosa et collaborateurs en 2006 sur 42 participants recrutés à l'institut psychiatrique de l'université de Sao Paulo, au Brésil (119) retrouvait également des résultats allant dans ce sens. A travers cette étude, les auteurs cherchaient à comparer le taux de réponse et de rémission clinique chez des patients souffrant de dépression et recevant de la rTMS comparativement à d'autres participants traités par ECT. La réponse était définie par une diminution supérieure ou égale à 50% du score à l'HDRS par rapport à l'évaluation initiale. Le critère de rémission clinique était l'obtention d'un score inférieur ou égal à 7 à cette même échelle. Les patients du groupe rTMS recevaient des stimulations à une

fréquence de 10Hz et une intensité à 100% du seuil moteur. En outre, il leur était délivré 2500 impulsions à chaque séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs. Les participants du groupe ECT bénéficiaient d'un protocole conforme aux guidelines de l'APA. Trois séances leur étaient proposées par semaine. La durée totale maximale du traitement était de 4 semaines. Les patients présentant une réponse clinique en cours de phase active étaient immédiatement retirés de l'étude. Tous les participants affectés au groupe ECT recevaient à chaque séance une charge électrique d'une intensité correspondant à 350% au dessus du seuil de comitialité. Les électrodes étaient placées par défaut en regard de l'hémisphère droit. Cependant, en l'absence de réponse clinique à deux semaines de la première séance, ces paramètres étaient modifiés en vue d'une stimulation bilatérale et de la délivrance d'une charge électrique égale à 50% au dessus du seuil de comitialité. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes rTMS et ECT en termes de taux de réponse ( $p=0,557$ ) et de rémission clinique ( $p=0,631$ ). De plus, une analyse des résultats en intention de traiter retrouvait des résultats comparables (respectivement  $p=0,35$  et  $0,65$ ).

Ces différentes études visant à comparer l'efficacité antidépressive de l'ECT et de la rTMS présentent une hétérogénéité de résultats. Cependant, la majorité (60%) d'entre eux suggère un effet clinique plus favorable suite à un protocole d'ECT, y compris dans le traitement des épisodes dépressifs avec caractéristiques psychotiques.

### **3.6 Evaluation de l'efficacité de la rTMS dans la prévention de la rechute dépressive**

La rechute dépressive correspond selon les recommandations de bonne pratique de la haute autorité de santé (HAS) et le DSM-IV à une réactivation symptomatique dans une période inférieure à 6 mois après la rémission d'un épisode dépressif isolé, elle-même définie par une période d'au moins deux mois sans symptômes dépressifs significatifs (120). A ce jour, les taux de rechute suite à un protocole de rTMS efficace ont été peu évalués. Parmi les publications retrouvées dans la littérature disponible, sept comportaient une période de suivi d'au moins 6 mois et étaient conformes aux critères de sélection présentés dans la partie méthodologie. Ces études allaient toutes dans le sens d'un effet protecteur de la rTMS dans la rechute clinique. Parmi celles-ci, trois avaient pour objectif d'évaluer la durabilité de l'effet antidépresseur de la rTMS et étaient structurées selon un modèle d'étude ouvert. Deux autres travaux évaluaient

l'intérêt d'une poursuite de séances mensuelles ou hebdomadaires « d'entretien ». Enfin, deux publications visaient à comparer l'efficacité de la rTMS par rapport à celle de l'ECT.

### 3.6.1 Evaluation de l'efficacité de la rTMS dans la prévention de la rechute dépressive dans des études en modèle ouvert

Parmi les articles disponibles, trois études ouvertes qui visent à évaluer la rechute dépressive chez des patients ayant reçu des séances de rTMS ont été retenues. Les définitions de la réponse et de la rémission clinique ainsi que de la rechute seront précisées telles que présentées pour chaque publication. Dans un premier temps, des travaux incluant des patients ayant présenté au moins une réponse clinique à un protocole de rTMS au cours d'un essai préalable et portant sur une période de suivi d'au moins 6 mois seront détaillés. Par la suite, une autre étude rétrospective sur des participants traités hors de tout protocole de recherche serait présentée.

Une étude publiée en 2010 par Janicak et collaborateurs (121) retrouvait un taux de rechute de 10% durant une phase de suivi de 6 mois. La définition de la rechute était une réapparition de la totalité des critères de l'épisode dépressif majeur selon le DSM-4 durant deux semaines consécutives, ou l'absence d'un retour à une réponse partielle malgré la réintroduction d'un protocole de rTMS de 6 semaines. La définition de la réponse partielle était une diminution supérieure à 25% du score à l'HAMD par rapport à l'évaluation initiale, réalisée lors de l'étude antérieure. Au cours de cette dernière, chaque patient avait présenté une amélioration au moins dans cette mesure, en l'absence de tout traitement antidépresseur en cours. Les stimulations y étaient effectuées à haute fréquence (10Hz) et à une intensité à 120% du seuil moteur. A chaque séance quotidienne durant 30 jours ouvrés consécutifs, il leur était délivré un total de 3000 impulsions. Suite à cette réponse partielle, la fréquence des stimulations avait été progressivement réduite en vue d'un arrêt. Cette diminution s'effectuait sur une période de trois semaines, durant laquelle un traitement antidépresseur en monothérapie était initié en parallèle. La molécule prescrite répondait alors aux critères de l'ATHF, selon le niveau de résistance de chaque patient. Enfin, au cours des 6 mois de l'étude, 10 patients avaient présenté une rechute clinique (10,1%) après 164 jours ( $\pm 4$ ) du début de la phase de suivi.

Une deuxième étude observationnelle a été réalisée par Dunner et collaborateurs entre 2010 et 2012 dans 42 centres d'études (122), sur des participants ayant présenté

une rémission à de la rTMS à haute ou basse fréquence. La rémission était définie par un score inférieur à 6 à la quick inventory of depressive symptoms-self reported 16 item version (QIDS-SR) et celle de la rechute l'obtention d'un score supérieur à 11 à cette même échelle. Durant la phase de suivi, les patients pouvaient maintenir une chimiothérapie antidépressive préalablement instaurée. Au terme de celle-ci, parmi les 78 patients initialement en rémission, 55 (70,5%) présentaient un maintien de cet état. Les auteurs spécifiaient que parmi les 23 autres participants, le nombre de rechutes était plus important au cours des 6 premiers mois (n=14) que dans les six derniers (n=9).

Enfin, une troisième étude menée de manière rétrospective par Cohen et collaborateurs en 2009 sur 204 patients dans un centre spécialisé dans la rTMS à Sao Paulo (123) retrouvait un taux de rechute de 77,4% durant une phase de suivi de six mois. La rechute était alors définie par l'obtention d'un score supérieur à 8 à l'HDRS. Les patients avaient tous présenté au préalable une rémission clinique, définie par l'obtention d'un score inférieur ou égal à 7 à l'HDRS suite à un protocole de rTMS à haute ou basse fréquence (de 1 à 20Hz) et à des intensités variables. Le nombre d'impulsions par séance et de sessions totales était variable et dépendait de l'amélioration clinique observée. Au cours de la phase de suivi, 88% des patients prenaient un traitement psychotrope. Parmi ceux-ci, 31,8% étaient traités par ISRS, 25,9% par ISRSNa, 12,7% par antidépresseurs tricycliques, 6,7% par IMAO, 18,1% par neuroleptiques, 13,3% par régulateurs de l'humeur à visée antiépileptique et 4,3% par sels de lithium. Au terme de la phase de suivi, les auteurs retrouvaient un taux de rechute de 74,5%(±4,5). Par ailleurs, la durée moyenne de rémission était de 119,3 jours (±4,9).

Les différentes études présentées montrent une hétérogénéité de résultats. Pour autant, elles sont difficilement comparables car elles proposent des définitions variables des critères de jugements, et certaines ne statuent pas explicitement si une part des patients inclus avaient préalablement répondu à de la sham rTMS. Enfin, une étude évaluait l'efficacité de la rTMS dans la prévention de la rechute en stratégie «d'augmentation», alors que dans les deux autres travaux, des taux inégaux de patients recevant un traitement antidépresseur étaient évalués.

### 3.6.2 Comparaison de l'efficacité de la rTMS et de l'ECT dans la prévention de la rechute dépressive

Il n'existe à notre connaissance qu'une étude visant à comparer l'efficacité de la rTMS dans la prévention de la rechute dépressive comparativement à celle de l'ECT, durant une période de suivi de 6 mois. Réalisée 2002 par Dannon et collaborateurs sur 41 patients souffrant d'un trouble dépressif majeur (124), elle montrait des résultats qui ne suggéraient pas de différence significative entre les deux méthodes. La rechute était ici définie par la réémergence d'une symptomatologie correspondant aux critères du trouble dépressif majeur selon le DSM-IV et d'un score supérieur ou égal à 16 à l'HDRS. Tous les participants avaient présenté au préalable une réponse à un protocole de rTMS ou d'ECT. La définition de la réponse était alors l'obtention d'un score inférieur ou égal 10 à l'HDRS, ou une diminution supérieure ou égale à 60% du score par rapport à une évaluation préalable à l'initiation de tout traitement. Pour les patients du groupe rTMS, les caractéristiques de stimulation étaient une fréquence de 10Hz et une intensité de 90% du seuil moteur. A chaque séance quotidienne durant 20 jours ouvrés consécutifs, 1200 impulsions étaient délivrées. La prise d'un traitement autre que du lorazepam n'était pas tolérée durant cette phase active. Les participants affectés au groupe ECT avaient quant à eux bénéficié d'un protocole conforme aux recommandations de l'APA. Ils recevaient à chaque séance une charge électrique d'une intensité égale à 250% du seuil de comitialité. Les électrodes étaient disposées par défaut en regard de l'hémisphère droit exclusivement (position « d'Iglia »). Cependant, s'il n'avait pas été constaté de diminution supérieure ou égale à 30% du score à l'HDRS à la 6<sup>ème</sup> session, le positionnement pouvait être modifié en vue d'une stimulation bilatérale. Le seul traitement autorisé durant cette période était également le lorazepam. A partir du début de la phase de suivi, tous les patients à l'exception d'un recevaient une chimiothérapie antidépressive. Les traitements concernés étaient les ISRS (n=21), la venlafaxine (n=10), la mirtazapine (n=6), ou un IMAO non-sélectif (n=3). D'autres traitements adjuvants pouvaient être également proposés selon la symptomatologie, tels que des neuroleptiques ou de l'acide valproïque. Les auteurs retrouvaient un taux non significativement inférieur de patients présentant une rechute dans le groupe rTMS (19%) comparativement au groupe ECT (20%).

### 3.6.3 Evaluation de l'intérêt de séances d'entretien de rTMS

Parmi les articles disponibles dans la littérature, deux études visant à évaluer l'intérêt

de séances de rTMS d'entretien chez des patients ayant au moins présenté une réponse clinique lors d'un protocole de rTMS ont été retenues.

Une première étude ouverte, menée en 2005 par O'Reardon et collaborateurs sur 10 patients (125) suggérait une efficacité de séances d'entretien de rTMS hebdomadaires. Les participants inclus avaient alors tous présentés une réponse clinique à un protocole de rTMS. Il leur était proposé des séances d'entretien ciblant le CPFDLG au rythme d'une à deux sessions par semaine. Les stimulations étaient délivrées à 100% du seuil moteur, et le plus souvent à une fréquence de 10Hz. Durant la plupart des séances, chaque participant recevait un total de 2000 impulsions. Les séances étaient maintenues pendant une durée allant de 6 mois à 6 ans. Les auteurs constataient que 7 patients retrouvaient un bénéfice modéré à marqué à la poursuite de séances d'entretien. Parmi eux, 3 n'étaient plus sous antidépresseur durant la phase de suivi.

Une deuxième étude, réalisée en 2015 par Phillip et collaborateurs sur 49 patients (126) visait quant à elle à comparer l'efficacité de séances d'entretien par rapport à un groupe contrôle, durant une période de suivi de 44 semaines. Tous les participants étaient issus d'une étude antérieure récente, durant laquelle ils avaient reçu 30 séances de rTMS réparties sur 6 semaines. Au terme de cette phase active, tous avaient présenté une réponse clinique, définie par l'obtention d'un score inférieur à 15 à la HAMD et une diminution supérieure à 25% par rapport à leur évaluation initiale. Le critère de jugement principal était le maintien de la réponse clinique, défini par l'absence d'une nécessité d'une reprise de séances curatives de rTMS. Après randomisation, les patients étaient attribués dans deux groupes. Dans l'un des deux, les patients ne recevaient plus aucun traitement. Dans l'autre, ils recevaient des stimulations à une fréquence de 10Hz et une intensité à 120% du seuil moteur durant des séances mensuelles de rTMS. A chacune de ces sessions, il leur était délivré un total de 3000 impulsions. Au terme de la période de suivi, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les deux groupes en termes de maintien de la réponse clinique. En effet, il n'y avait pas significativement plus de patients nécessitant une reprise de séances de rTMS à visée curative dans le groupe recevant de la rTMS d'entretien (39%) par rapport au groupe contrôle (35%) durant la phase active ( $p > 0,1$ ).

Ces deux études montrent une hétérogénéité de résultats et ne permettent pas de statuer sur l'intérêt d'un maintien de séances de rTMS d'entretien chez des patients

ayant au moins répondu à un protocole de stimulation initiale.

Peu d'études ont visé à évaluer le taux de rechute suite à un protocole de rTMS « efficace ». De plus, la définition de cette efficacité variait considérablement d'un travail à l'autre, fluctuant entre la réponse et la rémission clinique préalable. Par ailleurs, celle de la rechute n'était également pas consensuelle. Enfin, les travaux retenus étaient souvent de faible puissance ou niveau de preuve. Pour autant, les données actuelles semblent suggérer que la rTMS diminue le risque de rechute et que ce dernier n'est pas plus élevé que pour un traitement antidépresseur (127).

## **4 Recommandations et guidelines sur l'utilisation de la rTMS**

### **4.1 Recommandations et guidelines européennes**

En 2014, Lefaucheur et collaborateurs (128) publiaient des recommandations sur l'utilisation thérapeutique de la rTMS. Les auteurs soulignaient qu'il existait déjà des niveaux de recommandation de bonne pratique élevés pour la prise en charge de la phase aiguë de l'épisode dépressif majeur, dans d'autres pays européens tels que la Finlande, la Serbie ou encore l'Allemagne. Ils proposaient de redéfinir les indications de la rTMS par rapport à celles d'autres thérapeutiques de référence. De plus, ils présentaient pour chaque type de paramètre des conditions de stimulation « optimales ».

#### **4.1.1 Recommandations et guidelines européennes: indications de la rTMS dans le traitement de la dépression**

Dans un premier temps, les auteurs rappelaient l'indication émise par la FDA en octobre 2008 qui indiquait « l'emploi de la rTMS dans le traitement de la phase aiguë des épisodes dépressifs majeurs résistants à au moins une chimiothérapie antidépressive ».

#### **4.1.2 Recommandations et guidelines européennes: recommandations sur la zone de stimulation**

En s'appuyant sur les résultats d'une 40aine d'études et d'une études comparant plusieurs méta-analyses (129) classées en 4 différents échelons selon leur niveau de preuve, ils établissaient un niveau A de recommandation, correspondant à un effet antidépressif établi, pour l'utilisation de la rTMS à haute fréquence sur le CPFDLG. Après l'étude de 5 essais contrôlés et d'une méta-analyse de 2013 (46), ils définissaient un niveau B de recommandation de l'emploi de la rTMS basse fréquence sur le CPFDLG, correspondant à un effet thérapeutique probable. De plus, en prenant en considération les résultats de 8 études et d'une autre méta-analyse de 2013 (130) ils précisaient un niveau B de recommandation dans le choix entre un protocole à haute ou à basse fréquence, soit une absence probable de différence d'efficacité entre les deux techniques. En outre, les auteurs proposaient l'emploi de stimulations à une basse fréquence chez des patients n'ayant pas répondu à un protocole à haute fréquence, et inversement. Enfin, en prenant en compte les résultats de 10 études comprenant un groupe contrôle et devant une importante hétérogénéité des résultats

de ces derniers, ils ne recommandaient pas l'utilisation de rTMS bilatérale.

#### 4.1.3 Recommandations et guidelines européennes: nombre d'impulsions, de sessions et intensités de stimulation

En s'appuyant sur des publications de 2003 (131), et de 2013 (46) les auteurs considéraient que la démonstration d'un taux de réponse clinique significativement plus important avait été faite pour un nombre total de sessions important (>10), une intensité de stimulation supérieure à 100% du seuil moteur, ainsi qu'un nombre total d'impulsions par séance supérieur à 1000 (selon l'étude de 2003) voire 1200 (selon l'étude de 2013).

#### 4.1.4 Recommandations et guidelines européennes: fréquences de stimulation

En prenant en compte 20 travaux étudiant l'effet de différentes fréquences de stimulation, les auteurs considéraient comme « raisonnable » d'employer des fréquences allant de 10Hz à 20Hz dans la stimulation à haute fréquence du CPFDLG. Ils ne donnaient cependant pas d'indications pour les protocoles à basse fréquence.

#### 4.1.5 Recommandations et guidelines européennes: méthode de ciblage

Les auteurs opposaient la « procédure standard » et manuelle de repérage de la zone-cible de stimulation à celle réalisée à l'aide de systèmes de neuro-navigation tels que la TEP, la SPECT ou l'IRM fonctionnelle. Ils considéraient que le nombre d'études comparatives était alors trop faible ( $n < 10$ ) pour recommander le positionnement des bobines au moyen de techniques d'imagerie en pratique courante. Ils soulignaient cependant l'intérêt de cette technique pour la recherche de marqueurs de réponse à la rTMS chez des patients souffrant de dépression.

#### 4.1.6 Recommandations et guidelines européennes: dépression unipolaire et bipolaire

Les auteurs soulignaient la part importante de travaux mélangeant des cas de dépression unipolaire et bipolaire dans leur population d'étude, alors que ces deux entités intègrent des cadres nosologiques distincts et n'impliquent pas les mêmes stratégies thérapeutiques. Après avoir pris en considération 10 études portant exclusivement sur des patients souffrant de dépression unipolaire, ils établissaient un niveau A de recommandation, correspondant à une « efficacité établie », de l'utilisation de la rTMS à haute fréquence sur le CPFDLG ou à basse fréquence sur le CPFDLG dans cette indication.

#### 4.1.7 Recommandations et guidelines européennes: stratégies « d'augmentation » et traitements « combinés »

A l'aide de l'étude de 5 publications, les auteurs définissaient un niveau C de recommandation, correspondant à un possible effet potentialisateur de la rTMS sur la chimiothérapie dans les stratégies « d'augmentation ». De plus, en prenant en considération 5 autres travaux, ils proposaient un niveau B de recommandation, correspondant à un probable effet « cumulatif », de l'action antidépressive de la rTMS et d'une chimiothérapie en protocole de traitements « combinés ».

#### 4.1.8 Recommandations et guidelines européennes: intérêts de la rTMS par rapport à l'ECT

En prenant en considération 9 études et 3 méta-analyses, les auteurs concluaient que la rTMS était « probablement inefficace » dans le traitement de patient souffrant de dépression avec des caractéristiques psychotiques, qui constitue la principale indication clinique de l'ECT. Ils spécifiaient que la rTMS était susceptible d'être aussi efficace que l'ECT dans le traitement de la dépression sans caractéristiques psychotiques, mais qu'un nombre restreint d'études disponibles traitait de cette question. De plus, les auteurs précisait qu'ils ne pouvaient parvenir à une conclusion sur la comparaison l'efficacité de la rTMS et de celle de l'ECT en fonction du niveau de résistance aux traitements.

### **4.2. Recommandations nord-américaines sur l'utilisation de la rTMS dans le traitement de la dépression résistante**

Parmi les recommandations et guidelines disponibles dans la littérature, des publications réalisées par des auteurs canadiens et états-uniens ont été retrouvées.

#### 4.2.1 Recommandations canadiennes sur l'utilisation de la rTMS dans le traitement de la dépression résistante

A l'image des recommandations françaises que décrites plus haut, d'autres guidelines de la canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) parues en 2016 (132) proposaient également une évaluation la place de la rTMS dans le traitement de l'épisode dépressif majeur et d'en définir les paramètres optimaux d'utilisation.

##### 4.2.1.1 Recommandations canadiennes: indications de la rTMS dans le traitement de la dépression

Les auteurs suggéraient d'une manière générale l'utilisation de la rTMS comme

stratégie thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne, c'est-à-dire pour des patients n'ayant pas présenté de réponse à un traitement antidépresseur. A l'aide d'une échelle allant de 1 à 4 et classant de manière décroissante les niveaux de preuve des publications actuelles, ils attribuaient à l'utilisation de la rTMS un échelon 1 aussi bien en termes d'efficacité thérapeutique dans le traitement de la phase aiguë d'un épisode dépressif unipolaire que dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque et de la tolérabilité clinique. Cependant, ils définissaient un niveau 3 de recommandation concernant la durabilité de l'effet clinique thérapeutique.

#### 4.2.1.2 Recommandations canadiennes: zones de stimulation

Les auteurs établissaient un niveau 1 de preuve pour la rTMS à haute fréquence ciblant le CPFDLG et à basse fréquence visant le CPFDL, recommandant ces deux techniques en première ligne dans le traitement de patients en phase aiguë d'un trouble dépressif majeur. Ils indiquaient en cas d'échec l'utilisation de la rTMS bilatérale avec une alternance de stimulations à haute fréquence visant le CPFDLG et à basse fréquence ciblant le CPFDL. Ils définissaient un fort niveau de preuve pour l'efficacité de cette technique (échelon 1). Des stimulations à basse fréquence pour des patients n'ayant pas répondu à un protocole à haute fréquence, et inversement, étaient également recommandés en deuxième intention, mais étaient pondérées d'un niveau de preuve plus bas (échelon 3). De plus, les auteurs définissaient les protocoles d'iTBS ciblant le CPFDLG et de cTBS visant le CPFDL, ainsi que de l'iTBS bilatérales visant le Cortex Préfrontal Dorso-Médian (CPFDM) comme des traitements de dernière intention, et les ponctuaient d'un bas niveau de preuve (échelon 3). Enfin, ils recommandaient en 3<sup>ème</sup> ligne la rTMS bilatérale et à haute fréquence ciblant les CPFDM.

#### 4.2.1.3 Recommandations canadiennes: nombre d'impulsions, de sessions intensités de stimulation

Les auteurs recommandaient d'une manière générale des stimulations à des intensités allant de 110 à 120 % du seuil moteur dans les protocoles de rTMS, et de 70 à 80% dans la TBS (échelon 1). De la même manière, ils suggéraient l'emploi de protocoles comprenant 5 séances hebdomadaires (échelon 1), et de poursuivre ce traitement dans une limite de 20 sessions jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique, (échelon 1). Ils proposaient cependant de prolonger les protocoles jusqu'à 30 séances pour les patients présentant une réponse mais pas de rémission clinique (échelon 3). Enfin, ils

recommandaient la poursuite de séance de rTMS pour le maintien de la réponse clinique, une fois celle-ci obtenue (échelon 3). Les auteurs ne statuaient pas cependant sur le nombre optimal d'impulsions à délivrer par séance.

#### 4.2.1.4 Recommandations canadiennes: fréquences de stimulation

Les auteurs précisait que « conventionnellement », les stimulations à haute fréquence étaient réalisées dans une fourchette allant de 5 à 20 Hz et celles à basse fréquence de 1 à 5Hz, mais ne présentaient pas d'autres recommandations sur la modulation de ce paramètre.

#### 4.2.1.5 Recommandations canadiennes: méthode de ciblage

Les auteurs considéraient que la méthode de ciblage guidée par IRM fonctionnelle était plus précise que celle réalisée de « manuellement », mais ne statuaient pas explicitement son utilisation systématique en pratique clinique.

#### 4.2.1.6 Recommandations canadiennes: dépression unipolaire et bipolaire

Ces recommandations concernaient la prise en charge du trouble dépressif majeur et ne traitaient donc pas la question de la dépression bipolaire.

#### 4.2.1.7 Recommandations canadiennes: stratégies « d'augmentation » et traitements « combinés »

Les auteurs précisait qu'il n'y avait pas de preuve clinique suggérant le bénéfice d'un arrêt plutôt qu'un maintien d'une chimiothérapie préalablement instaurée, et inversement. Cependant, ils spécifiaient qu'une méta-analyse (133) montrait que la mise en route d'un nouveau traitement antidépresseur dès le début d'un protocole de rTMS engendrait un taux de réponse et de rémission clinique supérieur à de la stimulation en monothérapie.

#### 4.2.1.8 Recommandations canadiennes : intérêts de la rTMS par rapport à l'ECT

En prenant en considération plusieurs méta-analyses (134,135), les auteurs recommandaient que la rTMS soit envisagée avant l'initiation d'un protocole d'ECT. De plus, ils précisait que des patients ne répondant pas à la sismothérapie seraient peu susceptibles à présenter une réponse à de la rTMS.

#### 4.2.2 Recommandations de l'APA

L'APA a émis en 2010 des guidelines (136) pour la prise en charge du trouble dépressif majeur, dans lesquelles elle ne recommandait pas l'usage de la TMS dans le traitement

de première intention du trouble dépressif majeur, du fait de l'insuffisance de données la concernant. De plus, aucune conduite à tenir engageant de la TMS dans un traitement d'entretien, de maintenance ou de prévention secondaire n'était précisée.

#### 4.2.3 Recommandations de la société clinique de la TMS

La société clinique privée de la TMS « clinical TMS society », basée en Californie et composée à 87% de membres états-uniens, a également publié des recommandations de bonne pratique clinique dans épisode dépressif constitué chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur, mises à jour en Mars 2016 (137). Ces dernières sont présentées comme relevant d'une forte influence des indications émises par la FDA. Elles présentaient en 5 points les indications à l'utilisation de protocoles de TMS, mais donnaient peu de précisions sur les paramètres optimaux de stimulation. D'une manière générale, elles stipulaient qu'une séance de stimulation à haute fréquence ciblant des régions préfrontales gauches et délivrée quotidiennement durant 4 à 6 semaines présente un fort niveau de preuve en termes d'efficacité et de sécurité dans le traitement curatif d'un épisode dépressif chez des patients souffrant de TRD ou présentant une intolérance aux antidépresseurs. Les auteurs précisait également que des patients présentant une réponse clinique d'apparition « lente » pouvaient bénéficier d'une à 4 semaines supplémentaires de stimulations. Enfin, s'appuyant sur les résultats d'une étude réalisée par l'entreprise Brainsway® sur 181 patients recrutés dans 20 centres d'études aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Israël, il suggéraient qu'une poursuite des stimulations durant 12 semaines supplémentaires au rythme de deux sessions hebdomadaires pouvait augmenter la probabilité d'une réponse clinique.

Les auteurs recommandaient l'utilisation de la TMS dans le traitement du trouble dépressif majeur chez des patients adultes qui n'ont pas reçu d'amélioration satisfaisante par une chimiothérapie antidépressive préalable pour l'épisode en cours. Dans un premier, ils la TMS pour le traitement symptomatique de la dépression chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur correspondant aux critères du DSM-V, avec un niveau A de recommandation selon l'échelle « evidence-based medicine » de l'université d'Oxford (138). Dans une deuxième partie, ils indiquaient que la TMS pouvait être une alternative thérapeutique pour des patients ayant déjà bénéficié d'un protocole de stimulation mais présentant une récurrence de leurs symptômes, avec un niveau A de recommandation. Par la suite, ils précisait que la

TMS pouvait être administrée avec ou sans traitement concomitant par psychotrope, avec un niveau B de recommandation. De plus, ils spécifiaient que la TMS pouvait être poursuivie ou employée dans une stratégie d'entretien chez des patients ayant répondu favorablement à un traitement préalable, avec un niveau A de preuve. Enfin, ils indiquaient qu'un des séances de TMS pouvait être réintroduit chez des patients présentant une rechute dépressive après avoir favorablement répondu à un protocole de stimulation, avec un niveau B de preuve.

### **4.3 Recommendations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry**

La World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) a émis en 2010 des guidelines pour l'utilisation des techniques de stimulation cérébrale (139). Les auteurs y explicitaient les indications de l'emploi de la TMS dans le traitement des différents types d'épisodes dépressifs. Ils y précisaient également certaines conditions d'administration, conformément à la conférence de consensus de 2003 par l'international society of transcranial magnetic stimulation (ISTS), alors validé par la FDA pour la recherche clinique (140). Ce document s'appuyait lui-même sur des recommandations de sécurité dans l'utilisation de la rTMS, publiées par Wasserman et collaborateurs en 1998 (47).

Les auteurs précisaient qu'il y a avait suffisamment de preuve de niveau 1 en faveur de l'efficacité de la TMS en monothérapie dans le traitement de patients souffrant de dépression unipolaire, aussi bien en première intention qu'après l'inefficacité clinique d'un traitement médicamenteux à visée antidépressive. Ils suggéraient également que la TMS pouvait représenter un intérêt clinique pour des patients présentant une résistance modérée aux traitements, aussi bien en monothérapie qu'en bithérapie avec un traitement psychotrope. Les auteurs recommandaient en outre la TMS chez les patients adultes présentant un épisode dépressif majeur n'intégrant pas le cadre nosologique d'un trouble schizophrénique.

### **4.4 La conférence de consensus internationale de Mars 2008**

Un groupe d'étude international composé d'expert en TMS, réuni à Sienne en 2008, a émis des guidelines sur l'utilisation, la sécurité et l'éthique dans l'utilisation de la TMS en recherche et en pratique clinique. Ce document utilise les recommandations de 1998 (47) comme référence, bien que proposant une mise à jour sur certains points. Il n'aborde pas spécifiquement le traitement de la dépression. Cependant il propose des

recommandations sur certains paramètres de stimulation, limités aux protocoles incluant l'utilisation de bobines en figure de huit. Les auteurs abordaient la question de la TBS et précisaient des conditions de sécurité dans l'utilisation de la neuro-navigation par IRM fonctionnelle. Ces dernières étaient principalement axées sur le risque lié à la présence de matériel ferromagnétique. Enfin, ils définissaient les contre-indications à la rTMS.

#### 4.4.1 La conférence de consensus internationale de Mars 2008: fréquences et intensités de stimulations pour la sécurité de l'emploi de la rTMS

Les auteurs expliquaient que la rTMS conventionnelle pouvait être réalisée de manière sécuritaire pour des fréquences de stimulation allant de 1 à 25Hz, ainsi que des intensités allant de 90 à 130% du seuil moteur. Ils définissaient la « sécurité » par l'absence de crises comitiales, de migration de foyers d'excitation ou de post-décharge observée à l'EMG. Ils établissaient des durées maximales de stimulation en fonction de ces deux paramètres et notamment des valeurs extrêmes de chacune d'entre elles. Ainsi, pour des stimulations à 1Hz et une intensité à 90% du seuil moteur, la durée de stimulation pouvait atteindre 1800 secondes, alors que pour une fréquence de 25Hz et une intensité de 130% du seuil moteur, elle ne devait pas dépasser 0,24 secondes.

En s'appuyant sur d'autres travaux (141) ils définissaient également pour des valeurs extrêmes de fréquence et d'intensité des durées maximales de stimulation, qui étaient conformes à celles présentées ci-dessus, mais aussi un nombre d'impulsions maximal par séance. Ainsi, selon les auteurs, au moins 270 impulsions par séance peuvent être délivrées pour une fréquence de 100% du seuil moteur et une intensité à 1Hz, contre 5 pour une fréquence de 25Hz et une intensité à 130% du seuil moteur. De plus, ils précisaient que les stimulations étaient considérées comme à risque, c'est-à-dire susceptible d'engendrer des effets secondaires, si les intervalles inter-trains ne duraient pas 5000 millisecondes pour des intensités de stimulation allant de 100 à 110% du seuil moteur.

#### 4.4.2 La conférence de consensus internationale de Mars 2008: Indications de l'utilisation de la TBS

Les auteurs abordaient la question de la TBS, mais précisaient ne pas être en mesure de fournir de recommandations les concernant du fait du manque d'études disponibles sur cette technique. Cependant, ils présentaient 3 publications (142) (143) (144) qui n'avaient pas relevé de d'effets secondaires pour des valeurs extrêmes de trains

d'impulsions, d'intensité ou de fréquence.

#### 4.4.3 La conférence de consensus internationale de Mars 2008: contre-indications de l'utilisation de la rTMS

Dans une dernière partie, les auteurs précisait que la seule contre-indication absolue à la rTMS était la présence d'un matériel métallique proche du lieu de stimulation de la bobine. Ils précisait cependant des contre-indications relatives liées au risque de survenue de crise comitiale, pour des paramètres de stimulations ne respectant les données décrites ci-dessus, ou chez des patients atteint d'un trouble ou recevant un traitement modifiant le seuil épiléptogène ou présentant des antécédents d'épilepsie. Enfin, les auteurs définissaient des mises en garde et des précautions d'emploi chez des patients porteur d'implants électriques cérébraux, chez les femmes enceintes ou chez les patients présentant des antécédents cardiaques sévères.

## **5 Discussion**

De nombreuses publications datant de moins de 25 ans et évaluant différents protocoles de rTMS dans le traitement de la TRD ont été retrouvées dans la littérature. Leurs résultats constituent un ensemble hétérogène, suggérant des efficacités inégales des différents modes de stimulations. Ceux-ci ne vont cependant pas dans le sens d'une meilleure efficacité comparativement à un traitement de référence tel que l'ECT, y compris pour la dépression avec caractéristiques psychotiques. Par ailleurs, le faible nombre d'études comparant les effets thérapeutiques de la rTMS à ceux de d'une chimiothérapie antidépressive ne permet pas de conclure sur cette question, bien que les résultats suggèrent une absence de différence d'efficacité des deux traitements.

Certains protocoles tels que ceux de rTMS à haute fréquence et ciblant le CPFDLG ont fait l'objet de nombreux essais qui vont majoritairement dans le sens d'une efficacité pour le traitement de la TRD. Ces observations sont particulièrement concordantes pour des niveaux faibles à modérés de résistance aux antidépresseurs. De plus, la plupart des recommandations internationales en proposent l'utilisation dans cette indication.

Les résultats des publications ciblant le CPFDLG à basse fréquence sont également en faveur d'un intérêt clinique de cette technique, bien que leur nombre soit limité, et qu'ils soient souvent de faible puissance. De la même manière, les stimulations seraient d'autant plus efficaces que le niveau de résistance est bas, mais cette comparaison porte sur peu d'études.

Par ailleurs, plusieurs travaux allaient dans le sens de l'intérêt de l'instauration d'une chimiothérapie antidépressive lors de la mise en route d'un protocole de rTMS. Bien que leurs résultats forment un ensemble hétérogène, ils suggèrent qu'une telle technique accélérerait l'effet thérapeutique et le maintiendrait plus longtemps. Ces stratégies de traitements "combinés" ont fait l'objet de guidelines, notamment canadiennes et européennes. A l'inverse, les résultats des travaux relevés et qui portaient sur des protocoles « d'augmentation » ne sont pas en faveur d'une efficacité de cette technique dans le traitement de la TRD.

Aussi, les résultats présentés dans les publications évaluant la rechute dépressive ne convergeaient pas vers un effet préventif dans les cas de poursuite de séance d'entretien. Enfin, les résultats des études disponibles et portant sur les techniques de stimulation bilatérale sont inégaux ou s'opposent, et ne permettent pas d'hypothétiser une efficacité supérieure à celle des protocoles de rTMS à haute ou basse fréquence en monothérapie.

Les techniques de TBS, d'apparitions plus récentes, seraient également porteuses d'un intérêt clinique bien qu'elles aient à ce jour été peu étudiées. Les études retenues dans cette revue de la littérature suggèrent que les protocoles d'iTBS et de TBS bilatérale présenteraient un intérêt thérapeutique, alors que la cTBS ne serait pas efficace dans le traitement de la TRD.

Enfin, d'autres protocoles de stimulation plus récents et impliquant l'utilisation de bobines stimulant des régions corticales profondes appelés « deep transcranial magnetic stimulation » (dTMS) ont fait l'objet de publications et ont montré des résultats en faveur d'une efficacité dans le traitement de la TRD, ainsi que d'une bonne tolérabilité (145).

Comme cela a été précisé dans la partie méthodologie, une limite importante à la réalisation de cette revue de la littérature dans ses objectifs réside en la difficulté à relever des études portant sur des populations de patients souffrant exclusivement de patients souffrant de dépression unipolaire. En effet, il a été retrouvé un grand nombre d'études comportant un taux variable de participants souffrant d'un trouble bipolaire. La question de l'effet de certains protocoles de rTMS n'a pu être traitée uniquement à travers l'analyse de populations homogènes de participants présentant un trouble dépressif majeur. Cette observation appuie le choix de la sélection et de la présentation d'études affichant un taux arbitraire maximal de 10% de cas de dépression bipolaire.

De plus, bien que dans cette revue de la littérature le choix de la définition des niveaux de résistance ici a été porté sur ceux de la TRSM, elle ne fait pas l'objet d'un consensus international. En effet, des études s'appuyant sur d'autres méthodes telles que l'ATHF ont été retenues, et intégrées dans des parties qui ne correspondaient pas exactement au même niveau de résistance.

D'un point de vue chronologique, les premières études relevées étaient d'une grande

diversité de paramètres de stimulation et de protocoles employés. Elles étaient parfois imprécises dans la présentation des populations incluses, et notamment dans la définition des critères de résistance aux antidépresseurs ainsi que du taux de patients poursuivant un traitement préalablement instauré durant la phase active de l'essai. De plus, elles étaient majoritairement d'une faible puissance statistique et les périodes de stimulations engagées étaient souvent de courte durée (<15 jours). En outre, comme cela a été précisé plus haut, un grand nombre d'entre elles évaluait sans distinction les patients souffrant de dépression unipolaire et bipolaire. A l'inverse, les travaux de réalisation plus récente semblent porter sur des effectifs plus importants et des protocoles de rTMS plus longs, suggérant une plus forte solidité de leurs résultats. Cependant, ces études présentent dans leur ensemble une hétérogénéité de méthodes et de définitions des critères d'inclusion ou de jugement. De plus, des études récentes évaluaient également indifféremment des patients souffrant de différentes formes de dépression, présentant ainsi des populations hétérogènes. Une limite soulevée face à ce constat est celle de la généralisation des résultats. Il conviendrait pour y répondre de réaliser systématiquement de nouvelles études sur des échantillons homogènes.

Le présent travail a pour objectif de montrer que la rTMS est une technique de neurostimulation non invasive susceptible de constituer un outil thérapeutique dans le traitement la TRD. Cependant, les résultats relevés dans cette revue de la littérature suggèrent des réponses inégales aux stimulations. Alors que les thérapies individualisées représentent un enjeu important en psychiatrie et plus généralement en médecine moderne, une définition plus précise des indications et une optimisation de paramètres d'utilisation de la rTMS impliquera la recherche de facteurs prédictifs de leur efficacité. Certains d'entre eux sont susceptibles d'influer sur l'efficacité de la rTMS et sont modifiables, tels que le niveau préalable d'activation corticale. Cet état, aussi appelé « state-dependency » jouerait un rôle important sur l'impact (146) neuronal de la rTMS. En effet, selon la réponse au traitement serait modulée par l'interaction entre ce niveau d'activation et les paramètres de stimulation engagés.

En 2004, Siebner et collaborateurs (147) suggèrent que le pré-conditionnement de l'excitabilité du cortex moteur par stimulation transcrânienne à courant direct « transcranial direct current stimulation » (TDCs) modifie les effets induits par des séances ultérieures de rTMS. Les résultats de cette étude s'appuient sur l'hypothèse

que la TDCs peut agir sur des mécanismes de plasticité cérébrale, en augmentant ou en diminuant le niveau d'excitabilité neuronal (148). Ainsi, chez les patients dont l'excitabilité est préalablement diminuée, la rTMS à basse fréquence la majeure *in fine*. De plus, une autre étude de 2004 (149) montrait que le conditionnement par TDCs préalable à de la rTMS à haute fréquence modifie également la réponse électrophysiologique à la stimulation. Par ailleurs, se rapprochant de cette hypothèse, une étude de Hernandez-Ribes et collaborateurs (150) montre qu'une stimulation intellectuelle durant les séances de rTMS augmente l'efficacité antidépressive de la stimulation.

Cependant, d'autres facteurs modifiables et prédictifs d'une bonne réponse à la rTMS dans le traitement de la TRD seraient mis en jeu, tels que la fréquence et l'intensité des stimulations, le nombre de sessions, ainsi que le nombre d'impulsions délivrées par séance constituaient des paramètres majeurs des protocoles de la rTMS.

En effet un traitement par rTMS d'une durée longue (>10 jours) et comportant plus de séances de stimulation augmenterait la probabilité de l'obtention d'une réponse ou d'une rémission clinique (131).

Par ailleurs, une intensité de stimulation importante, c'est-à-dire comprise entre 100 et 110% du seuil moteur, serait susceptible de provoquer une meilleure réponse antidépressive. De la même manière, la délivrance d'un grand nombre d'impulsions à chaque séance (compris entre 1200 et 1600) augmenterait les chances de succès thérapeutique (131).

De plus, le nombre total de sessions serait corrélé positivement à l'effet préventif de la rechute dépressive suite à un protocole de rTMS (63).

Aussi, comme nous l'avons abordé en 2.4.4, les méthodes de repérage du « hot-spot » seraient associées à des niveaux de précision inégaux, ce qui pourrait en partie expliquer l'hétérogénéité des résultats retrouvés dans les publications évaluant la rTMS. En 2010, Ahdab et collaborateurs (44) constatent une meilleure précision du ciblage à l'aide de la neuro-navigation.

En outre, de nouvelles hypothèses psychobiologiques ont vu le jour depuis quelques années. En 2014, Baeken et collaborateurs (151) suggéraient que des traits de personnalité tels que la tendance à l'évitement des conflits et de situations moralement

douloureuses, la dépendance aux récompenses ainsi qu'une trop grande faculté de « coopérativité » étaient des facteurs pronostiques d'une mauvaise réponse à la rTMS. A l'inverse, une capacité d'autonomisation constituerait un facteur de bon pronostic.

Enfin, Speer et collaborateurs (152) constataient qu'une réponse clinique pouvait être obtenue chez certains patients pour l'un des deux protocoles plutôt que l'autre. Ces travaux suggèrent l'existence de facteurs pronostiques non modifiables qui résultent de caractéristiques propres à chaque patient. A titre d'exemple, une sécrétion de cortisol et un rapport de la concentration sérique d'œstrogène sur celle de la progestérone élevés impliqueraient une meilleure réponse à la rTMS à haute fréquence chez des patients déprimés (153). Par ailleurs, la réponse à la rTMS haute fréquence serait positivement corrélée au taux d'affinité des récepteurs 5HT2a dans le cortex préfrontal dorsolatéral, et négativement corrélée à l'indice de liaison « binding index » et à la valeur de fixation au récepteur (receptor uptake value) 5HT2a dans l'hippocampe droit (154).

D'autres facteurs prédictifs, de nature génétique, seraient également mis en jeu. Le type de promoteur au récepteur sérotoninergique 5-HT1a aurait une influence significative sur la réponse à la rTMS à haute fréquence (20Hz) et à une intensité correspondant à 100 % du seuil moteur de par son profil génétique polymorphe (155). La variabilité génotypique du transporteur sérotoninergique 5-HTTLPR et du « brain-derived neurotrophic factor » BDNF aurait elle aussi une influence significative sur l'action de protocoles avec des paramètres comparables (156).

L'électroencéphalogramme (EEG) pourrait également constituer un outil clinique pour prédire la réponse à la rTMS. En 2015, Erguzel et collaborateurs (157) développent une méthode combinant l'EEG et un réseau neural artificiel, dont l'objectif était de distinguer des patients souffrant de dépression et potentiellement répondeurs ou non à la rTMS, et retrouvent à postériori une valeur prédictive positive de 89,9%.

De plus, des facteurs hémodynamiques pourraient également influencer sur la réponse à la rTMS. En 2013, Weiduschat et collaborateurs (158) observaient que le niveau de perfusion du CPFDLG au repos était prédictif de la réponse à la rTMS. Cependant, ces résultats font débat et ne vont pas dans le sens d'autres études (159).

Aussi, les résultats d'une étude de 2004 suggéraient un rôle de la configuration neuro-anatomique corticale du patient. Les auteurs retrouvaient une corrélation positive entre

le taux de diminution du score à l'HDRS chez des patients déprimés et recevant de la rTMS et le volume global de matière grise et blanche dans le cortex droit et préfrontal gauche (160).

Par ailleurs, l'efficacité de la rTMS serait corrélée au niveau de résistance aux antidépresseurs et à la durée de l'épisode en cours, ainsi qu'à l'absence d'une comorbidité neurologique ou psychiatrique. Une étude réalisée en 2004 par Holtzeimer et collaborateurs (63) suggérait une corrélation opposée entre la probabilité d'une évolution clinique favorable et la durée de l'épisode ou le niveau de résistance aux antidépresseurs. Un autre essai de 2008 (161) retrouvait des résultats allant dans le même sens, et suggéraient que l'efficacité thérapeutique est supérieure chez des patients de sexe féminin ou pour lesquels l'EDM était unique et ne s'intègre pas dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent. Ces travaux vont par ailleurs dans le sens d'une meilleure efficacité de la rTMS chez des patients ne présentant pas de trouble anxieux co-morbide.

Cependant, d'autres pathologies intéressant la neurologie pourraient également avoir un impact sur les effets de la rTMS. En 2002, Brighina et collaborateurs (162) observent une modification de la réponse à des stimulations à basse fréquence chez des patients souffrant de migraine avec aura.

Enfin, l'âge des sujets traités serait corrélé de manière opposée à l'efficacité de la rTMS à haute fréquence (163) et à basse fréquence (164). Une hypothèse explicative à ces observations est que la capacité du champ magnétique émis par la bobine à atteindre le cortex préfrontal est altérée par l'atrophie corticale retrouvée physiologiquement chez les personnes âgées (165).

## **6 Conclusion générale et ouverture**

La rTMS est une technique d'apparition récente, qui apparaît comme une alternative thérapeutique prometteuse et tolérable dans le traitement de la TRD unipolaire. Certains protocoles de pratique courante ont montré une efficacité dans cette indication, et font l'objet de recommandations internationales. Il existe cependant une importante variabilité interindividuelle dans la réponse aux stimulations. Pour pallier à cette limite, une approche personnalisée intégrant des paramètres affinés et une meilleure compréhension des facteurs prédictifs de la sensibilité à la rTMS semblent nécessaires. Par ailleurs, d'autres techniques d'apparition récente (<10 ans), qui intègrent le champ de la TMS laissent entrevoir de nouvelles perspectives en termes d'efficacité et d'acceptabilité dans le traitement de la dépression unipolaire. Parmi elles, des stratégies de TBS, qui sont caractérisées par des séances plus courtes et qui nécessitent de bas niveaux d'intensités de stimulation, constitueraient un apport nouveau. Enfin, les protocoles de dTMS permettraient la stimulation de nouvelles régions corticales, plus profondes, et une mobilisation plus large de réseaux neuronaux. Le développement de ces thérapeutiques nécessite cependant la réalisation de nouvelles publications portant sur des échantillons conséquents et de nature homogène.

## **7 Bibliographie**

1. OMS | «Dépression: parlons-en» déclare l’OMS, alors que cette affection arrive en tête des causes de morbidité. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/world-health-day/fr/>
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl.* 11 mai 1985;1(8437):1106-7.
3. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery.* janv 1987;20(1):110-6.
4. Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci.* sept 1993;118(2):134-44.
5. Fernandez E, Alfaro A, Tormos JM, Climent R, Martínez M, Vilanova H, et al. Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Brain Res Protoc.* oct 2002;10(2):115-24.
6. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453:525-46.
7. Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol.* juin 1995;37(6):703-13.
8. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* déc 2009;120(12):2008-39.
9. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* juill 1973;232(2):331-56.
10. Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and “potentiated” synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci.* 15 déc 1980;27(24):2385-91.
11. Dunwiddie T, Lynch G. Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: localization and frequency dependency. *J Physiol.* mars 1978;276:353-67.
12. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J Neurol.* août 1994;117 ( Pt 4):847-58.
13. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res.* sept 1998;122(1):79-84.

14. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. mai 1997;48(5):1398-403.
15. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. mai 2008;187(2):207-17.
16. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulat*. avr 2010;3(2):95-118.
17. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. sept 2015;58(4):208-13.
18. Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, Webb PJ, Morley T, Asselman P, et al. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 1986;49(3):251-7.
19. Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 1 mars 2005;116(3):605-13.
20. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*. 18 août 1997;8(12):2787-91.
21. Ugawa Y, Hanajima R, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand area of the human motor cortex. *Neurosci Lett*. 1 oct 1993;160(2):153-5.
22. Gerschlagel W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology*. 14 août 2001;57(3):449-55.
23. Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Münchau A, Gerschlagel W, et al. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol*. 15 janv 2004;554(Pt 2):483-95.
24. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. sept 2016;61(9):540-60.
25. NCC for MH. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition) [Internet]. British Psychological Society; 2010. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63757/>
26. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder,

third edition. | National Guideline Clearinghouse. Disponible sur: <https://guideline.gov/summaries/summary/24158/Practice-guideline-for-the-treatment-of-patients-with-major-depressive-disorder-third-edition>

27. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2003;53(8):649-59.
28. 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*. nov 2006;163(11):1905-17.
29. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
30. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:10-7.
31. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. mars 1989;46(3):243-50.
32. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. sept 1992;12(9):3628-41.
33. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2002;12(6):527-44.
34. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2007;61(2):198-209.
35. Fitzgerald PB, Sriharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2007;27(5):488-92.
36. Badawy RAB, Tarletti R, Mula M, Varrasi C, Cantello R. The routine circular coil is reliable in paired-TMS studies. *Clin Neurophysiol*. avr 2011;122(4):784-8.
37. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. juin 2014;125(6):1202-12.
38. Evaluation of the Brainsway Deep Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) H-Coil in the Treatment of Major Depression Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov .Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00927173>

39. Tendler A, Barnea Ygaël N, Roth Y, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) - beyond depression. *Expert Rev Med Devices*. oct 2016;13(10):987-1000.
40. Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry*. 1 mai 2014;15(4):298-306.
41. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:397-401
42. Tranulis C, Guéguen B, Pham-Scottez A, Vacheron MN, Cabelguen G, Costantini A, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. févr 2006;36(1):1-7.
43. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-Burst Stimulation: A New Form of Tms Treatment for Depression? *Depress Anxiety*. 1 mars 2015;32(3):182-92.
44. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur J-P. Comparison of « standard » and « navigated » procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. mars 2010;40(1):27-36.
45. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety*. juill 2013;30(7):614-23.
46. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. mars 2013;38(4):543-51.
47. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. janv 1998;108(1):1-16.
48. Boutros NN, Berman RM, Hoffman R, Miano AP, Campbell D, Ilmoniemi R. Electroencephalogram and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*. 2000;12(3):166-9.
49. Lefaucheur J-P, 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 Neurophysiol*. décembre 2011;41(5-6):221-95.

50. Abler B, Walter H, Wunderlich A, Grothe J, Schönfeldt-Lecuona C, Spitzer M, et al. Side effects of transcranial magnetic stimulation biased task performance in a cognitive neuroscience study. *Brain Topogr.* 2005;17(4):193-6.
51. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry.* févr 2008;69(2):222-32.
52. Rachid F. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Treatment-emergent Mania and Hypomania: A Review of the Literature. *J Psychiatr Pract.* mars 2017;23(2):150-9.
53. Janicak PG, Dunner DL, Aaronson ST, Carpenter LL, Boyadjis TA, Brock DG, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr.* déc 2013;18(06):322-32.
54. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(2):172-80.
55. May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex N Y N 1991.* janv 2007;17(1):205-10.
56. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* avr 2005;116(4):775-9.
57. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* déc 2007;62(11):1208-16.
58. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder: A Sham-Controlled Randomized Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mai 2010;67(5):507.
59. George MS, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry.* déc 1997;154(12):1752-6.
60. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry.* 15 févr 2000;47(4):332-7.

61. Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord.* nov 2013;151(2):625-31.
62. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety.* juill 2012;29(7):587-96.
63. Holtzheimer PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety.* 2004;19(1):24-30.
64. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2001;71(4):546-8.
65. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* déc 2005;66(12):1569-75.
66. Wang Y-M, Li N, Yang L-L, Song M, Shi L, Chen W-H, et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder. *Psychiatry Res.* août 2017;254:18-23.
67. Huang M, Luo B, Hu J, Wang S-S, Zhou W, Wei N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.* mars 2012;46(3):257-64.
68. Poulet E, Brunelin J, Boeuvre C, Lerond J, D'Amato T, Dalery J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* sept 2004;19(6):382-3.
69. Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis.* févr 1999;187(2):114-7.
70. Bakim B, Uzun UE, Karamustafalioglu O, Ozcelik B, Alpak G, Tankaya O, et al. The Combination of Antidepressant Drug Therapy and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Depression. *Klin Psikofarmakol Bul-Bull Clin Psychopharmacol.* 2012;22(3):244-53.
71. Concerto C, Lanza G, Cantone M, Ferri R, Pennisi G, Bella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: A six-month clinical follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2 oct 2015;19(4):252-8.
72. Anderson IM, Delvai NA, Ashim B, Ashim S, Lewin C, Singh V, et al. Adjunctive

fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juin 2007;190:533-4.

73. Chen S-T, Shaw-Ji C, Chun-Hung C, Hsin-Chi T, Lin CCH. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* mars 2013;397.
74. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med.* mars 2008;38(3):323-33.
75. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* 30 avr 2004;126(2):123-33.
76. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry.* mars 2008;41(2):41-7.
77. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 15 janv 2005;57(2):162-6.
78. Januel D, Dumortier G, Verdon C-M, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2006;30(1):126-30.
79. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19(2):179-86.
80. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety.* 1 janv 2004;19(1):59-62.
81. Pallanti S, Di Rollo A, Antonini S, Cauli G, Hollander E, Quercioli L. Low-Frequency rTMS over Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Treatment of Resistant Depression: Cognitive Improvement Is Independent from Clinical Response, Resting Motor Threshold Is Related to Clinical Response. *Neuropsychobiology.* 2012;65(4):227-35.
82. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The Efficacy and Safety of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-resistant Depression: The Results From a Large Multicenter French RCT. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation.* 1 nov 2014;7(6):855-63.

83. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* sept 2005;17(3):153-9.
84. Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant Efficacy of High and Low Frequency rTMS at 110% of Motor Threshold versus Sham Stimulation over Left Prefrontal Cortex. *Brain Stimulat.* janv 2014;7(1):36-41.
85. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* 29 nov 1999;88(3):163-71.
86. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schläfke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* avr 2003;253(2):103-9.
87. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* oct 2003;60(10):1002-8.
88. Rossini D, Lucca A, Magri L, Malaguti A, Smeraldi E, Colombo C, et al. A Symptom-Specific Analysis of the Effect of High-Frequency Left or Low-Frequency Right Transcranial Magnetic Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression. *Neuropsychobiology.* 2010;62(2):91-7.
89. Richieri R, Boyer L, Padovani R, Adida M, Colavolpe C, Mundler O, et al. Equivalent brain SPECT perfusion changes underlying therapeutic efficiency in pharmacoresistant depression using either high-frequency left or low-frequency right prefrontal rTMS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* déc 2012;39(2):364-70.
90. Dell'Osso B, Oldani L, Camuri G, Dobreá C, Cremaschi L, Benatti B, et al. Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: a comparison study between high and low frequency stimulation. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* févr 2015;30(2):271-6.
91. Eche J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Low- vs High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Add-On Treatment for Refractory Depression. *Front Psychiatry.* 2012;3:13.
92. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med.* janv 2003;33(1):33-40.

93. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT, et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. sept 2012;13(6):423-35.
94. Blumberger DM, Jerome J, Maller, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, et al. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *J Psychiatry Neurosci JPN*. juin 2016;41(4):E58-66.
95. Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2000;22(3):264-74.
96. Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'Brien J. Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. avr 2001;2(2):83-8.
97. Galletly CA, Carnell BL, Clarke P, Gill S. A Comparison of Right Unilateral and Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression: A Naturalistic Clinical Australian Study. *J ECT*. mars 2017;33(1):58-62.
98. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AVJ, Segrave RA, et al. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord*. juill 2012;139(2):193-8.
99. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*. 5 mai 2010;167(2):323-8.
100. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 janv 2006;146(1):53-7.
101. Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. janv 2015;16(1):57-65.
102. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):88-94.
103. Li C-T, Chen M-H, Juan C-H, Huang H-H, Chen L-F, Hsieh J-C, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-

- controlled study. *Brain*. 1 juill 2014;137(7):2088-98.
104. Duprat R, Desmyter S, Rudi DR, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord*. août 2016;200:6-14.
  105. Holzer M, Padberg F. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimulat*. juill 2010;3(3):181-3.
  106. Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, Zaaroor M, Klein E. Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. avr 2010;13(03):387.
  107. Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord*. mars 2014;156:219-23.
  108. Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression A double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord*. nov 2009;118(1-3):94-100.
  109. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubicsek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 juin 2005;8(2):223-33.
  110. Guidance on the use of electroconvulsive therapy | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta59>
  111. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2000;47(4):314-24.
  112. O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall M, Vasile R, et al. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. juin 2003;16(2):118-27.
  113. Keshtkar M, Ghanizadeh A, Firoozabadi A. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for the treatment of major depressive disorder, a randomized controlled clinical trial. *J ECT*. déc 2011;27(4):310-4.
  114. Dannon P, Magnezi R, Aminov E, Shmuel D, Dreifuss M. Comparison between neurostimulation techniques rapid transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for the treatment of resistant depression: patient

preference and cost-effectiveness. *Patient Prefer Adherence*. août 2016;Volume 10:1481-7.

115. Jaffe R. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*, 2nd ed. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2002;159(2):331-331.
116. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. janv 2007;164(1):73-81.
117. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2003;53(4):324-31.
118. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mai 2005;186:410-6.
119. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. déc 2006;9(6):667-76.
120. Haute Autorité de Santé - ALD n° 23 - Trouble dépressif récurrent ou persistant [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1002344/fr/ald-n-23-trouble-depressif-recurrent-ou-persistant](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002344/fr/ald-n-23-trouble-depressif-recurrent-ou-persistant)
121. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulat*. oct 2010;3(4):187-99.
122. Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, Carpenter LL, Boyadjis T, et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry*. déc 2014;75(12):1394-401.
123. Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*. juill 2009;26(7):682-8.
124. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals—preliminary report. *Biol Psychiatry*. avril 2002;51(8):687-90.
125. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimienta PC. Long-term

maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry*. déc 2005;66(12):1524-8.

126. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, et al. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study. *Brain Stimulat*. mars 2016;9(2):251-7.
127. George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. janv 2013;26(1):13-8.
128. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. nov 2014;125(11):2150-206.
129. Hovington CL, McGirr A, Lepage M, Berlim MT. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: a systematic review of recent meta-analyses. *Ann Med*. juin 2013;45(4):308-21.
130. Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res*. 30 déc 2013;210(3):1260-4.
131. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. mai 2003;160(5):835-45.
132. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, 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*. 1 sept 2016;61(9):561-75.
133. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. févr 2013;74(2):e122-129.
134. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med*. nov 2013;43(11):2245-54.
135. Ontario HQ. 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):1.
136. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition. *Am J Psychiatry*. 2010;167(10):1.
137. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulat*. juin

2016;9(3):336-46.

138. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. CEBM. 2009. Disponible sur: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
139. Schlaepfer TE, George MS, Helen Mayberg on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. janv 2010;11(1):2-18.
140. International Society for Transcranial Stimulation Consensus Statement: Managing the Risks of Repetitive Transcranial Stimulation | CNS Spectrums | Cambridge Core [Internet]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/international-society-for-transcranial-stimulation-consensus-statement-managing-the-risks-of-repetitive-transcranial-stimulation/D9EAF6D34A2D06F0A1984E9782416387>
141. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. déc 1997;105(6):415-21.
142. Silvanto J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Neural activation state determines behavioral susceptibility to modified theta burst transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*. juill 2007;26(2):523-8.
143. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 20 janv 2005;45(2):201-6.
144. Nyffeler T, Wurtz P, Lüscher H-R, Hess CW, Senn W, Pflugshaupt T, et al. Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci*. nov 2006;24(10):2961-6.
145. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2015;14(1):64-73.
146. Silvanto J, Pascual-Leone A. State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr*. sept 2008;21(1):1-10.
147. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence for Homeostatic Plasticity in the Human Motor Cortex. *J Neurosci*. 31 mars 2004;24(13):3379-85.
148. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 27 nov 2001;57(10):1899-901.
149. Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of

after-effects. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2004;56(9):634-9.

150. Hernández-Ribas R, Deus J, Pujol J, Segalàs C, Vallejo J, Menchón JM, et al. Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Brain Stimulat*. janv 2013;6(1):54-61.
151. Baeken C, Desmyter S, Duprat R, De Raedt R, Van Denabeele D, Tandt H, et al. Self-directedness: an indicator for clinical response to the HF-rTMS treatment in refractory melancholic depression. *Psychiatry Res*. 15 déc 2014;220(1-2):269-74.
152. Speer AM, Benson BE, Kimbrell TK, Wassermann EM, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite Effects of High and Low Frequency rTMS on Mood in Depressed Patients: Relationship to Baseline Cerebral Activity on PET. *J Affect Disord*. juin 2009;115(3):386-94
153. Huang C-C, Wei I-H, Chou Y-H, Su T-P. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2008;33(6):821-31.
154. Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, Van Hove C, Mertens J, Dobbeleir A, et al. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin(2A) receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimulat*. avr 2011;4(2):104-11.
155. Malaguti A, Rossini D, Lucca A, Magri L, Lorenzi C, Pirovano A, et al. Role of COMT, 5-HT(1A) , and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Depress Anxiety*. juill 2011;28(7):568-73.
156. Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, Gazzoli A, Bignotti S, Specchia C, et al. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci Lett*. 30 mai 2008;437(2):130-4.
157. Erguzel TT, Ozekes S, Gultekin S, Tarhan N, Hizli Sayar G, Bayram A. Neural Network Based Response Prediction of rTMS in Major Depressive Disorder Using QEEG Cordance. *Psychiatry Investig*. janv 2015;12(1):61-5.
158. Weiduschat N, Dubin MJ. Prefrontal cortical blood flow predicts response of depression to rTMS. *J Affect Disord*. 5 sept 2013;150(2):699-702.
159. Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression. *Brain Stimulat*. oct 2012;5(4):547-53.
160. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2004;55(4):398-405.
161. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite,

randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2009;34(2):522-34.

162. Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* juill 2002;145(2):177-81.
163. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* déc 2006;9(6):641-54.
164. Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord.* mai 2011;130(3):466-9.
165. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, et al. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(3):376-84.

## **8 Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Conseil national de l'Ordre des médecins, révision du 05 janvier 2012

## **9 Abstract**

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an acceptable and tolerable non-invasive brain stimulation technique, discovered at the end of the 1980's. It has shown usefulness when used for treating unipolar depression. Major depressive episode is one of the most frequent medical conditions worldwide.

This review compares the efficacy of TMS techniques between them and to other reference antidepressant strategies, such as electroconvulsivotherapy (ECT) and medication.

Results of sixty-five studies exploring the effects of different TMS protocols are detailed, taking into account the medication-resistance levels. Considerable heterogeneity of results was encountered, although frequently suggesting the efficacy of commonly employed techniques, such as high and low frequency protocols aiming the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). This tendency seems to grow following lower medication-resistance levels. Bitherapy strategies including antidepressive drugs only seem to grow interest when considering "add-on" techniques. Results of comparative studies suggest that ECT might be more effective for treating depressive episode, but not for preventing relapse. Only few studies comparing antidepressive medication and TMS were found. Moreover, new TMS protocols such as Theta Burst Stimulation (TBS) and Deep TMS (dTMS) have shown encouraging results but have poorly been evaluated up to this day.

Multiple recent international guidelines have been published. They all emphasize on high levels of proof concerning high frequency stimulation protocols targeting the left DLPFC.

The observed therapeutic effects show a highly inter-individual variability. Better knowledge of individual TMS response factors as well as future studies with high statistical power and including homogeneous samples should help improving the use of TMS as a treatment of depression.