



**HAL**  
open science

# La stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression résistante : marqueurs de réponses cliniques et neurobiologiques

Elsa Murry

► **To cite this version:**

Elsa Murry. La stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression résistante : marqueurs de réponses cliniques et neurobiologiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03021945

**HAL Id: dumas-03021945**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03021945>**

Submitted on 24 Nov 2020

**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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE  
REPETEE DANS LE TRAITEMENT DE LA  
DEPRESSION RESISTANTE : MARQUEURS DE  
REPONSE CLINIQUES ET NEUROBIOLOGIQUES**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement  
à la Faculté de Médecine de Nice le 16 octobre 2020

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**Elsa MURRY**

Née le 13 avril 1986 à Grenoble

**Examineurs de la thèse :**

Monsieur le Professeur Michel BENOIT	Président du Jury
Monsieur le Professeur Philippe ROBERT	Assesseur
Monsieur le Professeur Jacques DAR COURT	Assesseur
Monsieur le Docteur David SZEKELY	Assesseur et co-directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Laurent GUGENHEIM	Assesseur et co-directeur de Thèse

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

---

**Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2020 à la Faculté de Médecine de NICE**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

<b>Pédagogie</b>	<b>Pr. ALUNNI Véronique</b>
<b>Recherche</b>	<b>Pr DELLAMONICA jean</b>
<b>Etudiants</b>	<b>M. JOUAN Robin</b>
<b>Chargé de mission projet Campus</b>	<b>Pr. PAQUIS Philippe</b>
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Danie

## PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUERIN Olivier	Med. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme.	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme.	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

## **MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

## **PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

## **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

## **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

## Constitution du jury en qualité de 4ème membre

### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI	Marc M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

## M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. LEBOEUF	Mathieu gynécologie- obstétrique
Mme NADEAU	Geneviève uro-gynécologie
M. ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur M. BENOIT pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse mais aussi pour la richesse de votre enseignement de la psychiatrie dispensée, que ce soit au cours de mon externat ou de mon internat.

A Monsieur le Professeur P. ROBERT pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'attention que vous portez à ce travail ainsi que pour votre écoute et vos conseils. Ce dernier semestre au centre mémoire a été pour moi très enrichissant.

A Monsieur le Professeur J. DARCOURT, pour l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse et pour le temps que vous m'avez dévoué pour la récupération des données. Votre avis de médecin nucléaire concernant ce travail me semble indispensable.

A Monsieur Le Docteur L. GUGENHEIM pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ton aide et tes conseils tout au long de son élaboration. Je te remercie également pour la transmission de ton savoir tout au long de mon cursus.

A Monsieur le Docteur D SZEKELY pour avoir accepté de co-diriger ce travail. J'ai beaucoup appris à tes côtés et bénéficié de ton savoir scientifique et de ton sens clinique. Je te remercie pour ton aide précieuse et ton soutien tout au long de la réalisation de ce travail.

A mes chefs, pour la transmission de vos connaissances et pour votre confiance au cours de mes différents stages :

- A sainte Marie, au Dr C. VERMEREN au Dr M. ANTONINI pour votre accompagnement au début de ma formation, le partage de vos expériences et la transmission de votre savoir,
- Au CHU de l'Archet, au Dr M. HAMM pour ton précieux enseignement de la psychiatrie de liaison, pour ton écoute et ton sens clinique,
- A Lenval au Dr A. FERNANDEZ, au Dr N. DUGAND, au Dr G. LEALI, au Pr F. ASKENAZY pour votre enseignement de la pédopsychiatrie,
- Au CHU Pasteur, au Dr A. BENSUSSAN pour tes qualités pédagogiques et ton sens clinique,

- Au Centre Hospitalier Princesse Grace, au Dr J. LOFTUS, au Dr E. BEETZ et au Dr L. ABREU pour la transmission de votre savoir, pour votre écoute et vos conseils bienveillants,

A Roxane FABRE, et à ton aide indispensable à la réalisation de l'analyse statistique de cette thèse. Merci encore pour ton dévouement.

A l'ensemble des équipes pour le partage de vos expériences, l'esprit de solidarité et les bons moments passés à vos côtés :

- A l'équipe de l'ATA et aux médecins généralistes de sainte Marie, Sonia et Justin,
- Aux équipes du CAP et du MIB pasteur,
- A l'équipe du service de pédopsychiatrie du Dr Leali,
- A l'équipe de psychiatrie du CHPG ,
- A l'équipe du centre mémoire où j'ai passé une fin d'internat très enrichissante.

A mes parents,

Je ne serai jamais arrivée jusque-là sans vous. Malgré mon très long parcours vous avez toujours été présents pour moi. J'ai pu compter sur votre soutien sans faille et vos encouragements dans les moments les plus difficiles. Parce que l'occasion se présente trop rarement, je vous exprime toute ma reconnaissance et l'amour inconditionnel que vous occupez dans mon cœur.

A mon frère Antoine,

Malgré la distance qui nous sépare sache que je suis très fière de toi. J'espère que tu trouveras ton bonheur dans les années à venir.

A Charles,

Une rencontre inattendue qui a changé ma vie. Merci pour ta patience et ton soutien au quotidien. A cette année riche en émotions et en évènements. A nos projets personnels et nos perspectives professionnelles. Merci d'être chaque jour à mes côtés pour que demain soit encore meilleur.

A mes co-internes de psychiatrie et d'autres spécialités pour leur solidarité dans ce long apprentissage et pour ces bons moments passés ensemble.

A mes amis de pharma ou de plus longue date, Lise, Lucile, Fabrice, Alizé, Anne Sophie. Malgré la distance qui nous sépare je ne vous oublie pas. Vous m'avez toujours soutenu dans les moments difficiles et je vous en suis reconnaissante.

A tous mes amis traileurs, skieurs, grimpeurs, Niçois ou Grenoblois. Parce que la montagne c'est la vie ! Sans tous ces bons moments partagés avec vous je ne serai sans doute pas parvenue à tenir jusque-là.

# SOMMAIRE

<b>Liste des abréviations</b>	<b>17</b>
<b>Introduction</b>	<b>20</b>
<b>PARTIE 1 : DEPRESSION RESISTANTE ET STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANINNE (SMTr) : REVUE DE LA LITTERATURE</b>	<b>22</b>
<b>I. Prérequis concernant la dépression et la dépression résistante</b>	<b>22</b>
I.1. Critères diagnostics de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM V	22
I.2. Caractéristiques évolutives de la dépression	23
I.3. Evaluation psychométrique	24
I.4. Etiopathogénie de la dépression	24
I.4.1. Facteurs génétiques et environnement	24
I.4.2. Hypothèse monoaminergique	25
I.4.3. Hypothèse neuroendocrinienne	28
I.4.4. Inflammation	29
I.4.5. Théorie chronobiologique	29
I.5. Définition, facteurs de risques et méthodes d'évaluation de la dépression résistante	29
I.5.1. Définition	29
I.5.2. Données épidémiologiques	30
I.5.3. Diagnostic différentiel	30
I.5.4. Pseudo-résistance	30
I.5.5 Facteurs de résistance	31
I.5.5.1. Facteurs pharmacologiques	31
I.5.5.2. Autres facteurs	32
I.5.6. Evaluation du degré de résistance	33
I.6. Apport de l'imagerie cérébrale dans la dépression résistante	35
I.6.1. Anomalies anatomiques dans la dépression	35
I.6.2. Apport de l'imagerie moléculaire et fonctionnelle	37
	13

I.7. Prise en charge thérapeutique dans la dépression résistante	42
<b>II. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT)</b>	<b>45</b>
II.1 Historique des stimulations cérébrales	45
II.2. Généralités sur la SMTr	47
II.2.1. Aspects techniques et mécanisme d'action	47
II.2.2. Paramètres de stimulation	47
II.2.3. Conditions Placebo	54
II.2.4. Effets indésirables potentiels	54
II.2.5. Contre-indications	56
II.3. Les indications	56
II.3.1. Indications non psychiatriques	56
II.3.2. Indications psychiatriques	57
II.4. La SMTr dans la dépression résistante	60
II.4.1. Hypothèse neuro anatomique et apport de l'imagerie fonctionnelle	60
II 4.2. Les différents types de protocoles utilisés dans la dépression	
Unipolaire	61
II.4.2.1 Protocoles HF sur le CPFdl gauche	61
II.4.2.2. Protocoles BF sur le CPFdl droit	62
II.4.2.3. Protocoles de deep rTMS HF sur le CPFdL gauche	62
II.4.2.4 Protocoles de stimulation CPFdl bilatéraux	63
II.4.2.5. Protocoles de stimulation de type Thêta burst (TBS) :	
iTBS sur le CPFdl gauche ou cTBS sur le CPFdl droit	64
II.4.2.6. Protocoles accélérés	65
II.4.3. Durée de l'effet thérapeutique et SMTr de consolidation /	
maintenance (mTMS)	66
II.4.4. Les marqueurs prédictifs de la réponse	68
II.4.4.1 Sévérité de l'épisode dépressif et symptômes associés	68
II.4.4.2. Age	69
II.4.4.3. La bithérapie avec les traitements antidépresseurs	69
II.4.4.4. Neurophysiologiques	70
a. EEG	70
b. Excitabilité corticale	70
	14

II.4.4.5. Hormonaux	70
II.4.4.6. Polymorphisme génétique	71
II.4.4.7. Imagerie	71
<b>PARTIE 2 : L'ETUDE SMTr METAB</b>	<b>75</b>
<b>I. Justification de l'étude</b>	<b>75</b>
<b>II. Objectifs de l'étude</b>	<b>76</b>
II.1. Objectif principal	76
II.2. Objectifs secondaires	76
<b>III. Critères d'évaluation</b>	<b>77</b>
III.1. Critère de jugement principal	77
III.2. Critères de jugement secondaires	78
<b>IV. Type d'essai</b>	<b>78</b>
<b>V. Sélection des sujets</b>	<b>79</b>
V.1. Critères d'inclusion	79
V.2. Critères de non-inclusion	79
V.3. Critères d'exclusion	80
<b>VI. Déroulement de l'étude</b>	<b>80</b>
VI.1. Phase de sélection des patients	80
VI.2. Phase d'Inclusion (entre J-21 à J-7)	81
VI.3. Phase I « cure SMTr aiguë »	81
VI.4. Phase de traitement aiguë par SMTr de S1 à S3 +/-1 à 3 semaines selon la réponse clinique	82
VI.5. Fin de Phase I : Programmation du TEP-TDM n°2	82
VI.6. Phase II « Suivi des répondeurs/cure SMTr de consolidation »	83
VI.7. Lieux de déroulement de l'étude	84
VI.8. Le protocole SMTr	84
VI.9. Procédure TEP-TDM au 18F-FDG	86
	15

VI.10. Bilans neuropsychologiques	88
VI.11. Évaluations psychométriques	88
<b>VII. Résultats</b>	<b>89</b>
VII. 1. Flow chart	89
VII. 2. Caractéristiques générales de la population	90
VII.3. Réponse au traitement	91
VII.4. Analyse TEP-18FDG	92
VII.4.1. Comparaison du métabolisme cérébral chez les patients répondeurs et non répondeurs	92
VII.4.2. Comparaison du métabolisme cérébral des patients déprimés pharmaco résistants avec la base de données SCENIUM avant (TEP TDM n°1) et après (TEP TDM n°2) la cure de SMTr aigüe	94
VII.4.3. Evaluation du caractère prédictif des paramètres métaboliques cérébraux du TEP TDM n°1 sur la réponse à la cure de SMTr aigüe	97
VII.4.4. Métabolisme cérébral de l'ensemble des patients déprimés pharmaco résistants après la cure de SMTr aigüe évalué sur le TEP TDM n°2	99
<b>VIII. Discussion</b>	<b>102</b>
VIII.1. Discussion générale des résultats	102
VIII.2. Limitations de l'étude	104
<b>Conclusion</b>	<b>107</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>109</b>
<b>Annexes</b>	<b>129</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b>	<b>138</b>
<b>Résumé</b>	<b>139</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

ADT : Antidépresseur Tricyclique

AMS : Aire Motrice Supplémentaire

AN : Affective Network

APA : American Psychiatric Association

BF : Basse Fréquence

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CCAsg : Cortex Cingulaire Antérieur subgénual

CEN : Central Executive Network

CGI : Clinical Global Impressions

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

COF : Cortex Orbito-Frontal

CPFdl : Cortex Préfrontal dorso-latéral

CPFdm : Cortex Préfrontal dorso-médian

CPFvm : Cortex Préfrontal ventro-médian

cTBS : continuous Theta Burst Stimulation

DMN : Default Mode Network

DSM V : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EEG : Electroencéphalogramme

EGF : Echelle Globale de Fonctionnement

EMG : Electromyogramme

FDA : Food and Drug Administration

GCPD : Gyrus Cingulaire et Paracingulaire Droit

GCPG : Gyrus Cingulaire et Paracingulaire Gauche

GG : Ganglions de la base Gauches

GD : Ganglions de la base Droits

HDRS-17 : Hamilton Depression Rating Scale

HF : Haute Fréquence

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

HHT : Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien

HTIC : Hypertension Intracrânienne

IMAO : Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine

iTBS : Intermittent Theta Burst Stimulation

LFD : Lobe Frontal Droit

LFG : Lobe Frontal Gauche

LTMD : Lobe Temporal Mésial Droit

LTMG : Lobe Temporal Mésial Gauche

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

PEM : Potentiel Evoqués Moteur

QIDS-SR : Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report

TEP-TDM au 18FDG : Tomographie par Emission de Positons Tomodensitométrie au Fluorodésoxyglucose (18F)

AMS : Aire Motrice Supplémentaire

SMR : Seuil Moteur de Repos

mTMS : rTMS de maintenance

SD : Déviation Standard

SMTr ou rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétée

SN : Saliency Network

SPECT ou TEMP : Tomoscintigraphie par Emission Monophotonique

SNV : Stimulation du Nerf Vague

TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

TIP : Thérapie Interpersonnelle

# INTRODUCTION

Le trouble dépressif caractérisé est une pathologie fréquente associée à un risque suicidaire élevé. L'OMS recense dans le monde chaque année plus de 100 millions de cas d'épisodes dépressifs caractérisés (EDC).

La prévalence des EDC vie entière en France est de 11% chez les hommes et de 22% chez les femmes, soit 8 millions de personnes. Il survient indépendamment de l'ethnie, du niveau d'éducation et du niveau socio-économique. La dépression constitue un lourd poids économique puisqu'elle est classée au 2<sup>ème</sup> rang mondial pour les années passées en invalidité (Ferrari et al., 2013). La prise en charge efficiente des maladies dépressives avec l'objectif d'une rémission complète et durable est par conséquent une priorité de santé publique.

La dépression résistante se caractérise par la persistance de l'épisode dépressif malgré au moins deux traitements antidépresseurs bien conduits ou qui n'évolue pas suffisamment favorablement sous l'influence de ces traitements. Elle concernerait 15 à 30% des épisodes dépressifs majeurs.

Les alternatives thérapeutiques dans ces cas ne permettent qu'un gain limité en terme de rémission cumulée (15 à 20%, étude STAR\*D, Trivedi *et al*, 2006).

De nombreux traitements antidépresseurs (imipraminiques, ISRS, IRSNa, IMAO) et psychothérapies (Thérapies cognitivo-comportementales, thérapies interpersonnelles) ont montré leur efficacité dans l'évolution de la dépression, seuls ou en association. L'électroconvulsivothérapie (ECT) se montre particulièrement efficace dans les dépressions sévères (avec symptômes mélancoliques, psychotiques, catatoniques) mais également dans la dépression résistante. Cependant cette technique reste lourde et pas toujours bien tolérée au niveau mnésique.

Parmi les autres alternatives non médicamenteuses, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT ou TMS pour Transcranial Magnetic stimulation) s'est considérablement développée depuis les deux dernières décennies. Il s'agit d'une technique de stimulation non invasive, mieux tolérée que les ECT qui a démontré son efficacité dans le traitement de la dépression résistante.

Cette technique est validée par le FDA depuis 2008 en monothérapie après l'échec d'un seul antidépresseur.

Cependant le taux de réponse à la SMT reste inférieur à celui de l'ECT. Il est donc nécessaire de mettre en évidence des marqueurs prédictifs de la réponse à la SMT aussi bien cliniques, que biologiques, et d'imagerie cérébrale.

L'état dépressif est corrélé à des modifications spécifiques du métabolisme du glucose dans les circuits impliqués dans la neurobiologie de la dépression, et l'amplitude de ces anomalies semble corrélée à l'intensité clinique des symptômes dépressifs. Les thérapeutiques antidépressives ont des mécanismes d'actions différents et la répartition des anomalies métaboliques pourrait permettre d'orienter le choix du traitement pour chaque patient. Enfin, l'effet thérapeutique entraînerait une normalisation de l'activité métabolique cérébrale ce qui pourrait constituer une preuve biologique de la rémission clinique observée.

L'étude présentée en deuxième partie de cette thèse est une étude ouverte qui s'intéresse à la mise évidence de marqueurs de réponse cliniques et neurobiologiques de la SMT dans la dépression résistante à l'aide d'un TEP-TDM au 18FDG, technique d'imagerie reproductible et accessible en pratique clinique.

# **PARTIE 1 : DEPRESSION RESISTANTE ET STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE : REVUE DE LA LITTERATURE**

## **I. Prérequis concernant la dépression et la dépression résistante**

### **I.1. Critères diagnostics de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM V**

Selon le DSM-5, l'épisode dépressif caractérisé (EDC) est défini par :

- Un critère de sévérité : la présence d'un nombre minimum de symptômes
- Un critère de durée : durant les 15 derniers jours
- La présence d'un changement par rapport au fonctionnement précédent

L'épisode est isolé s'il n'y a pas d'épisode antérieur connu. Il est qualifié de récurrent dans le cas contraire.

Pour poser un diagnostic d'EDC, il est donc nécessaire de retrouver :

Au moins un critère indispensable parmi :

- Humeur triste ;
- Diminution de l'intérêt et du plaisir ;

Et au moins quatre autres critères parmi :

- Fatigue ou perte d'énergie ;
- Modification du poids ou de l'appétit ;
- Troubles cognitifs ;
- Idées de culpabilité ou de dévalorisation excessive ;
- Pensées de mort, idées, comportements suicidaires.

L'épisode dépressif est caractérisé par trois degrés de sévérité. L'épisode dépressif léger présente peu ou pas de symptômes supplémentaires et il existe une altération mineure du fonctionnement global. L'épisode dépressif sévère va être associé à une perturbation majeure du fonctionnement global. La symptomatologie prédominante consiste en une perte de l'estime de soi ainsi que des idées de dévalorisation et de culpabilité particulièrement marquées. Les idées suicidaires et les gestes suicidaires sont fréquents. Mais aussi, l'épisode dépressif sévère peut être associé à des idées délirantes ou des hallucinations (caractéristiques psychotiques).

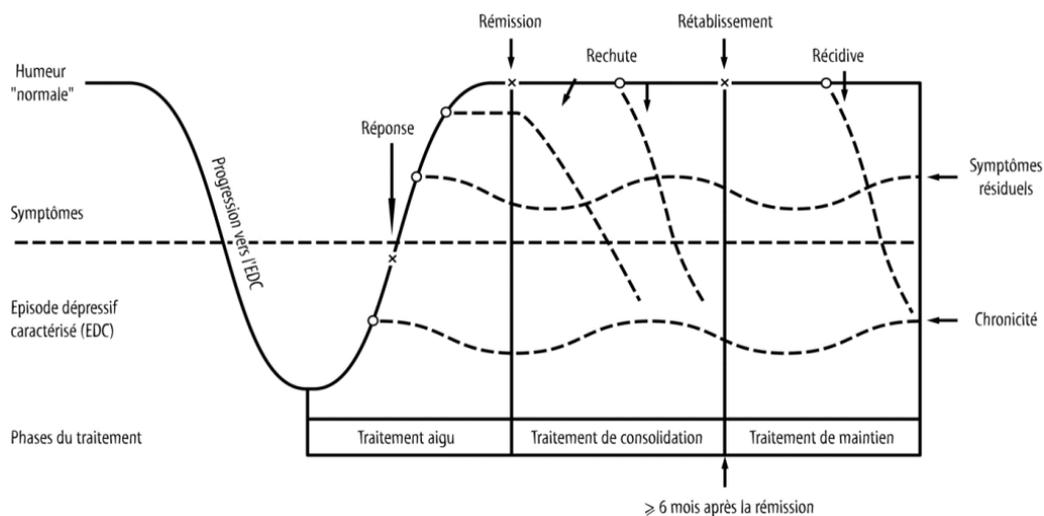
L'épisode dépressif moyen se situe entre ces deux extrêmes. Le DSM-5 décrit également certaines caractéristiques spécifiques pouvant être associées telles que : une détresse anxieuse, des caractéristiques mixtes, une catatonie, l'apparition de l'épisode en péri-partum, avec motif saisonnier, des caractéristiques psychotiques congruentes ou non congruentes à l'humeur ou des caractéristiques atypiques.

Les critères d'exclusion sont la présence de substances psychoactives ou de cause organique.

## I.2. Caractéristiques évolutives de la dépression

En 1991, Franck *et al* ont précisé les définitions des critères évolutifs de la dépression : Après traitement, il existe une **réponse** si diminution de 50% des symptômes (par rapport au score initial sur une échelle validée), une **rémission** si disparition des symptômes et une guérison (ou **rétablissement**) si la rémission persiste plus de 6 mois. La **rémission partielle** consiste en la persistance de certains symptômes et une altération du fonctionnement malgré une amélioration clinique suffisante. La **rechute** est définie par une aggravation ayant lieu avant la guérison, donc avant 6 mois après le début de la rémission. La **récidive (ou récurrence)** est la survenue d'un nouvel épisode dépressif après la guérison. Le risque de survenue de cette dernière est en moyenne 50 à 80% des cas dans les cinq ans.

**Figure 1 : Distinction entre rechute et récurrence (Kupfer 1991)**



Le **trouble dépressif persistant (ou chronique)** est diagnostiqué lorsque la perturbation de l'humeur se poursuit pendant au moins deux ans chez les adultes. Elle survient dans 20% des cas.

Le terme de **dépression récurrente** correspond à la survenue d'un deuxième épisode à la suite d'un rétablissement. Le taux de récurrence augmente après chaque décompensation. Il existe un **phénomène de sensibilisation** dans la dépression récurrente, où l'accumulation d'antécédents d'épisodes dépressifs accroît la vulnérabilité à la dépression. Ainsi le rôle des événements de vie stressants diminue progressivement après chaque épisode.

### **I.3. Evaluation psychométrique**

Les échelles d'évaluation de la dépression offrent de nombreux avantages, notamment en permettant une rigueur du recueil d'information clinique. Plusieurs questionnaires validés existent pour la dépression. On peut citer l'Inventory of Depressive Symptomatology (IDS 30), l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) ou l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS) qui sont des hétéro-questionnaires. Des questionnaires d'auto-évaluation sont disponibles tels que la QIDS SR16 ou le questionnaire de Beck.

### **I.4. Etiopathogénie de la dépression**

La dépression serait liée à un système de causalités intégrant à la fois à des facteurs environnementaux, une vulnérabilité génétique et plusieurs mécanismes neurobiologiques.

#### I.4.1. Facteurs génétiques et environnement

- **Pharmacogénétique**

Le polymorphisme génétique peut modifier la fonction de récepteurs ou l'expression de certaines molécules agissant sur la pharmacodynamie de l'antidépresseur. Ainsi, la résistance pharmacologique peut être en partie liée à des variants de gène. La région promotrice du gène SLC6A4 (codant pour un transporteur de la sérotonine), nommée 5-HTTLPR serait concernée. Une association entre la diminution du taux de réponse aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et une homozygotie s/s ou une hétérozygotie s/l a été mise en évidence sur deux méta-analyses publiées en 2007( Seretti *et al*, 2007 ) et 2012( Porcelli *et al*, 2012). Mais, en 2018 (Pulverhouse *et al* , 2018) , une autre méta-analyse n'a pas confirmé ces résultats.

- **Epigénétique**

Chez les sujets dépressifs, des mécanismes de méthylation de l'ADN ont été mis en évidence pour des gènes candidats impliqués dans la croissance neuronale (inhibition de la transcription de gènes codants pour BDNF) (Karpova, 2014) , ou dans la neurotransmission dopaminergique (gènes de la Tyrosine Hydroxylase) (Moriya *et al*, 2013) et sérotoninergique (gènes des récepteurs et transporteurs de la sérotonine) (Booi *et al*, 2015). Cependant, les études de méthylation globale (s'intéressant à la méthylation sur 300 à plus de 10 000 gènes) demeurent contradictoires (Byrne *et al*, 2013 ; Numata *et al*, 2015).

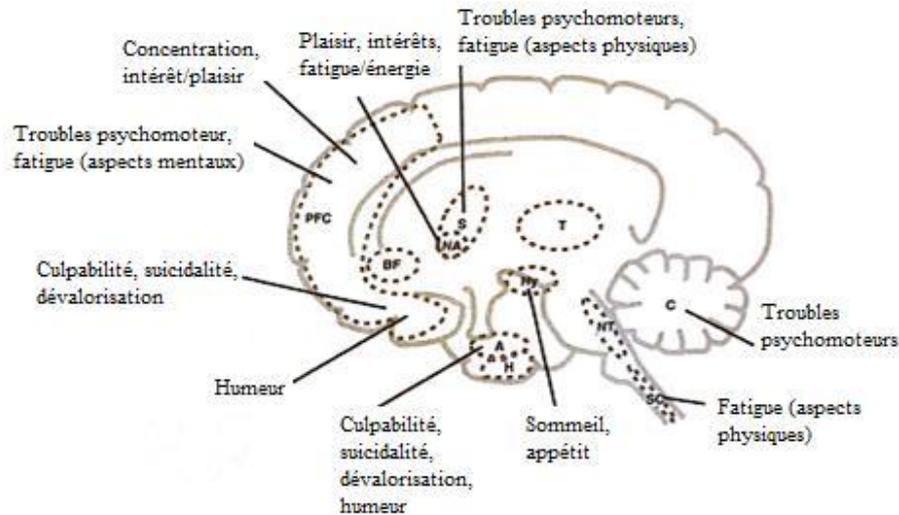
D'autres études de recherche fondamentale ont révélé des modifications des histones dans certaines localisations cérébrales (hippocampe, noyau accumbens) en réaction à un stress. Ainsi, la désacétylation des histones des gènes impliqués dans la neurotransmission et la croissance cérébrale dans ces régions aurait une fonction antidépressive (Covington *et al* 2009 ; Renthal *et al*, 2007).

#### I.4.2. Hypothèse monoaminergique

Au début des années 1950, plusieurs équipes de chercheurs ont constaté les effets psychostimulants de l'iproniazide et l'isoniazide lors d'essais thérapeutiques sur la Tuberculose (Selikoff *et al*, 1952) Quatre à huit ans plus tard, les premiers essais confirmant l'efficacité thérapeutique de l'imipramine ont été publiés (Kuhn, 1958). Entre 1965 et 1969, des hypothèses impliquant la sérotonine et les catécholamines (noradrénaline et dopamine) sont proposées pour expliquer l'efficacité antidépressive de ces substances (Coppen, 1967 ; Schildkraut, 1967).

Le schéma ci-dessous fait apparaître les différents symptômes définissant un épisode dépressif majeur en relation avec des régions cérébrales spécifiques correspondant à une connectivité structurelle basée sur l'hypothèse monoaminergique.

**Figure 2 : Correspondance entre les symptômes de la dépression et les circuits cérébraux.**  
(D'après Stahl)

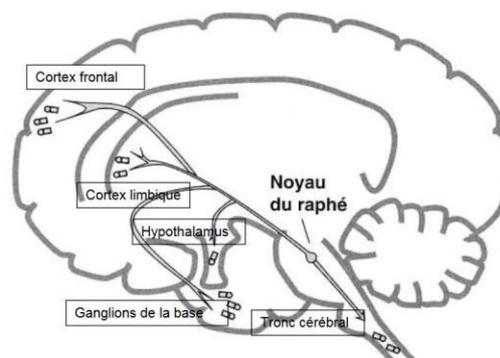


**PFC** : Cortex Préfrontal ; **S** : Striatum ; **NA** : Noyau Accubens ; **T** : Thalamus ;

**Hy** : Hypothalamus ; **A** : Amygdale ; **C** : Cervelet ; **NT** : centre de neurotransmission du tronc cérébral.

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans le tronc cérébral au niveau du noyau du raphé. Via de nombreuses projections axonales, ils modulent les différentes structures cérébrales et jouent un rôle dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété, de l'appétit et du comportement alimentaire ainsi que du sommeil et de la motricité.

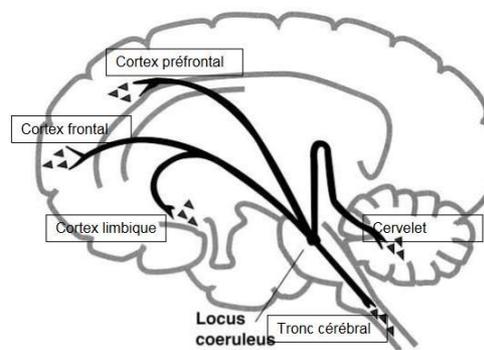
**Figure 3 : Projection des neurones sérotoninergiques (d'après Stahl)**



La plus grande partie des corps cellulaires des neurones noradrénergiques se situe aussi dans le tronc cérébral au niveau du locus coeruleus dont la principale fonction est de réguler l'attention

portée aux différents stimuli (d'origine interne ou externe). Le système noradrénergique, via de multiples projections axonales, est impliqué dans la régulation de l'humeur, de la cognition, de l'attention, des émotions, de la motricité et de la pression artérielle.

**Figure 4 : Projection des neurones noradrénergiques (d'après Stahl)**



Ainsi, l'hypothèse mono-aminergique qui a permis de contribuer au développement des antidépresseurs de deuxième génération dans les années 1980-2000 (Mulinari, 2012), repose sur un déficit de la transmission synaptique sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. L'efficacité des antidépresseurs serait liée à une inhibition de la recapture des monoamines ou à une diminution de leur métabolisme (Stahl, 2013).

Certains acides aminés notamment le GABA qui est en déficit, et le glutamate dont la transmission est augmentée dans la dépression, pourraient également jouer un rôle important. La voie GABA-ergique régule l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé. (Stahl, 2013) Par ailleurs, au-delà d'un déficit en sérotonine et noradrénaline, les sujets dépressifs présentent une perturbation du métabolisme de ces monoamines avec des modifications qualitatives et quantitatives de certains de leurs récepteurs ou autre protéines impliquées dans leur métabolisme (transporteur, protéine couplée au récepteur...).

Cependant, cette hypothèse ne permet pas à elle seule d'expliquer à la fois l'hétérogénéité symptomatologique de la dépression, l'effet retardé (entre 2 à 6 semaines) et le taux de rémission entre 60-70% des antidépresseurs. Rapidement, d'autres hypothèses basées sur des modifications de la neuroplasticité ont été explorées dont le rôle d'autres voies de signalisation (inflammatoire, hormonales, facteurs de croissance...) (Liu *et al*, 2017).

### I.4.3. Hypothèse neuroendocrinienne

La dépression serait associée à une hyperactivation de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS). Cette hyperactivation se manifeste par une augmentation de la sécrétion de CRH, d'ACTH et de cortisol entraînant une hypertrophie des surrénales. Les récepteurs hypophysaires au CRH se désensibilisent ce qui entraîne une perte du rétrocontrôle. L'hypercortisolémie va également avoir des conséquences sur les processus cognitifs notamment sur les fonctions mnésiques (mémoire de travail et autobiographique) (Feng *et al*, 2019 ; Wingenfeld *et al*, 2015).

La plasticité neuronale, sous le contrôle de facteurs trophiques, est altérée par des situations de stress aigu ou chronique. Ainsi, l'imprégnation des glucocorticoïdes secondaire à un stress a des effets neurotoxiques, notamment dans l'hippocampe, en activant les circuits glutamatergiques et en diminuant le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Une diminution intra- cérébrale du taux de BDNF prédisposerait à la dépression tandis qu'une augmentation produirait un effet antidépresseur. Il serait un outil permettant l'adaptation des circuits neuronaux spécifiques de la régulation de l'humeur, aux modifications liées à l'environnement. (Goudemand , 2010).

Certains antidépresseurs (de classes différentes) ont montré une action sur les perturbations du système HHS et la cinétique de leur effet sur les récepteurs aux corticostéroïdes est parallèle à celle de l'amélioration clinique (Drevets *et al*, 2008).

Concernant l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien (HHT), plusieurs anomalies infracliniques (sans hypothyroïdie évidente) sur le bilan sanguin standard ont pu être observées, à savoir :

- Un émoussement de la réponse thyroïdienne à la stimulation par la TRH. En l'absence d'hypothyroïdie, le taux de TSH après stimulation est normalement multiplié par 3 ou 5, 30 minutes après stimulation ;
- Un taux anormalement élevé d'anticorps antithyroïdiens ;
- Un taux de TRH élevé dans le liquide cérébro-spinal ;
- Une perte du pic nocturne de TSH ;

Ces anomalies infracliniques pourraient témoigner d'une hypothyroïdie cérébrale contrastant avec une euthyroïdie systémique et d'une participation auto-immune à la dysrégulation de l'axe HHT (Fountoulakis *et al*, 2006)

Enfin, les hormones stéroïdiennes seraient impliquées dans les troubles de l'humeur. Les œstrogènes ont un effet sur le développement neuronal et l'activation des neurones matures.

Les récepteurs aux œstrogènes sont présents dans toutes les régions cérébrales. Ils augmentent l'activité synaptique sérotoninergique par leur action sur le métabolisme et les récepteurs 5HT (Newhouse *et al*, 2015).

#### I.4.4. Inflammation

Plusieurs marqueurs de l'inflammation ont été mis en évidence dans la dépression tels que : la CRP ultrasensible, l'IL6, le TNF- $\alpha$  et l' IL1-RA (Felger *et al*, 2013 ; Kohler *et al*, 2016) Les cytokines pro-inflammatoires, produites par une suractivation chronique de la microglie, activent l'axe HHS et participent à l'augmentation des taux de cortisol(Leonard *et al*, 2018) Elles participent également à des atteintes de la neurotransmission, notamment glutamatergiques et sérotoninergique via une action sur la synthèse et le transport du Tryptophane (Felger *et al*, 2013).

#### I.4.5. Théorie chronobiologique

Une altération des rythmes circadiens est aussi l'une des hypothèses en cause dans la dépression. L'horloge biologique interne est régie par des mécanismes génétiques (CLOCK gènes) et neuro-hormonaux par la sécrétion de mélatonine au sein du noyau supra-chiasmatique. Les CLOCK gènes participent à la régulation de la production de glucocorticoïdes et interviennent donc dans la régulation de l'axe HHS (Zaki *et al*, 2018). De nombreux CLOCK gènes candidats ont été mis en cause dans la dépression, mais le gène RORA est celui qui se démarque le plus (Langdrat *et al*, 2014). Des altérations de la sécrétion de mélatonine (pic insuffisant, décalage du pic) ont aussi été décrites (Cardinalli *et al* 2012).

### **I.5. Définition, facteurs de risques et méthodes d'évaluation de la dépression résistante**

#### I.5.1. Définition

La définition de la dépression résistante est assez variable. Il a été retrouvé plus de 10 définitions différentes, allant de l'absence de réponse à un essai d'antidépresseur pendant au

moins 4 semaines, à l'échec d'une cure d'électroconvulsivothérapie (Berlim and Turecki, 2007a).

Cependant, 26 études ont partagé une définition similaire, permettant de proposer un concept unifié comme **un épisode dépressif majeur n'ayant pas répondu à au moins deux essais de traitements antidépresseurs de classe pharmacologique différente bien conduits** en termes de posologie et de durée tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée). (Holtzmann *et al*, 2016).

### I.5.2. Données épidémiologiques

La prévalence de la dépression résistante serait comprise entre **15 et 30 % des épisodes dépressifs** et concernerait 2% de la population. L'étude STAR\*D, en 2006, a retrouvé un taux de rémission de 36.8% après la première ligne de traitement, de 30.6% après la deuxième ligne, de 13.7% après la troisième et de 13% après la quatrième. Le taux de rémission était de 67%, soit une prévalence de 33% de résistance (Holtzman *et al*, 2016).

### I.5.3. Diagnostic différentiel

Il est nécessaire d'éliminer un diagnostic différentiel tel qu'un trouble bipolaire pour lequel le diagnostic peut se révéler difficile dans ses présentations initiales ou lors d'un type 2. Il est en est de même pour la schizophrénie déficitaire de début insidieux dont les symptômes négatifs se rapprochent des manifestations dépressives. Il faudra également s'attacher à rechercher une comorbidité psychiatrique entretenant le trouble dépressif (trouble de l'usage d'un produit, trouble anxieux).

### I.5.4. Pseudo-résistance

La qualité de prescription d'un traitement antidépresseur doit être parfaitement renseignée en termes de posologie et de durée. La **posologie optimale** est la posologie maximale tolérée par le patient qui permettra d'assurer sa rémission (dans les limites du respect des recommandations de bonnes pratiques). Cette définition a montré son importance en particulier pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dont l'augmentation de la posologie a démontré un intérêt évident en termes d'efficacité (Jakubovski *et al.*, 2015).

La **durée optimale** de traitement varie de 2 à 12 semaines selon les auteurs, mais la durée de 4 semaines semble être celle qui fait consensus. Il apparaît dans certaines études, que l'absence d'amélioration précoce durant les 2-4 premières semaines, serait un facteur prédictif de non-réponse motivant un changement précoce de traitement.

Enfin, il est indispensable de s'assurer de la bonne **observance** du traitement, lors de l'entretien, à l'aide, si besoin, d'outils psychométriques d'utilisation simple, à la fois qualitative et quantitative (Medication adherence rating scale).

Enfin, le **dosage plasmatique des antidépresseurs** peut s'avérer utile afin d'évaluer les problèmes d'observance de façon complémentaire à l'interrogatoire, de dépister les variations de certains paramètres pharmacocinétiques lié à des profils de métaboliseurs particuliers ou à des traitements inducteurs. (Holtzmann *et al*, 2016).

### I.5.5 Facteurs de résistance

#### *I.5.5.1. Facteurs pharmacologiques*

- **Biologiques**

Parmi les marqueurs de l'inflammation en lien avec la dépression, l'IL6 et la CRP ultrasensible seraient les plus corrélés avec la résistance. Plus le taux d'IL6 est élevé, plus la résistance thérapeutique aux antidépresseurs est importante. De plus, des taux augmentés d'IL6 et de la CRP ultrasensible sont des marqueurs de bonne réponse thérapeutique à la kétamine et à l'infliximab (Yang *et al*, 2019).

- **Génétiques**

Il a été retrouvé une association entre le gène HTR2A (codant pour le récepteur 2A de la sérotonine) et la réponse au citalopram (McMahon *et al.*, 2006).

Une autre étude observe un marqueur de réponse sur le gène GRIK4 situé sur le chromosome 11 et impliqué dans la régulation de l'expression du gène codant pour une sous unité du récepteur de l'acide kaïnique, un analogue du glutamate (Horstmann *et al.*, 2010).

Des variants génétiques de *TREK1* (gène codant pour une sous-unité d'un canal potassique cérébral) seraient en cause dans la résistance pharmacologique à plusieurs classes d'antidépresseurs (Dillon *et al*, 2010). D'autres marqueurs génétiques de réponse au traitement sont en cours d'évaluation et concernent les gènes codant pour les cytochromes P450 métaboliseurs des ISRS (CYP2C19, CYP2D6). Actuellement, l'identification des variants

génétiques de ces cytochromes permet de définir le profil métabolique du patient (rapide, intermédiaire, lent). Les résultats des études concernant le lien entre la présence de ces variants et une réponse ou des effets secondaires demeurent hétérogènes (Hodgson *et al*, 2014).

#### 1.5.5.2. Autres facteurs

Les facteurs de risque de résistance sont nombreux. Dans leur revue de la littérature, Holtzmann et al ont identifié :

- **des facteurs socio-démographiques** : le genre féminin, l'âge du premier épisode <30 ans ou >60 ans, le statut marital (veuf, divorcé, séparé), la précarité et le bas niveau socio-éducatif.
- **certaines caractéristiques du trouble dépressif** : Antécédents familiaux de dépression, sévérité, symptômes psychotiques, délai élevé d'instauration du traitement, nombre de traitements.
- **de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques** : Trouble anxieux, TOC, PTSD, trouble de la personnalité, TCA, addictions, pathologies endocriniennes (dysthyroïdie, hyperparathyroïdie, diabète, pathologies des surrénales...), cardio- respiratoires (maladie coronarienne, SAOS, HTA, BPCO), néoplasiques, maladies neurodégénératives, douleurs chroniques...
- **Certaines interactions médicamenteuses et effets iatrogènes** (bétabloquants, corticoïdes...) .

Les principaux facteurs de risques de dépression résistante sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression (Holtzmann et al., 2016).**

Facteurs sociodémographiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sexe féminin</li> <li>Âge du premier épisode &lt; 30 ou &gt; 60 ans</li> <li>Statut marital : veuf, divorcé, séparé</li> <li>Précarité sociale</li> <li>Bas niveau de scolarisation, d'éducation</li> </ul>
Caractéristiques du trouble dépressif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antécédents familiaux de dépression</li> <li>Sévérité importante</li> <li>Symptômes psychotiques</li> <li>Délai élevé d'instauration du traitement</li> <li>Nombre de traitements tentés pour l'épisode</li> </ul>
Comorbidités psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Troubles anxieux</li> <li>TOC</li> <li>Syndrome de stress post-traumatique</li> <li>Troubles des conduites alimentaires</li> <li>Troubles de personnalité (cluster A et C)</li> <li>Addictions</li> </ul>
Comorbidités somatiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endocriniennes : dysthyroïdies, hyperparathyroïdie, diabète, affections surrénaliennes</li> <li>Cardio-respiratoires : maladies coronariennes, syndrome d'apnée du sommeil, HTA, BPCO</li> <li>Métaboliques : carences en vitamine D, B12, acide folique</li> <li>Neurologiques : maladie de Parkinson, SEP, maladies neurodégénératives</li> <li>Néoplasiques : pancréas, poumon...</li> <li>Douleurs chroniques</li> </ul>
Facteurs psychologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Événements de vie négatifs</li> <li>Dysfonctionnement sphère professionnelle</li> <li>Dysfonctionnement sphère familiale</li> </ul>
Facteurs pharmacologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interactions médicamenteuses : antiépileptiques, oestroprogestatifs, antidépresseurs, antihypertenseurs...</li> <li>Traitements dépressogènes : β-bloquants, interférons, corticoïdes...</li> </ul>

#### I.5.6. Evaluation du degré de résistance

Afin d'évaluer la sévérité de la résistance et de suivre la réponse au traitement au cours d'une dépression résistante, un système de classification a été mis en place en 1997 où les niveaux de résistance sont décrits, allant de l'échec d'un traitement antidépresseur bien conduit jusqu'à l'échec d'une cure d'ECT bilatérale.

**Figure 5 : Critères de résistance thérapeutique aux antidépresseurs selon Thase et Rush (1997).**

**Stade 1** : échec d’au moins un traitement adéquat par un antidépresseur d’une classe principale

**Stade 2** : résistance de stade 1, plus échec d’un traitement adéquat par un antidépresseur d’une classe différente de celle utilisée dans le stade 1.

**Stade 3** : résistance de stade 2, plus échec d’un traitement adéquat par antidépresseur tricyclique.

**Stade 4** : résistance de stade 3, plus échec d’un traitement adéquat par IMAO.

**Stade 5** : résistance de stade 4, plus échec d’une série d’électroconvulsivothérapie bilatérale

Cette classification est facile d’application mais elle ne prend pas en compte les stratégies d’augmentation de dose ou de potentialisation. Par ailleurs elle établit une hiérarchie peu flexible entre les différentes molécules utilisées (IMAO>ADT>ISRS). Elle prend également en compte un niveau de résistance plus élevé quand il y a absence de réponse à deux molécules de classe différente comparée à l’absence de réponse de deux molécules de même classe. Le niveau de preuve de ce critère reste discuté (Papakostas *et al.*, 2008 ; Rush *et al.*, 2006).

Une autre classification utilisée en recherche est **la Massachusetts General Hospital staging method** (MGH-S). Les différentes alternatives thérapeutiques (optimisation, association, augmentation de posologie) possèdent la même valeur alors que des études plus récentes semblent montrer une efficacité supérieure pour les stratégies d’association et d’augmentation de posologie (Ruhe *et al.*, 2012).

**Tableau 2 : Classification de la dépression résistante selon la Massachusetts General Hospital staging method**

Stage	Description	Points toward resistance score
1	No response to each adequate ( $\geq 6$ weeks of an adequate dosage of an antidepressant) trial of a marketed antidepressant	1 point per trial (overall score of resistance)
2	Optimization of dose, optimization of duration, and augmentation or combination of each trial (based on the Massachusetts General Hospital or Antidepressant Treatment Response Questionnaire)	0.5 point per trial per optimization/strategy
3	Electroconvulsive therapy	3 points

Source: Reference 57.

L'une des dernières classifications, la **Maudsley Staging Method (MSM)**, semble pouvoir prédire de manière plus fiable l'évolution ultérieure du trouble en prenant en compte la sévérité de la symptomatologie dépressive, la stratégie des traitements choisis ainsi que la qualité de la réponse clinique (Fekadu *et al.*, 2009a).

**Tableau 3 : Classification de la dépression résistante selon la MSM (Fekadu *et al.*, 2009a; Holtzmann *et al.*, 2016)**

Paramètre/Dimension	Spécificité du paramètre	Score
Durée de l'épisode	Aiguë ( $\leq$ 12 mois)	1
	Subaiguë (13-24 mois)	2
	Chronique ( $>$ 24 mois)	3
Sévérité (au début de l'épisode)	Subsyndromique (dysthymie)	1
	Syndromique	
	Légère	2
	Modérée	3
	Sévère sans symptômes psychotiques	4
Sévère avec symptômes psychotiques	5	
<b>Échec thérapeutique</b>		
Antidépresseurs	Niveau 1 : 1-2 essais	1
	Niveau 2 : 3-4 essais	2
	Niveau 3 : 5-6 essais	3
	Niveau 4 : 7-10 essais	4
	Niveau 5 : $>$ 10 essais	5
Stratégie d'augmentation	Testée	0
	Non testée	1
Électroconvulsivothérapie	Testée	0
	Non testée	1
<b>Total</b>		<b>(15)</b>

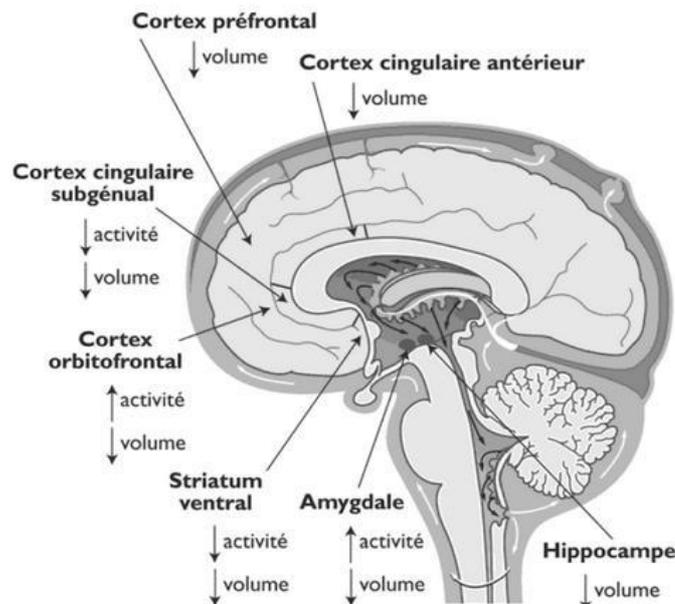
## I.6. Apport de l'imagerie cérébrale dans la dépression résistante

### I.6.1. Anomalies anatomiques dans la dépression

Des anomalies anatomiques cérébrales sont associées à la dépression. Elles concernent principalement des atteintes volumétriques et/ou d'épaisseur corticale de la substance grise des

régions cortico-limbiques : gyrus temporal supérieur, hippocampe, amygdale, le cortex orbito-frontal (COF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA) (Bora *et al*, 2012 ; Zhao *et al*, 2014). Une récente étude sur vingt cohortes (incluant 2148 IRM de sujets dépressifs et 7957 sujets contrôles sains) a montré un amincissement cortical de la substance grise de du COF, du cingulum, de l'insula et des lobes temporaux chez les adultes dépressifs sans atteinte de la surface corticale. Les résultats sont plus mitigés chez l'adolescent, avec une réduction de la surface corticale frontale sans atteinte de l'épaisseur corticale, alors que d'autres études préalables ont identifié des modifications des aires cortico-limbiques pouvant correspondre à des épaissements corticaux, ou à des réductions de la surface corticale (Falluca *et al*, 2011 ; Shad *et al*, 2012). Les auteurs relèvent néanmoins chez l'adolescent comme chez l'adulte, des modifications impliquant le COF médial sur toutes les analyses réalisées. Ils avancent l'hypothèse d'une atteinte cérébrale dynamique de la dépression avec des modifications du développement cérébral mais également des atteintes différentes en fonction de l'âge du sujet et du nombre d'épisodes dépressifs (même si les atteintes sont présentes dès le premier épisode) (Schmaal *et al*, 2017).

**Figure 6 : Anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles observées chez les sujets déprimés (Aan Het Rot *et al*, 2009)**



La régulation des réponses adaptatives de l'individu à un caractère « stressant » implique les structures limbiques dont font partie l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal. Ces structures jouent un rôle dans la perception et la régulation des émotions.

Les amygdales cérébrales, essentielles dans le traitement d'informations émotionnelles sont activées par deux voies distinctes : une voie directe, sous corticale, permettant une réaction immédiate, et une voie corticale permettant la mise en jeu de processus cognitifs qui modulent la réponse à l'information, en l'amplifiant ou en la diminuant. Des études d'imagerie fonctionnelle chez les patients déprimés retrouvent une hyperactivité amygdalienne en métabolisme de repos qui entraîne une mémorisation plus importante des stimuli négatifs et serait corrélée à l'intensité de la symptomatologie dépressive. Les amygdales sont fortement connectées aux hippocampes, structures essentielles dans les phénomènes de mémorisation, l'acquisition des connaissances, la régulation émotionnelle et la réponse au stress. Chez les sujets déprimés, le volume des hippocampes est diminué de 8 à 19%. Comme nous l'avons vu précédemment, cette réduction de volume est en lien avec des phénomènes de neurotoxicité probablement secondaire à l'anxiété et au stress médiés par les glucocorticoïdes, les facteurs de croissance et différents neuromodulateurs. La sévérité et la chronicité des symptômes influenceraient cette modification de volume (Eker *et al*, 2010).

#### I.6.2. Apport de l'imagerie moléculaire et fonctionnelle

Les symptômes dépressifs seraient en lien avec une atteinte de l'intégrité fonctionnelle des boucles fronto-sous-corticales. Décrites par Alexander et Cummings en 1995, ces boucles mettent en relation différentes régions cérébrales : le cortex frontal (moteur et préfrontal), le striatum, le globus pallidus, la substance noire et le thalamus. Le circuit préfrontal est composé de trois boucles :

- La boucle préfrontale dorso-latérale qui prend son origine du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFdl) et qui se projette dans la partie dorso-latérale du noyau caudé, puis sur la partie dorso-médiane du pallidum, et sur le thalamus.
- La boucle cingulaire antérieure qui naît du CCA, se projette sur le noyau accumbens puis sur le pallidum et sur le thalamus. Le CCA reçoit des afférences de l'amygdale et du thalamus.
- La boucle orbito-frontale latérale qui a son origine dans le cortex orbito frontal puis dans le noyau caudé avant de rejoindre le pallidum et le thalamus.

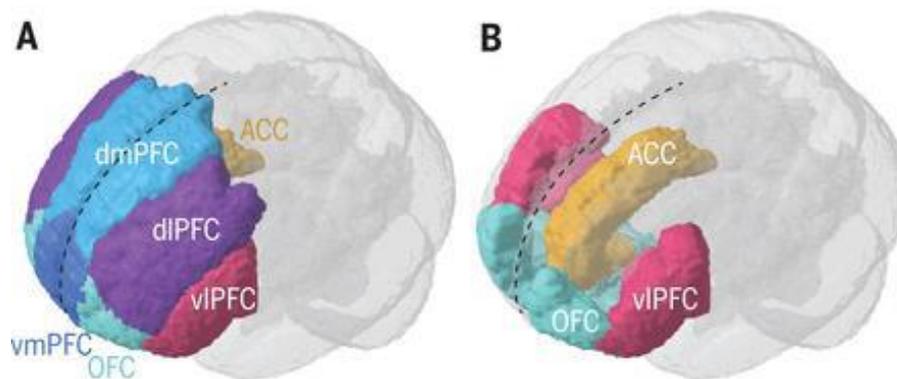
Chacune de ces boucles se divise en une voie directe activatrice par désinhibition du thalamus et en une voie indirecte inhibitrice du thalamus. L'activation de ces voies met en jeux des

projections activatrices (voie glutamatergique) et inhibitrices (voie gabaergique) (Baxter *et al*, 1996).

Les hypothèses mono-aminergiques et les théories sur les boucles fronto-sous-corticales ont servi de substrats à de nombreux travaux afin de relier les symptômes psychiatriques des anomalies de connectivité en IRM fonctionnelle (IRMf) et du métabolisme cérébral en imagerie nucléaire. L'IRMf et le TEP-TDM ont permis d'observer des modifications de l'activité fonctionnelle neuronale en étudiant les perturbations du débit sanguin ou du métabolisme glucidique cérébral au cours d'un épisode dépressif majeur. Les principaux résultats publiés en TEP-FDG rapportent un hypermétabolisme du COF, ainsi que de la partie ventrale du CCA, du cortex préfrontal médian et du striatum. Les études en IRMf retrouvent globalement une hyperactivité de ces mêmes zones (Davidson *et al*, 2003). Le CPFdl et le CPFdm seraient hypométaboliques dans la dépression (Brody *et al*, 2001 ; Drevets, 2001) Les études en IRMf retrouvent aussi une hypoactivité du CPFdm (Hamilton *et al*, 2012).

Une méta-analyse de 2014 constate aussi un hypermétabolisme du système limbique et des ganglions de la base et un hypométabolisme du thalamus et du cervelet chez 188 patients dépressifs comparativement aux 169 sujets sains (Su *et al*, 2014). Cependant, les études d'imagerie moléculaire sont plus discordantes sur la latéralité des atteintes en particulier sur le CPFdl (hypométabolisme gauche ou bilatéral) selon les études (Bench *et al*, 1993).

**Figure 7 : Anatomie du cortex préfrontal (Sciences, 2007 DOI : 10.1126/science. aan8868.)**



L'association des techniques d'IRM et d'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) permet de mettre en évidence une « tractographie probabilistique » où sont présents des foyers d'activité très intenses et des voies d'échanges. L'analyse de leur connectivité fonctionnelle par

l'évaluation de l'intégrité des faisceaux d'axones en mesurant l'anisotropie fractionnée (indice de la cohérence et de la myélinisation des faisceaux de la substance blanche) montre un intérêt dans les troubles psychiatriques où on observe des altérations.

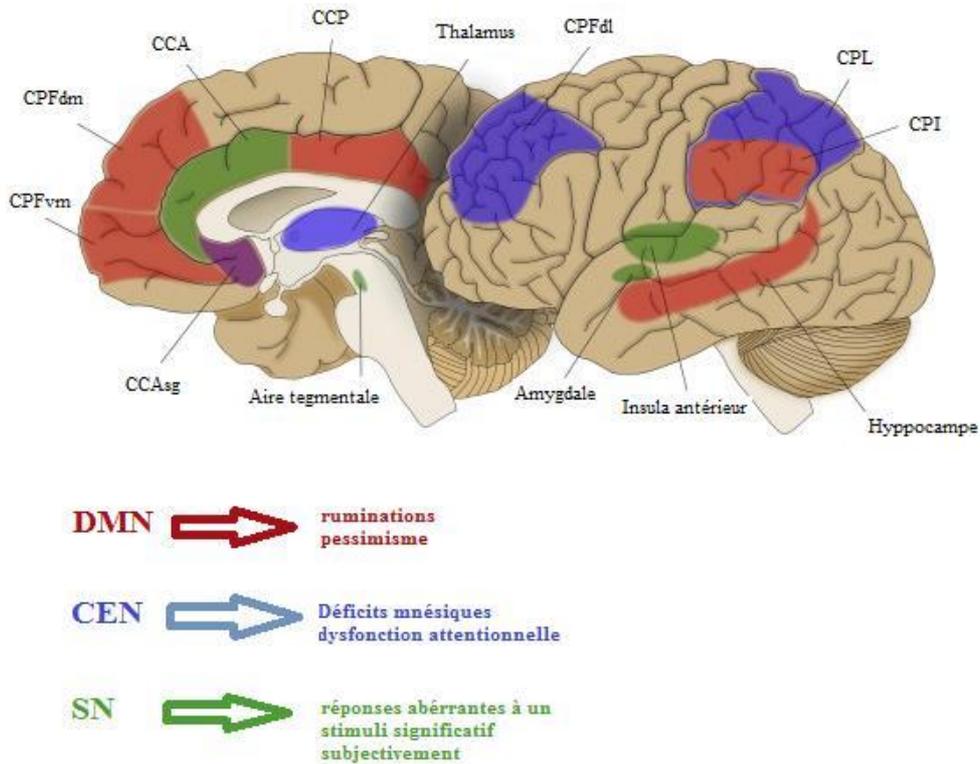
Les récentes études de connectivité ont permis d'identifier plusieurs grands réseaux impliqués dans la dépression (Zhang *et al*, 2016, Anderson *et al*, 2016).

Les trois principaux réseaux sont :

- **Le réseau par défaut (Default Mode Network, DMN).** Il est impliqué lorsqu'il est activé dans les capacités d'introspection, des processus de ruminations, des attitudes de repli. Le DMN est constitué du cortex pré-frontal médian dorsal et ventral (CPFdm et CPFvm), du cortex cingulaire postérieur (CCP), du cortex pariétal inférieur (CPI), de l'hippocampe et de la région parahippocampique. Le cervelet aurait un rôle aussi dans l'altération de ce réseau dans la dépression.
- **Le réseau central exécutif (Central Executive Network, CEN).** Il participerait à la régulation des facultés attentionnelles et des réponses émotionnelles. Le CEN est constitué du cortex pré-frontal dorso-latéral (CPFdl), du cortex pariétal latéral (CPL), du cortex cingulaire antérieur (CCA) et de noyaux du thalamus.
- **Le réseau de traitement des stimuli prioritaires ou Salience Network (SN).** Il est impliqué dans la réponse et les comportements en réaction aux stimuli internes et externes. Il serait à l'origine des biais d'interprétation et des pensées négatives de la dépression. Le SN est constitué du cortex cingulaire antérieur, de l'insula antérieure, de l'amygdale, certains noyaux du thalamus et du tronc cérébral (aire tegmentale ventrale et substance noire).

Un autre réseau a aussi été décrit : **l'affective network (AN).** Il est constitué de l'amygdale et du cortex cingulaire subgénéral et pré-général. Il est impliqué dans l'appétit, le sommeil et la libido. Une hyperactivité de ce réseau serait impliquée dans les atteintes des fonctions instinctuelles.

**Figure 8 : Localisation des 3 grands réseaux (d'après Anderson et al., 2016)**



Ainsi la dépression serait à la fois liée à une augmentation de la connectivité à l'intérieur du DMN et à l'intérieur du AN, à une augmentation de la connectivité entre le DMN et le SN, à une modification de la connectivité entre les parties antérieure et postérieure du DMN et à une diminution de la connectivité entre le DMN et le CEN (Mulders *et al.*, 2015).

Par ailleurs, certains auteurs se sont intéressés à identifier 4 sous-types de dépression à partir d'une imagerie fonctionnelle en mode par défaut. (Drysdale *et al.*, 2017) :

- **Le biotype 1** est défini par une connectivité réduite des réseaux fronto-amygdaliens et une réduction de la connectivité dans le CCA et les régions orbitofrontales. Les symptômes les plus prépondérants dans ce biotype sont l'anxiété, la fatigue, la baisse d'énergie et l'insomnie. C'est le biotype avec le plus fort taux de réponse à la SMTr (80%).
- **Le biotype 2** est caractérisé par une connectivité réduite dans le CCA. Les symptômes prépondérants sont la fatigue et la baisse d'énergie. Il est également associé à des taux de sévérité à la HDRS de 15 à 16% inférieurs aux autres biotypes et à un taux de réponse à la SMTr de 20%.

- **Le biotype 3** est caractérisé par une hyperconnectivité des réseaux fronto-amygdalien et fronto-striataux associés à l'anhédonie et au ralentissement psychomoteur. Le taux de réponse à la SMTr est de 60%.
- **Le biotype 4** se définit par une connectivité réduite des réseaux fronto-amygdaliens, une hyperconnectivité des réseaux fronto-amygdalien et fronto-striataux. Les symptômes prépondérants sont l'anxiété, l'anhédonie, le ralentissement psychomoteur et l'insomnie. Il est associé à un taux de 20% de réponse à la SMTr et au plus faible taux de diminution du score HDRS à la fin de la cure.

Certains auteurs ont pu également différencier les dépressions unipolaires, des dépressions bipolaires sur des critères de connectivité fonctionnelle. A partir de 20 patients dans chaque groupe et de 20 sujets sains, ils retrouvent une augmentation de la connectivité dans un circuit fronto-pariétal chez les bipolaires et une augmentation de la connectivité du DMN dans la dépression unipolaire (Goya-Maldonado *et al.*, 2016).

Les études comparatives en IRMf ont montré que les patients pharmaco-résistants ont une activité moins importante des hémisphères cérébelleux et du précuneus. Les patients pharmaco-résistants auraient une hyperactivité du thalamus, du vermis et du gyrus frontal inférieur droit plus importante comparativement aux pharmaco-sensibles. Les études restent contradictoires sur l'implication du lobe pariétal inférieur (Yamamura *et al.*, 2016). En SPECT, les patients pharmaco-résistants présenteraient une hypoperfusion fronto-temporale plus importante à gauche, une hypoperfusion des gyrus frontaux et préfrontaux, du gyrus temporal supérieur, une hypoperfusion symétrique des régions insulaires, du CCA et du noyau caudé gauche. Les études d'électrophysiologie tendent vers l'implication d'une asymétrie frontale alpha mais plus comme un marqueur diagnostique de dépression que de réponse pharmacologique. De plus elles ne sont que très peu répliquables (Richieri *et al.*, 2015).

La SMTr dans la dépression repose principalement sur des phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme de la transmission synaptique au sein des réseaux corticaux, générant ainsi un **effet facilitateur à partir de fréquences élevées** (5 à 20Hz) et **inhibiteur à des basses fréquences** ( $\leq 1$ Hz) sur l'excitabilité corticale (Fitzgerald *et al.*, 2006). Elle module l'activité neuronale dans les régions cérébrales proximales et distales en induisant des changements morphologiques de la substance blanche.

Ces modifications s'observent au niveau des réseaux neuronaux : la stimulation du CPFdl chez des sujets sains, région clé du CEN, module directement la connectivité dans le DMN à partir du CPFm et induit également des changements dans la connectivité du CEN (Chen *et al.*, 2013).

Dans la dépression il est supposé que **le DMN est dominant vis-à-vis du CEN**. Afin de renverser cette supériorité du DMN et permettre l'inhibition des ruminations négatives et l'amélioration du fonctionnement exécutif, la SMTr d'une région clé du CEN (CPFdl), module directement le CEN et le DMN, et semble ainsi conduire à des effets sur la connectivité fonctionnelle en réajustant la dynamique entre ces réseaux et en modifiant leur activité neuronale. Une étude récente a montré qu'une intégrité structurelle du CEN était corrélée à l'efficacité du traitement par SMTr et permettait de distinguer les répondeurs des non répondeurs. (Ruiyang *et al*, 2019).

### **I.7. Prise en charge thérapeutique dans la dépression résistante**

Plusieurs sociétés savantes telles que la NIHM, la BAP, BMJ, NICE... ont proposé des arbres décisionnels pour la prise en charge de la dépression résistante (Kennedy *et al*, 2016).

- Sur le plan **pharmacologique**, les stratégies employées reposent principalement sur :
  - Des stratégies **d'augmentation posologique**.
  - La **substitution** par un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique bien que cette stratégie n'ait pas montré de nette supériorité en terme d'efficacité, par rapport à un changement d'antidépresseur dans une même classe (Charpeaud *et al*, 2016).

L'**Esketamine** en spray nasal a obtenu l'AMM dans la dépression depuis fin 2019. Ce traitement est disponible en milieu hospitalier dans l'indication des épisodes dépressifs résistants sévères chez des patients présentant une contre-indication ou une résistance à l'ECT. Il s'agit d'un modulateur des récepteurs au glutamate. La libération de glutamate entraîne la libération du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), activant la signalisation neurotrophique en aval pour augmenter la synthèse de protéines synaptiques et la formation de nouvelles synapses. La Food and Drug Administration (FDA) a attribué à l'Esketamine une désignation d'innovation de rupture (« breakthrough therapy ») pour le traitement de la dépression résistante et l'épisode dépressif caractérisé avec risque imminent de suicide. La substance eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine utilisée en Anesthésie générale. Elle suit donc la réglementation des médicaments stupéfiants (prescription pour une durée de 28 jours) réservés à l'usage hospitalier.

Le pramipexole, médicament agoniste dopaminergique D3 ayant une AMM dans le traitement de la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos a

également montré des résultats prometteurs dans le traitement de la dépression résistante uni ou bipolaire ( Tundo *et al.*, 2019)

- Des stratégies de **potentialisation** par des antipsychotiques atypiques (Aripiprazole, Quetiapine ou Risperidone semblent être plus efficaces que l'Olanzapine) ou des thymorégulateurs (lithium, lamotrigine, dérivés de l'acide valproïque).
- Des stratégies d'**association** qui consistent en l'association de deux antidépresseurs de classe différente. L'association médicamenteuse qui offre le meilleur rapport bénéfice risque semble être ISRS ou IRSNa avec la Mirtazapine ou la Miansérine. (Carpenter *et al.*, 2002 ; Ferreri *et al.*, 2001).

➤ Parmi les techniques de stimulation cérébrales, il existe deux **méthodes non invasives : l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne (SMTr).**

- **L'ECT** a été introduit il y a plus de 75 ans et reste à ce jour l'un des traitements de la dépression résistante offrant le meilleur taux de réponse. Elle est recommandée dans les épisodes dépressifs sévères n'ayant pas ou insuffisamment répondu aux traitements médicamenteux et psychothérapeutique, ou en cas de menace du pronostic vital avec un besoin de réponse urgente comme les crises suicidaires, les formes catatoniques ou avec prostration ,et le refus alimentaire. Elle consiste en une stimulation électrique brève d'au moins 20 secondes destinée à provoquer une crise convulsive généralisée visualisée sur un EEG réalisé de façon concomitante au geste. Le geste technique se déroule pendant que le patient est sous anesthésie générale brève (de l'ordre de 5 minutes). La seule contre- indication absolue est l'HTIC. Les dernières méta-analyses restent en faveur de l'ECT versus les antidépresseurs de toutes classes et suggèrent un taux de réponse de 70 à 80% et un taux de rémission entre 55 et 64% après 6 séances d'ECT. En revanche le taux de rechutes suivant une cure aigüe est également important sans traitement de maintenance (37, 7% à 6 mois). Un traitement de maintenance avec espacement des séances (par exemple à une fois par semaine pendant 4 semaines, puis une fois tous les 15j pendant 8 semaines puis une fois par mois) permet de réduire ce risque (jelovac *et al.*, 2013).

On considère une résistance au traitement après inefficacité thérapeutique au bout de 20 séances. Le mécanisme d'action est inconnu. Néanmoins, plusieurs hypothèses explicatives ont été avancées dans la littérature (favorisation de la neurotrophicité cérébrale, effet antidépresseur de la crise généralisée en elle-même, augmentation de la

sécrétion des neurotransmetteurs, augmentation de la connectivité cérébrale...) (Jiang *et al*, 2016 ; Leiknes *et al*, 2010)

- Le traitement par **SMTr** que nous développerons davantage dans le paragraphe suivant, se positionne préférentiellement comme un traitement adjuvant aux psychotropes après échec ou efficacité partielle d'un ou deux antidépresseurs (niveau de résistance élevée), pour traiter des épisodes non chroniques (<2ans), sans critères de gravité (absence de symptômes psychotiques, risque suicidaire faible).
- **Les méthodes de neurostimulations invasives** (la stimulation cérébrale profonde et la stimulation vagale (Berry *et al*, 2013) peuvent être indiquées en dernier recours pour des dépressions réfractaires aux traitements pharmacologiques et à l'ECT.
- **La stimulation cérébrale profonde ou deep brain stimulation** utilisée au départ pour traiter certaines formes sévères de maladie de Parkinson et de tremblements essentiels, module l'activité des circuits des motoneurones. Il s'agit d'une méthode consistant à implanter chirurgicalement des électrodes connectées à un stimulateur sous cutané qui délivre un courant de faible intensité dans certaines structures sous corticales. Cette capacité à moduler l'activité des réseaux neuronaux dysfonctionnels a permis d'envisager son utilité dans la régulation du réseau limbique et dans le trouble dépressif. Plusieurs sites de stimulation ont été étudiés : la partie sous gennale du Cortex cingulaire antérieur, le striatum ventral, les noyaux accumbens et le faisceau médian du télencéphale.
  - Le **stimulateur du nerf vague** est composé quant à lui d'une dérivation bipolaire enroulée autour du nerf vague gauche par une incision cervicale et reliée au stimulateur implanté en sous pectoral par tunnelisation sous-cutanée. Une stimulation alternative va entraîner une action sur les projections limbiques du nerf vague impliquées dans la dépression (hippocampe, striatum, amygdale). Ainsi, la SNV exercerait des effets antidépresseurs grâce à une augmentation de la concentration des monoamines, qui ensuite améliorerait la plasticité neuronale dans l'hippocampe, ce qui renforcerait la neurotransmission. (wainwright *et al*, 2013) En 2005, la FDA a approuvé la technique en association au traitement courant pour les patients avec un trouble dépressif résistant évoluant depuis plus de 2 ans, après échec de 4 antidépresseurs . Dans les autres recommandations nationales ou internationales, le nombre d'échecs n'est pas spécifié (Bilge *et al*, 2018 ; Fitzgerald *et al*, 2015). La SNV n'a pas encore sa place dans les algorithmes de prise en charge de la dépression résistante mais pourrait constituer une

piste intéressante chez les patients répondeurs à l'ECT, mais pour lesquels la cure de maintenance ne peut être interrompue sans rechute dépressive (Warnell *et al*, 2007).

- Enfin, l'effet d'un traitement antidépresseur peut être potentialisé par une technique de stimulation et/ou de psychothérapie (TCC, TIP, mindfulness...) associée (van Bronswijk *et al*, 2019).

Devant le poids économique et les risques pour le patient de la dépression majeure, il est d'un enjeu primordial d'obtenir une rémission clinique le plus précocement dans la prise en charge, afin d'en éviter les complications. Malgré de nombreuses propositions thérapeutiques, 30 % des patients sont résistants à tout traitement antidépresseur. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) a fait ses preuves dans le traitement de la dépression, bien qu'à ce jour, il n'existe pas de consensus quant à la place de cette technique dans l'algorithme décisionnel de la dépression résistante. De nombreux critères cliniques et techniques restent à préciser pour faire de la SMTr une technique de première intention dans la dépression résistante.

## **II. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT)**

### **II.1 Historique des stimulations cérébrales**

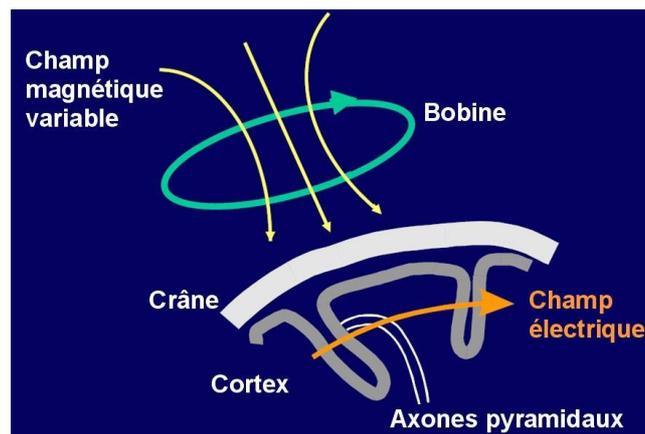
Le principe de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT ou TMS) repose sur la loi d'induction mutuelle électromagnétique décrite par Faraday en 1831 : un champ magnétique changeant rapidement d'orientation produit un courant électrique dans un élément conducteur à proximité. Ainsi, sachant que le passage d'un courant électrique alternatif dans une bobine de fil de cuivre produit un champ magnétique autour de la bobine ; si cette bobine est placée en regard d'un tissu conducteur, comme le tissu cérébral, le champ magnétique oscillant va générer un courant électrique ou courant secondaire. Ce dernier, va dépolariser les neurones localisés à proximité de la stimulation et ainsi générer des effets physiologiques ou comportementaux. Dès 1896, Arsène d'Arsonval décrit pour la première fois la stimulation magnétique du cortex cérébral. Il documente l'induction de phosphènes par un champ magnétique pulsé chez des êtres humains. En 1914, Magnuson et Stevens reproduisent ce phénomène en entourant la tête d'un sujet par une bobine dans laquelle se décharge un condensateur. Dans les années 1960, Bickford

et Fremming produisent chez l'être humain des contractions musculaires suite à l'induction de courants par champ magnétique. Il faudra attendre les années 1980, et plus particulièrement 1985, pour considérer la TMS comme une méthode efficace de stimulation cérébrale sur le cortex moteur. Barker et ses collaborateurs furent les premiers à documenter des mouvements de la main induits par la stimulation magnétique transcrânienne et l'activité électrique qui y est associée, mesurée au moyen de l'électromyogramme (EMG) (Barker *et al*, 1985).

Dix ans plus tard, Pascual-Leone et son équipe s'intéressèrent aux effets de la répétition de stimuli magnétiques sur l'excitabilité corticale motrice. Ils mirent en avant qu'une série de 20 chocs à une fréquence supérieure à 2Hz se traduisait par une augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (Pascual Leone *et al*, 1994). Ce fut le début de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr ou rTMS) définie par un train de stimuli de TMS appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (Fumal *et al*, 2008). Cette technique permet d'ouvrir des perspectives thérapeutiques intéressantes du fait de la persistance des effets au-delà de la durée de la stimulation (Lefaucheur *et al*, 2014).

Dans les années suivantes, l'évolution technologique permit la mise au point de stimulateurs compatibles avec une utilisation clinique courante et l'application des stimulations à différentes aires corticales et non plus au seul cortex moteur fût proposée (Micoulaud Franchi *et al*, 2013 ; Finger S *et al*, 2006).

**Figure 9 : Loi de Faraday appliquée à la stimulation magnétique transcrânienne**

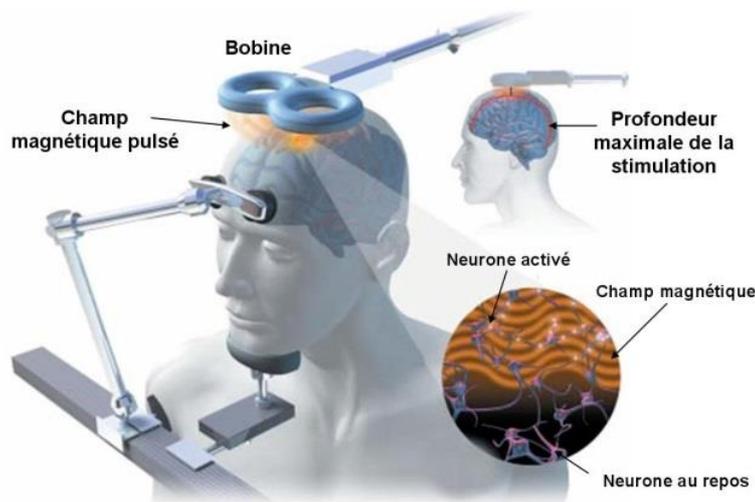


## II.2. Généralités sur la SMTr

### II.2.1. Aspects techniques et mécanisme d'action

Le champ magnétique créé par le courant circulant dans la bobine est peu atténué par les tissus tel que le scalp, l'os du crâne ou les méninges, et induit un champ électrique capable de dépolariser les axones superficiels et activer les réseaux de neurones du cortex cérébral sous-jacent ciblé. Plus les neurones sont de gros calibre et présentent des angulations, plus leur dépolarisation sera ample (Lefaucheur *et al*, 2011).

*Figure 10 : Principes de la stimulation magnétique transcrânienne*



### II.2.2. Paramètres de stimulation

Un consensus désigne une stimulation à basse fréquence ( $\leq 1\text{Hz}$ ) comme inhibitrice et celle à haute fréquence ( $\geq 5\text{Hz}$ ) comme facilitatrice de l'activation pyramidale avec un effet variable en fonction de l'intensité de stimulation et du nombre de chocs délivrés. Cette règle n'est toutefois pas entièrement satisfaisante et le sens de l'effet dépendrait de plusieurs facteurs. Ainsi une variabilité inter et intra individuelle des effets de la SMTr existe et pourrait, entre autres, être sous tendue par le niveau d'excitabilité corticale au moment de la stimulation. De même, le caractère inhibiteur ou excitateur d'une stimulation est à interpréter avec prudence. La potentialisation d'une réponse motrice observée après un train à haute fréquence peut être

la résultante d'un phénomène inhibiteur portant sur l'inhibition intra-corticale gabaergique plutôt qu'une activation directe de l'excitabilité du cortex moteur (Lefaucheur *et al*, 2014) Une nouvelle technique de SMTr appelée la stimulation theta burst que nous détaillerons par la suite, est en développement depuis 2005 avec des résultats thérapeutiques en clinique plus récents. Les effets synaptiques sont plus robustes et plus durables qu'avec les protocoles standards ce qui explique le développement actuel des recherches pour ce type de stimulation (Benadhira *et al*, 2011).

La « dose » de SMTr dépend de différents paramètres à déterminer en début de traitement : l'intensité et la fréquence de stimulation, la durée du train et l'intervalle intertrains, le nombre total de trains et d'impulsions par séance, le nombre de séances par semaine et le nombre de semaines de traitement. Certains de ces paramètres sont soumis à des limites pour des raisons de sécurité (prévention notamment du risque de crises comitiales). Par exemple, la durée des trains et des intervalles intertrains sont variables en fonction de la fréquence et de l'intensité (Lefaucheur *et al*, 2014).

- **La bobine**

Principal élément du matériel de SMT, c'est la partie qui est directement appliquée sur la tête du sujet. Cette partie contient les bobines de fil générant le champ magnétique. En général, cette bobine est portée par un bras qui peut être robotisé.

La bobine permet la diffusion du champ magnétique. Il existe différents types de bobines qui vont conditionner la distribution, la capacité de pénétration du champ magnétique dans une région cérébrale donnée, son étendue spatiale, l'intensité des courants ainsi que les effets sensoriels, moteurs ou comportementaux. Il existe plus de 50 types de bobines disponibles (Deng *et al*, 2013).

De façon générale, plus la bobine de fil est étroite, plus la sélectivité spatiale sera importante, moins le champ magnétique sera pénétrant. Il n'existe actuellement pas de bobines permettant une stimulation à la fois focale et profonde.

**Les bobines plates circulaires** (pénétration élevée mais peu sélectives spatialement), ont été les premières bobines disponibles pour la SMT. Dans l'hypothèse où une trop large stimulation des régions adjacentes à la zone cible pourraient impacter l'efficacité de la stimulation et accroître le risque des effets secondaires notamment de crises convulsives, elles ont par la suite été modifiées pour les rendre plus focales (en modifiant l'angulation, la concavité ou la densité d'enroulement) (Cohen *et al*, 1990).

*Les bobines pour la SMTr dite en figure de « 8 » ou « papillon »* ont une stimulation plus focale sur une surface corticale de 1.5 à 2.5cm<sup>2</sup>. Les bobines en figure de « 8 » constitue aujourd'hui la référence en matière d'efficacité et de sécurité dans le traitement de la dépression et sont approuvées par la FDA (Perera *et al*, 2016).

*Les bobines doubles en forme de cône* offrent la possibilité de stimuler des circuits plus profonds jusqu'à 4 voire 6 cm de profondeur ,mais au détriment de la focalisation (Lu *et al*, 2017) .Ce type de bobine a déjà été utilisés dans d'autres indications comme les addictions ou les acouphènes et cible préférentiellement le cortex préfrontal dorsomédian de façon bilatérale (CPFdm)et le cortex cingulaire antérieur dorsal. (CCAd).

Les dernières bobines développées à plus forte pénétrance (**H-coil**) offrent un meilleur compromis entre profondeur et focalisation permettant ainsi d'atteindre des structures cérébrales plus profondes (6 à 8 cm sous le scalp). Il s'agit d'une technique spécifique, en plein essor.

**Figure 11 : Bobines de SMTr (Thase, 2011)**

*(de gauche à droite bobine circulaire, bobine papillon, bobine double)*



- **Le seuil moteur de repos (SMR)**

Le seuil moteur peut être déterminé à l'aide d'un électromyogramme (EMG) ou par une méthode dite « visuelle » en repérant l'intensité de stimulation permettant d'obtenir 5 contractions d'un muscle de la main sur 10 stimulations (Lefaucheur *et al*, 2014). La méthode visuelle a tendance à surestimer le seuil moteur et est donc moins précise. Le SMR mesuré par l'EMG correspond à l'intensité nécessaire pour déclencher, lors d'une série de 10 stimulations du cortex moteur, 50 % de potentiels évoqués moteurs (PEM) d'amplitude supérieure à 50  $\mu$ V, sur un muscle au repos.



des sites F3 (gauche) et F4 (droit) du système EEG 10-20 (Iseger *et al*, 2017 ; Nikolin *et al*, 2018).

La **neuro navigation**, est une technique de ciblage qui utilise le couplage à l'imagerie cérébrale pour guider le positionnement de la sonde SMTr. Des études comparant la méthode classique à la neuro-navigation guidée par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) anatomique, montrent un gain d'efficacité grâce à la neuro navigation (en termes de réduction du score d'une échelle de dépression) (Fitzgerald *et al*, 2009 ; Paillère-Martinot *et al*, 2010).

**Figure 13 : Equipement TMS neuronaviguée**



La méthode de neuronavigation semble être la plus précise pour localiser le CPFdl (Fox *et al*, 2012 ; Luber *et al*, 2017 ; Dublin *et al*, 2017).

La localisation du CPFdl, en lien avec une localisation variable du cortex moteur peut différer selon les patients (Ahabab *et al*, 2016).

- **La latéralisation de la stimulation et la fréquence**

La fréquence de stimulation, haute ( $\geq 5\text{Hz}$ ) ou basse ( $\leq 1\text{Hz}$ ), dépend du côté de la stimulation. La littérature sur la stimulation Haute fréquence (HF) du Cortex préfrontal gauche est quantitativement plus riche que celle concernant la stimulation Basse fréquence (BF) du cortex préfrontal droit. Les dernières méta-analyses concernant les stimulations « classiques »

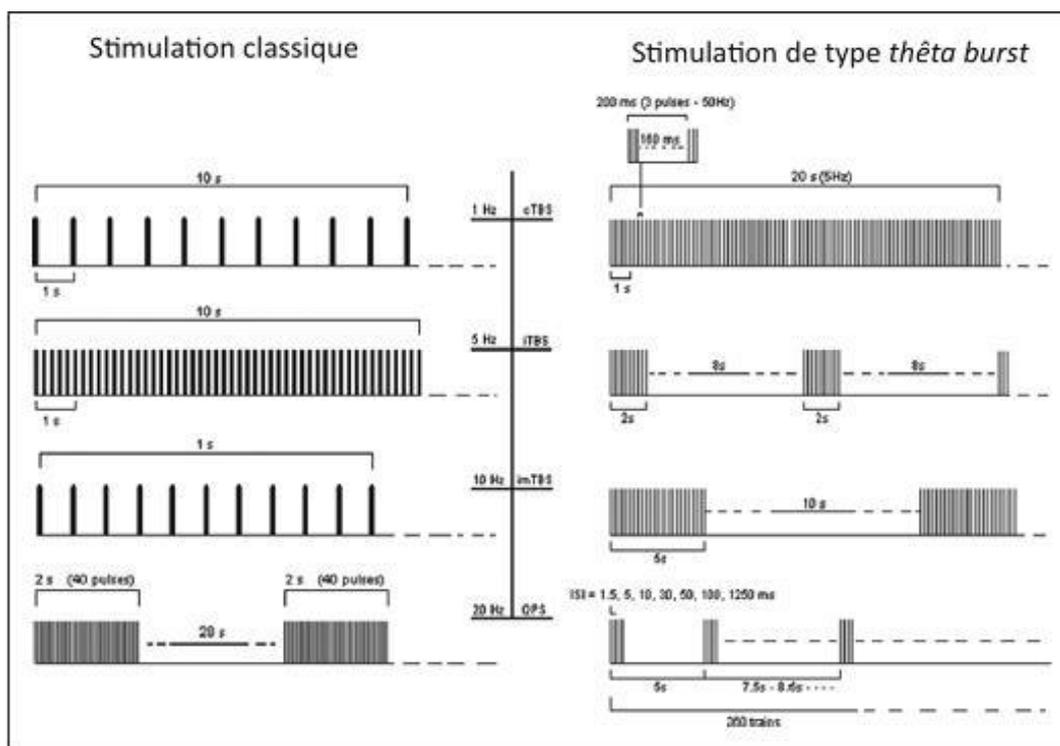
unilatérales à haute et basse fréquence retrouvent une efficacité comparable des deux méthodes. (Lefaucheur *et al*, 2020).

La basse fréquence à 1Hz semblerait plus efficace dans les formes anxieuses de dépression ou de comorbidités anxieuses. (Mantovani *et al*, 2013 ; Diefenbach *et al*, 2016 ; Bulteau *et al*, 2019).

Les derniers protocoles de stimulation de type thêta-burst (TBS) semblent prometteurs, en modifiant de façon plus rapide et prolongée l'excitabilité corticale (Huang *et al.*, 2005). Les trains d'impulsions sont délivrés à 5Hz (i.e fréquence thêta des rythmes cérébraux) et se composent de trois impulsions cadencées à 50 Hz, soit un triplet toutes les 200 ms. L'intervalle de temps entre les trains détermine la nature inhibitrice ou facilitatrice du post-effet des stimulations.

- Lorsqu'elle est continue (cTBS), l'amplitude du PEM après la stimulation est diminuée par rapport au niveau basal et associée à une augmentation de l'inhibition intracorticale. La cTBS ou TBS continue aurait les mêmes propriétés neuro-inhibitrices que la SMTr à basse fréquence ( $\leq 1\text{Hz}$ );
- Lorsque la stimulation est intermittente (iTBS), l'amplitude du PEM après la stimulation est augmentée et associée à une diminution de l'inhibition intracorticale. L'iTBS ou la TBS intermittente aurait les mêmes propriétés neuroexcitatrices que la SMTr à haute fréquence.

Figure 14 : Différents schémas de SMTr



A gauche, de haut en bas : un train de 10 s de SMTr à 1 Hz et à 5 Hz (soit 50 stimuli) et en bas, un protocole standard : deux trains de 2 s de SMTr à 20 Hz (40 stimuli) séparés d'un intervalle intertrains de 28 s. A droite, de haut en bas, stimulation de type *theta burst* : continue, intermittente. (Rossi *et al.* 2009)

- **Le nombre de séances**

Un nombre plus élevé de séances et de stimulations par séance semble améliorer le bénéfice thérapeutique dans le cadre d'un épisode dépressif majeur. (Gershon *et al.*, 2003) Parmi les 15 méta-analyses publiées depuis 2013, la plupart proposaient un schéma de 3 à 6 semaines et toutes montraient une efficacité de la SMTr.

Le schéma de la cure (fréquence et durée des séances) n'aurait pas d'impact sur l'efficacité, seul le nombre de séances influencerait (Galletly *et al.*, 2012).

Actuellement des protocoles dits « accélérés » sont à l'étude, moins contraignants car permettant de condenser les séances, par exemple 20 séances brèves d'iTBS sur une semaine (Baeken *et al.*, 2017).

- **Le nombre de stimulis**

L'étude princeps ayant entraîné la validation officielle par le FDA utilisait 3000 pulses par séance. Les récentes méta-analyses faisaient état d'un minimum de 120 pulses par séance (1200 pulses au total) jusqu'à 3000 pulses par séance (30 000 pulses au total). Il est conseillé maintenant d'utiliser un minimum de 1200 pulses sans dépasser 3000 pulses pour les hautes fréquences. Pour les basses fréquences, le nombre de pulses n'est pas forcément prédictif de la réponse. (Bulteau *et al*, 2019).

- **Durée des trains et des intervalles inter-trains**

L'intervalle inter-train correspond au temps de repos entre deux trains de stimulation. Une stimulation continue est à risque d'induction de crises convulsives ; afin de diminuer ce risque au maximum, des paramètres de sécurité ont été fixés selon l'intensité et la fréquence de stimulation.

### II.2.3. Conditions Placebo

Les études évaluant l'efficacité de la SMTr nécessitent une comparaison entre stimulation active et stimulation placebo. Les sondes de stimulations placebo appelées sondes « sham » sont d'authentiques bobines de stimulation mais dont le champ magnétique est en grande partie bloqué. (Lefaucheur *et al*, 2014).

Quatre critères ont été identifiés comme indispensables pour une stimulation placebo de bonne qualité :

- La même position de la bobine sur le scalp
- La même sensation somesthésique sur le scalp (stimulation des nerfs superficiels et des muscles)
- Le même artéfact auditif
- Aucun effet physiologique sur le cortex ciblé

### II.2.4. Effets indésirables potentiels

La SMTr est une technique de stimulation non invasive, ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Elle est globalement bien tolérée et les effets secondaires graves sont rares (Rossi *et al*, 2009). Le risque principal de la SMTr chez l'homme est l'induction d'une crise comitiale

généralisée ou partielle. Cet effet reste rare. Les céphalées de tension sont identifiées chez 20 à 25% des patients. Des douleurs sont également rapportées chez 5 à 40% des patients. Le plus souvent, ces effets cèdent lors de l'administration d'un analgésique de palier 1 et régressent le au bout de quelques séances. Il peut également exister une légère somnolence ou fatigue après les séances. Les effets secondaires psychiatriques principaux sont la manie, l'hypomanie et les états mixtes, notamment chez les patients traités pour dépression bipolaire, avec ou sans antidépresseurs associés. Cependant, le risque de développer de tels troubles reste inférieur au cours d'un traitement par SMTr que le risque naturellement observé chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Enfin, une augmentation transitoire et légère du seuil auditif dû au bruit intense (jusqu'à 140 DB) a été rapportée, évitable avec le port de protections auditives.

**Tableau 4 : Effets indésirables potentiels de la TMS en fonction du type de protocole (Lefaucheur et al., 2011 ; Rossi et al., 2009)**

	Chocs uniques	Doubles chocs	rTMS basse fréquence ( $\leq 1$ Hz)	rTMS haute fréquence ( $> 1$ Hz)	Nouveaux protocoles (TBS, QPS)
Crise d'épilepsie	Rare	Non reporté	Rare (effet plutôt protecteur)	Possible (risque : < 1 % chez les volontaires sains, 1,4 % chez les épileptiques)	Possible (données insuffisantes)
Dysfonction de neurostimulateur intracrânien	Risque extrêmement faible	Risque extrêmement faible	Possible	Possible	Possible
Histotoxicité	Non	Non	Improbable	Improbable	Improbable
Troubles auditifs	Improbable	Improbable	Possible	Possible	Possible
Douleurs locales persistantes	Improbable	Improbable	Possible à fréquent	Plutôt fréquent	Possible (données insuffisantes)
Effets indésirables cognitifs	Non	Non	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Effets indésirables psychiatriques	Non	Non	Possible	Possible	Possible (données insuffisantes)
Effets indésirables biologiques	Non	Non	Négligeable	Négligeable	Négligeable

### II.2.5. Contre-indications

La seule contre-indication absolue est la présence de matériel ferromagnétique en contact ou à proximité de la bobine de décharge (implants cochléaires, objets métalliques ou magnétiques intracrâniens, pompes implantées, pacemakers...) (Rossi *et al*, 2009 ; Hsieh *et al* 2012) .En pratique courante, on considère également comme contre-indication les antécédents personnels ou familiaux sévères d'épilepsie généralisée (pour la haute fréquence), les affections cardiaques sévères, l'hypertension intracrânienne et toute autre situation clinique instable (infections sévères, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde récents).

- Les conditions d'augmentation du risque d'induire une crise d'épilepsie sont :
  - Une histoire personnelle d'épilepsie (les patients non traités avec un ou plusieurs épisodes passés d'épilepsie), ou les patients traités ;
  - Une lésion cérébrale vasculaire, traumatique, tumorale, infectieuse, ou métabolique, même sans histoire d'épilepsie, et sans médication anticonvulsivante ;
  - Une administration de substances qui réduisent potentiellement le seuil épileptique ;
  - Une privation de sommeil, un alcoolisme ;
  - Tout protocole de SMTr conventionnelle haute fréquence avec des paramètres de stimulation excédant les limites de sécurité connues ; ou tout nouveau paramétrage.
- Une vigilance est recommandée en cas d'utilisation chez l'enfant, l'adolescent et la femme enceinte (Rossi *et al*, 2009).

Récemment, des experts de deux sociétés savantes ont émis des recommandations concernant les éléments médicaux à rechercher systématiquement avant les sessions de SMT et entre chaque session de SMT ainsi que la conduite à tenir devant la présence d'éléments anamnestiques en rapport avec les contre-indications citées ci-dessus et devant la survenue d'effets indésirables (Mc Clintock *et al*, 2018).

## **II.3. Les indications**

### II.3.1. Indications non psychiatriques

D'une part la SMTr est un outil utile dans le diagnostic de pathologies neurologiques permettant l'enregistrement de potentiel évoqués moteurs (PEM) afin d'évaluer l'état fonctionnel de la voie corticospinale de façon analogue à la stimulodétection par électromyogramme (EMG) (notamment lors de lésions causées par un AVC, une sclérose en

plaque, une sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies du motoneurone, des atteintes des nerfs crâniens ou de la moelle épinière).

Par ailleurs elle est indiquée à visée thérapeutique dans les douleurs neuropathiques chroniques (faisant l'objet de recommandations de grade A) et douleurs non neuropathiques chroniques, dans le traitement des symptômes moteurs et de la dépression parkinsonienne, en traitement correcteur des lésions pouvant être causées par un AVC ou encore en cas d'acouphènes.

### II.3.2. Indications psychiatriques

- **La dépression**

L'indication de la SMTr dans la dépression unipolaire sera traitée dans un paragraphe ultérieur.

- **Le trouble bipolaire**

Une revue de la littérature de 2014, incluant 29 essais randomisés contre placebo (sham), ne retrouvait pas de différence d'efficacité (en termes de réponse ou rémission) entre les études portant sélectivement sur des dépressions unipolaires et les études portant sur des échantillons mixtes. Dans une analyse rétrospective portant sur un échantillon de sujets dépressifs unipolaires (épisode isolé ou récurrent) ou bipolaire, aucune différence significative n'était retrouvée en termes de diminution du score de l'échelle HDRS (ou HAMD, échelle d'évaluation symptomatique de la dépression de Hamilton) entre les deux populations (Frank E *et al*, 2011). Sur le plan des effets secondaires, une revue de la littérature de 2008, suggère que le traitement par SMTr n'expose pas à un risque supérieur de survenue d'épisode maniaque ou hypomaniaque par rapport au placebo (sham) (Mc Clintock *et al*, 2018).

Dans une étude récente étudiant l'efficacité de l'iTBS à raison de deux séances par jour versus placebo chez des patients bipolaires en phase dépressive, il n'est pas retrouvé de différence significative en termes d'efficacité (Bulteau *et al*, 2019)

Dans la manie, une dizaine d'études ont été publiées avec des paramètres inverses de ceux utilisés dans la dépression (hautes fréquences sur le CPFdl droit) suite aux travaux de Grisaru et al en 1998 qui ont montré un effet anti-maniaque de la SMTr HF sur le CPFdl droit versus le CPFdl gauche. En 2004, deux autres études suggèrent l'efficacité de la SMTr dans la manie avec une réduction significative des symptômes. (Saba *et al*, 2004 ; Michael *et al*, 2004). Cependant les résultats des études ne vont pas tous dans le même sens, notamment lorsqu'ils sont comparés au Placebo (Praharaj *et al*, 2009).

Par conséquent aucune recommandation n'a pu être établie concernant la SMTr dans le trouble bipolaire (Lefaucheur *et al.*, 2019).

- **Les troubles anxieux**

L'efficacité de la SMTr dans le trouble anxieux généralisé a été étudiée dans 3 études randomisées versus placebo (Diefenbach *et al.*, 2016, Dikov *et al.*, 2017, Huang *et al.*, 2018) mais ces études n'ont pas permis d'établir des recommandations concernant la SMTr dans cette indication.

Concernant l'état de stress post traumatique, les dernières études attribuent un niveau de preuve de rang B à la SMTr HF au niveau du CPFdl droit (Ahmadizadeh *et al.*, 2018).

Dans le trouble obsessionnel compulsif, différentes options ont été envisagées : basse ou haute fréquence au niveau du CPFdl droit ou bilatéral, au niveau du cortex orbitofrontal ou préfrontal droit et dans des régions plus médiales (CPFm-CCA et pré AMS), mais seule la SMTr basse fréquence appliquée au niveau du CPFdl droit fait l'objet de recommandations (grade C ). (Lefaucheur *et al.*, 2019).

- **La schizophrénie**

- *Hallucinations auditives :*

Au cours des hallucinations auditives, les aires auditives primaires et les aires d'association du langage (impliquées dans la perception du discours) sont activées. La modulation de l'excitabilité du cortex temporo-pariétal grâce à la SMTr pourrait donc être efficace pour traiter les hallucinations auditives résistantes.

Les dernières recommandations européennes ont conclu à une recommandation de niveau C de la SMTr basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétal gauche comme traitement d'appoint aux traitements pharmacologiques dans les hallucinations auditives persistantes. (Lefaucheur *et al.*, 2019).

- *Symptômes négatifs :*

L'hypothèse d'une hypofrontalité dans la schizophrénie a conduit à proposer un traitement SMTr à haute fréquence dans le but d'augmenter l'activité corticale frontale et ainsi d'améliorer les symptômes négatifs. La SMTr pourrait être bénéfique sur les symptômes négatifs par une augmentation de la libération dopaminergique dans le striatum ventral (Brunelin *et al.*, 2011). Une méta analyse récente (Lefaucheur *et al.*, 2014) a retrouvé 11 études contrôlées versus placebo du traitement aigu des symptômes négatifs de la schizophrénie par SMTr au niveau du CPFdl. Un effet significatif sur les symptômes

négatifs par rapport à la stimulation placebo a été observé dans 7 des 11 études. Plus particulièrement, concernent la SMTr haute fréquence (10 Hz) au niveau du CPFdl gauche, paramètre le plus fréquemment utilisé, 6 des 7 études avaient des résultats positifs. Cela a permis d'établir une recommandation de grade C concernant la SMTr haute fréquence sur le CPFdl gauche dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

- **Les addictions**

Concernant les addictions, la SMTr ne fait l'objet de recommandations que dans le sevrage tabagique (Grade C).

Les recommandations concernant l'efficacité de la SMTr en fonction des différentes indications sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 5 : Résumé des recommandations de l'efficacité de la SMTr en fonction des indications cliniques (Lefaucheur et al, 2019)**

Neuropathic pain	Definite analgesic efficacy of HF-rTMS of M1 contralateral to pain side (Level A), while LF-rTMS is probably ineffective (Level B)
CRPS type I	Possible analgesic efficacy of HF-rTMS of M1 contralateral to pain side (Level C)
<b>Fibromyalgia</b>	<b>Probable efficacy of HF-rTMS of the left M1 in improving quality of life of patients with fibromyalgia (Level B)</b>
<b>Fibromyalgia</b>	<b>Probable analgesic efficacy of HF-rTMS of the left DLPFC in patients with fibromyalgia (Level B)</b>
<b>Parkinson's disease</b>	<b>Probable efficacy of HF-rTMS of bilateral M1 regions in motor symptoms of PD patients (Level B)</b>
Parkinson's disease	Probable antidepressant efficacy of HF-rTMS of the left DLPFC in PD patients (Level B)
<b>Motor stroke</b>	<b>Definite efficacy of LF-rTMS of contralesional M1 in hand motor recovery at the postacute stage (Level A)</b>
<b>Motor stroke</b>	<b>Probable efficacy of HF-rTMS of ipsilesional M1 in hand motor recovery at the postacute stage (Level B)</b>
<b>Motor stroke</b>	<b>Possible efficacy of LF-rTMS of contralesional M1 in hand motor recovery at the chronic stage (Level C)</b>
<b>Post-stroke aphasia</b>	<b>Probable efficacy of LF-rTMS of right IFG in nonfluent aphasia recovery at the chronic stage (Level B)</b>
Hemispatial neglect	Possible efficacy of cTBS of the contralesional left parietal in visuospatial hemineglect recovery at the post-acute stage of stroke (Level C)
<b>Multiple sclerosis</b>	<b>Probable efficacy of iTBS of the leg area of M1 contralateral to the most affected limb (or both M1) in lower limb spasticity (Level B)</b>
Epilepsy	Possible antiepileptic efficacy of LF-rTMS of the epileptic focus (Level C)
<b>Alzheimer's disease</b>	<b>Possible efficacy of multisite rTMS-COG to improve cognitive function, memory and language level of AD patients, especially at a mild/early stage of the disease (Level C)</b>
Tinnitus	Possible efficacy of LF rTMS of the auditory cortex of the left hemisphere (or contralateral to the affected ear) in chronic tinnitus (Level C)
Depression	Definite antidepressant efficacy of HF-rTMS of the left DLPFC in major depression using a figure-of-8 coil or a H1-coil (Level A)
<b>Depression</b>	<b>Definite antidepressant efficacy of deep HF-rTMS over the left DLPFC in major depression (Level A)</b>
Depression	Probable antidepressant efficacy of LF-rTMS of the right DLPFC in major depression (Level B)
<b>Depression</b>	<b>Probable antidepressant efficacy of bilateral right-sided LF-rTMS and left-sided HF-rTMS of the DLPFC in major depression (Level B)</b>
<b>Depression</b>	<b>Probable antidepressant efficacy of bilateral right-sided cTBS and left-sided iTBS of the DLPFC in major unipolar depression (Level B), while unilateral right-sided cTBS is possibly ineffective (Level C)</b>
<b>Depression</b>	<b>Possibly no differential antidepressant efficacy between: right LF-rTMS vs. left HF-rTMS, bilateral vs. unilateral rTMS of the DLPFC, and rTMS performed alone vs. combined with antidepressants (Level C)</b>
<b>Post-traumatic stress disorder</b>	<b>Probable efficacy of HF-rTMS of the right DLPFC in PTSD (Level B)</b>
<b>Obsessive compulsive disorder</b>	<b>Possible efficacy of LF-rTMS of the right DLPFC in OCD (Level C)</b>
Schizophrenia:auditory hallucinations	Possible efficacy of LF-rTMS of the left TPC in auditory hallucinations in schizophrenia (Level C)
<b>Schizophrenia: negative symptoms</b>	<b>Possible efficacy of HF-rTMS of the left DLPFC on negative symptoms of schizophrenia (Level C)</b>
Addiction and craving	Possible efficacy of HF-rTMS of the left DLPFC on cigarette craving and consumption (Level C)

In all other conditions, there is "no recommendation", which means the absence of sufficient data to make a recommendation, but not the evidence for an absence of effect. Recommendations that change from our previous work (Lefaucheur et al., 2014) are shown in bold.

## II.4. La SMTr dans la dépression résistante

### II.4.1. Hypothèse neuro anatomique et apport de l'imagerie fonctionnelle

L'efficacité des SMTr est en lien avec la modulation des anomalies du débit sanguin cérébral, des systèmes de neuro médiation, des facteurs neurotrophiques et de l'excitabilité corticale (Lefaucheur *et al*, 2011). La SMTr modulerait les taux de certains facteurs neurotrophiques (augmentation des taux de BDNF chez l'animal éveillé avec un stimulation à haute fréquence) et de certains récepteurs cérébraux (augmentation de la sous unité GluR1 du récepteur au glutamate dans la même étude) (Gersner *et al*, 2011). Selon les propriétés et l'orientation des fibres nerveuses de la région corticale stimulée, un stimulus magnétique peut activer les circuits inter neuronaux localement mais aussi à distance par l'intermédiaire de fibres de projection sur des structures éloignées (réseaux) (Di Lazzaro *et al.*, 2011, Lefaucheur *et al*, 2011).

L'utilisation de la SMTr dans la dépression est basée sur l'hypothèse de l'implication du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) dans cette pathologie. Le CPFdl intervient dans les fonctions exécutives (capacités liées à l'anticipation, la planification, l'organisation, la résolution de problème, le raisonnement logique). L'hypothèse d'une asymétrie fonctionnelle droite - gauche de ces structures est la plus décrite dans la littérature ce qui explique l'utilisation de la SMTr haute fréquences sur le CPFdl gauche et à basse fréquence sur le CPFdl droit (Pascual Leone *et al*, 1994)). L'asymétrie droite-gauche peut alors même s'inverser.

La neuroimagerie fonctionnelle a également montré des effets à distance après SMTr ciblant le CPFdl sur des structures plus profondes sous-corticales, notamment le système limbique impliqué dans les aspects émotionnels du comportement (Richieri *et al*, 2012).

Les premiers auteurs ayant couplé l'imagerie à la SMTr ont montré que des stimulations délivrées à haute fréquence au niveau du CPFdl gauche diminuaient les scores de dépression, avec une augmentation concomitante du métabolisme de cette région (George MS *et al*, 1996) Plus tard, plusieurs études, ont confirmé l'association SMTr à haute fréquence à l'augmentation de la perfusion ou du métabolisme au niveau du site de stimulation chez les sujets dépressifs (Mottaghy *et al*, 2002 ; Teneback *et al*, 1999) ) et sains (Paus *et al*, 2001).

D'autres auteurs ont par la suite montré que l'utilisation de la SMTr à basse fréquence au niveau du CPFdl droit pourrait à l'inverse diminuer la perfusion cérébrale du site de stimulation chez les sujets dépressifs (pamaditriou *et al*, 2017 , kito *et al*, 2011) ; Ainsi, ces travaux pourraient confirmer l'hypothèse de la dominance de l'hémisphère droit : la SMTr basse fréquence, en

inhibant le CPFdl droit, pourrait indirectement entraîner une levée de l'inhibition de l'activité du CPFdl gauche par ses connections trans-calleuses (Silberman *et al*, 1986). Pour autant, certaines études n'ont pas confirmé le lien direct entre hautes/basses fréquences activatrices/inhibitrices au niveau du site de stimulation chez les sujets dépressifs (Paus *et al*, 2004 ; Loo *et al*, 2003).

Plusieurs études ont suggéré des effets à distance sur des régions limbiques et para-limbiques via des connexions préfrontales (speer *et al*, 2000 ; Teneback *et al*, 1999 ; kito *et al*, 2011, paillere *et al*, 2010).

Par ailleurs, une étude randomisée contre placebo à 3 bras a évalué l'efficacité antidépressive de la SMTr standard et de la SMTr neuro-naviguée sur la zone préfrontale la plus hypométabolique quel que soit le côté. Aucune différence significative n'a été mise en évidence après 10 sessions entre les différents bras, l'effet antidépresseur de la SMTr à haute fréquence ne semblant pas lié aux caractéristiques métaboliques de la zone stimulée (Paillere *et al*, 2010).

#### II.4.2. Les différents types de protocoles utilisés dans la dépression unipolaire

##### *II.4.2.1 Protocoles Haute Fréquence (HF) sur le CPFdl gauche*

Une méta-analyse de 2014 a identifié 29 études contrôlées versus placebo, évaluant l'efficacité de la SMTr haute fréquence au niveau du CPFdl gauche (Berlim *et al.*, 2014). Elle rapporte 26 études positives et 14 études négatives. Les deux études avec la plus haute qualité méthodologique étaient positives, soutenant l'efficacité de la SMTr haute fréquence au niveau du CPFdl gauche dans le traitement de la dépression unipolaire, qui n'a pas répondu à au moins un antidépresseur (O'Reardon *et al*, 2007, George *et al.*, 2010). Notons que la FDA s'est appuyée sur les résultats de ces deux études pour donner son accord, en 2008, pour l'indication de la SMTr dans le traitement de l'EDC en cas d'échec d'au moins un traitement médicamenteux antidépresseur (Lefaucheur *et al*, 2014).

Plusieurs études récentes confirment l'efficacité de la SMTr HF versus Sham (kang *et al*, 2016 ; Li *et al*, 2016 ; Theleritis *et al*, 2017, Brunoni *et al*, 2017).

Theleritis *et al* en 2017 ont rapporté une efficacité supérieure des séances de SMTr HF biquotidiennes par rapport à une séance unique quotidienne.

Les recommandations européennes ont indiqué un **niveau de preuves A** concernant l'efficacité de la SMTr haute fréquence sur le CPFdl gauche dans la dépression unipolaire (Lefaucheur *et al*, 2019).

#### *II.4.2.2. Protocoles Basse Fréquence ( BF) sur le CPFdl droit*

Une méta-analyse a identifié 8 études contrôlées contre placebo, avec un taux de réponse de 38% chez les sujets ayant reçu un traitement par SMTr BF, contre 15% chez les sujets du groupe placebo (Berlim *et al.*, 2013).

Des études comparatives, SMTr HF à gauche versus SMTr BF à droite, ont montré une efficacité similaire dans le traitement de la dépression (Eche *et al.*, 2012, Dell’Osso *et al.*, 2015). Une méta-analyse qui a identifié 8 essais randomisés comparant les deux approches, a confirmé qu’elles étaient aussi efficaces. Le profil de tolérance de la SMTr BF semble supérieur à celui de la HF (Brunelin, 2014 ; Lefaucheur *et al.*, 2014).

Dans la revue de la littérature publiée par Lefaucheur et al (2019) les recommandations s’alignent sur ceux de la CANMAT (Canadian for Mood and Anxiété Treatments) (Milev *et al.*, 2016). Elles attribuent un **niveau de preuve A** concernant l’efficacité du traitement de la dépression par la SMTr BF.

#### *II.4.2.3. Protocoles de deep rTMS HF sur le CPFdl gauche*

Bien que les protocoles de SMTr HF et BF aient prouvé leur efficacité dans le traitement de la dépression, l’effet de taille reste faible avec en moyenne 30 à 50 % de répondeurs et un taux de rémission encore plus faible. (Brunoli *et al.*, 2017). Cela a conduit au développement de nouveaux protocoles de SMTr dans la dépression résistante.

Ainsi, des études ont été effectuées concernant la deep rTMS HF avec une bobine de type H1 permettant de stimuler des régions corticales préfrontales de manière plus étendue. La bobine H1, placée 6 cm en avant du cortex moteur, semble stimuler les régions préfrontales de façon bilatérale et de façon plus importante le CPFdl (Parazzini *et al.*, 2017).

Dans une étude multicentrique versus sham, le protocole de deep rTMS HF (séance quotidienne de 1980 pulses délivrés à 18Hz et 120% du seuil moteur pendant 4 semaines soit 20 séances, puis 2 séances par semaine pendant 12 semaines), une diminution significative du score de dépression (réduction >50% à l’échelle HDRS) a été observée en comparaison à la procédure sham à la fin de la cure aiguë de 5 semaines de traitement. L’amélioration était significative en termes de taux de réponse versus sham (38,4 versus 21,4%) mais également de rémission (32,6 versus 14,6 définis par un score HDRS<10). L’effet antidépresseur de la stimulation est resté stable pendant les 12 semaines de la phase de maintenance. Se basant sur les résultats de cette

étude, la FDA a approuvé en 2013 le dispositif de deep rTMS dans le traitement de la dépression résistante comme équivalente aux protocoles de SMTr classiques.

L'effet de la deep rTMS HF sur le CPFdl gauche a également été évalué chez des patients plus âgés, entre 60 et 85 ans, retrouvant également un taux de réponse (44% versus 18,5%) et de rémission (40% versus 14,8 %) plus élevé avec la procédure de deep rTMS (Kaster *et al* en 2018).

Suite à ces deux études, Lefaucheur *et al* (2019) attribuent un **niveau de preuve A** à la deep rTMS sur le CPFdl gauche chez les patients déprimés résistants.

Une seule étude randomisée contrôlée versus SMTr standard HF au niveau du CPFdl gauche (bobine en 8) et versus sham a été réalisée concernant le traitement de la dépression (Kreuzer *et al*, 2015). La deep rTMS est apparue la plus efficace en termes de réduction du score de dépression en comparaison aux autres procédures à la fin des 3 semaines de traitement, mais pas en termes de maintenance des résultats.

#### *II.4.2.4 Protocoles de stimulation CPFdl bilatéraux*

Afin de tenter d'améliorer l'efficacité des stimulations unilatérales, certains auteurs se sont penchés sur des séances avec une stimulation bilatérale.

Lefaucheur *et al* dans une analyse de la littérature de 2014 retrouvent une efficacité supérieure de la stimulation bilatérale versus sham dans 3 études sur 7. (Lefaucheur *et al*, 2014).

Entre 2014 et 2018, 12 études ont comparé la stimulation bilatérale à la stimulation unilatérale HF ou BF. Une seule (Blumberger *et al*, 2016) a montré une efficacité supérieure en termes de réponse et de rémission de la stimulation bilatérale (600 pulses à 1 Hz sur le CPFdl droit, suivis de 1500 pulses à 10Hz sur le CPFdl gauche) par rapport à la stimulation unilatérale HF sur le CPFdl gauche (2100 pulses à 10 Hz). Deux études ont même montré une efficacité plus faible de la stimulation bilatérale.

Par conséquent, il a été admis un niveau de preuve B concernant l'efficacité de la SMTr bilatérale dans le traitement de la dépression. (Lefaucheur *et al*, 2019).

#### *II.4.2.5. Protocoles de stimulation de type Thêta burst (TBS) : iTBS sur le CPFdl gauche ou cTBS sur le CPFdl droit*

Les protocoles TBS offrent l'avantage de produire des effets similaires (voir supérieurs) sur l'excitabilité et la plasticité corticale par rapport à des protocoles de SMTr HF et BF conventionnels mais avec une durée de stimulation significativement plus courte (environ 3 min pour un protocole de iTBS versus 20 min pour un protocole standard).

Huang *et al* en 2005 proposent 2 protocoles différents de TBS déjà décrits précédemment, le protocole iTBS sensé augmenter l'excitabilité corticale et le protocole cTBS la réduisant. Plusieurs études tentent de démontrer l'efficacité des protocoles iTBS au niveau du CPFdl gauche et de la cTBS sur le CPFdl droit qui pourraient être intéressants en remplacement des protocoles HF ou BF standards.

Les premières études ouvertes avaient suggéré un effet antidépresseur potentiel en termes de réponse clinique (réduction du score HDRS>50%) pour l'iTBS sur le CPFdl gauche (Holzer et padberg, 2010) et la cTBS sur le CPFdl droit (Chistyakov *et al*, 2010)

Cependant des études plus récentes, retrouvent des résultats hétérogènes. L'iTBS sur le CPFdl gauche a montré être équivalente (Duprat *et al.*, 2016) ou significativement supérieure (Li *et al.*, 2014) à la TBS sham dans la réduction des symptômes dépressifs.

En revanche la cTBS sur le CPFdl droit n'a pas montré de différence significative en termes d'effet antidépresseur versus TBS sham (Chistyakov *et al.*, 2015 ; Li *et al.*, 2014).

Dans une autre étude, Cheng *et al.* (2016) ont montré que seuls les patients déprimés traités par iTBS sur le CPFdl gauche, en comparaison aux autres protocoles, présentaient une amélioration de leur fonctions executives , évaluées par le Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Ces mêmes auteurs ont retrouvé que l'iTBS entraînait une diminution du métabolisme cérébral au niveau du Cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorso médian, alors que Li *et al* en 2018 retrouvent une augmentation de ce métabolisme dans ces mêmes régions chez les patients traités par cTBS.

Le protocole iTBS/cTBS bilatéral consécutif s'est montré plus efficace en termes de réponse clinique que le TBS sham (Plewnia *et al.*, 2014 ; Li *et al*, 2014, Prasser *et al.*, 2015).

Une méta analyse de 2017 permet de conclure que la TBS bilatérale consécutif et la iTBS sur le CPFdl gauche semble être les protocoles les plus prometteurs (Berlim *et al.*, 2017).

Berlim et al proposent un niveau de preuve de grade B concernant l'efficacité de la stimulation bilatérale consécutif iTBS sur le CPFdl gauche+ cTBS sur le CPFdl droit dans le traitement de la dépression unipolaire.

Dans une étude récente de non-infériorité menée par Blumberger *et al* (2018) comparant l'iTBS versus la SMTr HF sur le CPFdl gauche, l'efficacité de l'iTBS en termes de réduction des symptômes dépressifs jusqu'à 12 semaines après traitement (mesurée par l'échelle HDRS) était équivalente au protocole HF standard. Le profil de tolérance était également similaire dans les deux groupes (Blumberger *et al*, 2018).

Cependant les protocoles d'iTBS utilisés varient considérablement selon les études, et l'efficacité de la iTBS versus sham n'a été mise en évidence que dans une seule étude. Par conséquent des études contrôlées versus placebo sont encore nécessaires afin de pouvoir inclure l'iTBS dans les recommandations actuelles concernant le traitement de la dépression unipolaire.

#### *II.4.2.6. Protocoles accélérés*

Afin de réduire le nombre de jours de stimulations et d'intensifier la réponse antidépressive, des protocoles d'iTBS dit « accélérés » (plus d'une séance quotidienne) font également l'objet d'études actuellement. (Brunoni *et al*, 2017 ; Baeken *et al* 2018 ; Rachid *et al*, 2019).

Les protocoles de SMTr accélérés semblent avoir un bon profil de tolérance (Hadley *et al*, 2011; Baeken *et al* 2017), même chez les patients plus âgés (Dardennne *et al*, 2018).

Cependant, peu d'études contrôlées versus placebo basées sur des protocoles accélérés n'ont été publiées à ce jour.

Georges *et al* (2014) ont mené une étude randomisée contrôlée versus sham dont le protocole comportait 9 séances de SMTr à 10Hz sur le CPFdl gauche (6000 pulses par séance) sur 3 jours (3 séances par jour) chez des patients présentant des idées suicidaires. Les idées suicidaires ont diminué dans les 2 groupes mais cette diminution était plus rapide dans le groupe ayant bénéficié d'une stimulation réelle.

Dans une étude récente, Fitzgerald *et al* (2018) comparent l'efficacité d'un protocole accéléré HF (3 séances par jours pendant 1 à 3 jours consécutifs sur 3 semaines) à un protocole standard (une seule séance quotidienne 5 jours par semaine pendant 4 semaines). Aucune différence n'a été retrouvée dans les deux groupes en termes de rémission ou de réponse clinique. Cependant cette étude ne comportait pas de groupe placebo.

Duprat *et al* (2016) publient une étude comparant des protocoles d'iTBS accélérés versus sham au niveau du CPFdl gauche. Dans cette étude menée en crossover sur 47 patients, 20 séances de stimulation réelle ou placebo étaient effectuées sur 4 jours (5 séances par jour). Une

réduction du score de la dépression a été observée dans les deux groupes mais les taux de réponse et de rémission augmentent de façon plus significative dans un délai de 2 semaines après stimulation effective. D'autres études récentes menées par ces mêmes auteurs, n'ont pas montré de différence en termes de réponse clinique et de réduction du risque suicidaire entre protocoles accélérés d'iTBS versus sham. (Desmyter *et al*, 2016 ; Duprat *et al*, 2016).

Bien que les protocoles de SMTr accélérés semblent avoir une efficacité similaire aux protocoles standards, le manque d'études ne permet pas actuellement d'établir de recommandations concernant l'utilisation de tels protocoles dans le traitement de la dépression. Fitzgerald *et al* ont proposé un protocole dit « amorcé » ou priming rTMS (pTMS) dans lequel 15 min de stimulation par de la SMTr BF à 1Hz sur le CPFdl droit sont précédés de 20 stimulations à 6Hz à faible intensité (Fitzgerald *et al* ; 2008,2013). Dans une première étude versus sham réalisée en 2008, ils retrouvent une différence significativement plus importante en termes de réduction du score de dépression (mesuré par l'échelle MADRS) chez les patients ayant reçu ces 20 stimulations avant la séance de SMTr BF standard. (Fitzgerald *et al* ; 2008). Dans une seconde étude les mêmes auteurs comparent ce dernier protocole (protocole de SMTr BF précédé de 20 stimulations à 6Hz) à un protocole de stimulation bilatérale (SMTr BF au niveau du CPFdl droit suivi de SMTr HF au niveau du CPFdl gauche). Les résultats de cette étude montrent une réduction significative du score de dépression (avec un taux de réponse de 56% et un taux de rémission de 40%) dans les 2 groupes de traitement, mais il n'y avait aucune différence entre les groupes à la fin des 4 semaines de traitement.

Un autre protocole innovant a été proposé par Leuchter *et al* en 2015 dans lequel le champ magnétique délivré par la SMTr BF est synchronisé individuellement à l'activité EEG du patient. Dans cette étude menée sur 120 patients versus sham, une réduction plus importante du score de la dépression était retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une synchronisation de l'activité EEG. Cette nouvelle modalité de stimulation nécessite d'autres études avant d'avoir leur place dans le traitement de la dépression.

#### II.4.3. Durée de l'effet thérapeutique et SMTr de consolidation / maintenance (mTMS) (Bulteau *et al*, 2018)

L'efficacité de la SMTr peut se révéler en cours de cure, même tardivement, à partir de 3 à 4 semaines de cure et jusqu'à un mois après via des effets sur la neuroplasticité (Kedzior *et al*, 2015).

Une méta-analyse récente incluant 19 études depuis 2002 a évalué les taux de réponse maintenus à M3 et M6 (18 études) ainsi que M12 (9 études). 66,5% maintiennent la réponse à M3, 52,9% à M6 et 46,3 % à M12, soulignant la nécessité d'études évaluant l'effet de séances de maintenance systématiques (Senova *et al*, 2019).

L'âge jeune (<65 ans) et un nombre de séances élevé sont prédictifs d'une plus longue rémission. Plus la réponse initiale à la SMTr est complète, plus la stratégie d'entretien a une probabilité d'être efficace dans le temps (Philip *et al*, 2016).

Certains auteurs préconisent les stratégies « starter » sur l'effet antidépresseur initial de la SMTr avec un relai précoce ensuite par des psychothérapies structurées type TCC ou Mindfulness pour mieux maintenir l'effet thérapeutique dans le temps (Pradhan *et al*, 2015).

L'étude de Richieri et al montre un taux de rechute de 38% dans le groupe mTMS versus 82% dans le groupe sans maintenance (Richieri *et al*, 2013).

Selon Fitzgerald et Daskalakis, la SMTr de maintenance n'a pas vocation à s'appliquer à tous les patients après une cure de SMTr mais préférentiellement à ceux qui ont déjà présenté des rechutes (Fitzgerald *et al*, 2013). Des séances mensuelles isolées n'ont pas montré d'efficacité supérieure au placebo (Philip *et al*, 2016)

Les schémas de consolidation, et d'entretien s'inspirent de ceux établis en ECT. Certains proposent par exemple 2 séances par semaine pendant un mois puis une séance par semaine pendant 2 mois et enfin une séance tous les 15 jours jusqu'à 12 mois (Haesebbaert *et al*, 2018). Fitzgerald et al, dans une étude de 25 patients, rapportent l'efficacité d'un schéma dit « en cluster » lors d'une deuxième cure (5 séances sur deux jours, tous les mois). Le délai de rechute était retardé à 10 mois versus moins de 3 mois lors du premier épisode (Fitzgerald *et al*, 2013). Cette approche en cluster a récemment montré son intérêt dans une étude chez 281 patients randomisés en 3 groupes montrant des taux de rechute à 12 mois de 15,9% (antidépresseurs et mTMS), 24,2% (mTMS seule) et 44,4% (antidépresseurs seuls) (Wang *et al*, 2017).

Le traitement par mTMS est une stratégie possible mais semble devoir privilégier le maintien d'un traitement antidépresseur et des séances suffisamment rapprochées (15 jours maximum). A ce jour, il n'y a pas eu suffisamment d'études concernant les modalités selon lesquelles les séances de maintenance devraient être effectuées. (Rachid 2019, Senova *et al*, 2019).

## II.4.4. Les marqueurs prédictifs de la réponse

### *II.4.4.1. Sévérité de l'épisode dépressif et symptômes associés*

Plus l'épisode dépressif est court, meilleur sera l'effet antidépresseur : un seuil de 5 mois a été retenu en 2007 par Brakemeier et collaborateurs.

En revanche la présence d'un trouble anxieux associé atténue la réponse (Lisanby *et al.*, 2009). De plus, les patients avec des troubles du sommeil ou une insomnie, ainsi qu'un ralentissement psychomoteur ou des troubles de la concentration, répondent mieux à la SMTr (Brakemeier *et al.*, 2007).

Différents auteurs ont montré également que le niveau de gravité de l'épisode dépressif influence la réponse à la SMTr. Ainsi, un faible score à la HDRS facilite la rémission (Cohen *et al.*, 2010 ; Pallanti *et al.*, 2014).

L'absence de caractéristiques psychotiques est corrélée à un meilleur taux de réponse. En effet, deux méta-analyses retrouvaient une efficacité comparable des ECT et SMTr dans la dépression sans éléments psychotiques mais une efficacité comparativement moins importante des SMTr dans les épisodes dépressifs présentant ce type de symptômes (Brunelin *et al.*, 2007 ; Ren *et al.*, 2014).

Un faible niveau de résistance thérapeutique est un facteur prédictif positif de réponse ainsi que la réponse d'un épisode dépressif antérieur traité par SMTr (Brakemeier *et al.*, 2008, Cohen *et al.*, 2010 ; Pallanti *et al.*, 2014).

Concernant les traits de personnalité, Berlim et collaborateurs retrouvent que le niveau d'extraversion avant stimulation est prédictif d'une réponse au traitement par SMTr HF (Berlim *et al.*, 2013a). En 2014, une autre étude retrouve que la personnalité de type « self-directedness » (détermination) semble prédire une réponse positive au traitement (Baeken *et al.*, 2014).

Une étude de 2016, analysant les traits de personnalité à partir de la TCI (Temperament and Character Inventory) chez 19 patients déprimés dans le cadre d'une cure de SMTr à HF sur le CPFdl gauche a montré une différence significative entre les répondeurs et les non- répondeurs concernant le taux de persévération qui était plus élevé chez les répondeurs (Siddiqi *et al.*, 2016).

McGirr et collaborateurs en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne profonde chez 15 patients avec un trouble dépressif résistant, ont évalué 5 traits de personnalité comme de potentiels facteurs prédictifs de réponse. Ainsi les auteurs ont observé que la rémission clinique était associée à des taux avant stimulation élevés d'agréabilité et de conscienciosité.

De plus le niveau d'agréabilité et d'extraversion était linéairement associés à la réponse antidépressive, alors que le névrotisme n'y était pas associé (McGirr *et al.*, 2014).

Cependant les modalités de ces études naturalistes ou en ouvert, sans groupe contrôle, entraînent des biais, et ces résultats nécessitent des études complémentaires.

#### *II.4.4.2. Age*

Les sujets âgés de plus de 65 ans (Fregni *et al.*, 2006) répondent moins bien à la SMTr en corrélation également avec le degré d'atrophie corticale et le nombre de séances. Une étude montrant une amélioration significative des scores de dépression en ajustant l'intensité de la stimulation au degré d'atrophie corticale mesurée sur l'IRM chez des sujets âgés de 55 à 75 ans, va dans le sens d'une confirmation de cette hypothèse (Nahas *et al.*, 2004). Aguirre et collaborateurs retrouvent même une atténuation de l'effet antidépresseur à partir de 45 ans (Aguirre *et al.*, 2011).

#### *II.4.4.3. La bithérapie avec les traitements antidépresseurs (Bulbeau et al, 2018)*

Plusieurs études montrent que la SMTr serait efficace en traitement adjuvant (ou « add on ») c'est-à-dire en potentialisant un traitement pharmacologique déjà en place (Liu *et al.*, 2014) et pourrait même accélérer la réponse antidépressive (Berlim *et al.* 2013).

L'effet de synergie possible entre SMTr et les différents types de traitement pharmacologiques associés reste encore à poser. La SMTr haute fréquence potentialiserait la réponse au traitement sous ISRS ou tricycliques (Wang *et al.*, 2017 ; Rumi *et al.*, 2005).

En revanche dans une étude française multicentrique (18 centres, 170 patients) à trois bras en double aveugle (SMTr actif ou placebo + Venlafaxine active ou placebo), l'association SMTr basse fréquence au niveau du CPFdl droit et Venlafaxine semble moins efficace que SMTr seule ou Venlafaxine seule (Brunelin *et al.*, 2014), suggérant qu'il n'existe pas de synergie entre les 2.

En 2019, Lefaucheur *et al.* concluent à une différence d'efficacité peu probable entre SMTr seule ou combinée à un traitement antidépresseur (grade C).

#### II.4.4.4. Neurophysiologiques

##### a. EEG

Dans une étude de 2012 Arns et al mettent en évidence les caractéristiques EEG de sujets non répondeurs à un traitement SMTr associé à une psychothérapie (Arns *et al.*, 2012). Ils mettent en évidence :

- Une amplitude augmentée de P300,
- Une diminution de la concordance entre les ondes beta et delta préfrontales,
- Un pic de fréquence des ondes alpha individuel antérieur plus lent,
- Une augmentation de la puissance de l'onde theta fronto-centrale (bien qu'une étude retrouve un résultat contraire (Narushima *et al.*, 2010) dans le cadre de dépression vasculaire, comme facteurs de non-réponse à la SMTr HF et BF.

##### b. Excitabilité corticale

Fitzgerald et ses collaborateurs ont mis en évidence que plus la période de silence corticale (CSP) de l'hémisphère gauche est longue et plus l'inhibition intracorticale de courte latence (SICI) est large, moins bonne est la réponse clinique au cours d'une cure de SMTr à HF à gauche (Fitzgerald *et al.*, 2004).

Dans une étude observationnelle de 51 patients avec un trouble dépressif résistant, les auteurs ont évalué la modulation du potentiel moteur évoqué (PME) du cortex moteur après stimulation à 10Hz et avant un traitement par SMTr du CPFdl gauche. Ils retrouvent qu'une modulation plus élevée du PEM est associée à une meilleure réponse antidépressive en lien avec une augmentation de l'excitabilité cortico-spinale (Oliveira-Maia *et al.*, 2017).

#### II.4.4.5. Hormonaux

Deux études princeps ont montré une corrélation positive entre :

- Le taux initial de cortisol (Zwanzger *et al.*, 2003),
- Le ratio œstrogène/progestérone (Huang *et al.*, 2008)

Et une efficacité du traitement par SMTr à HF.

Ainsi une cortisolémie élevée avant stimulation semble liée à une meilleure efficacité antidépressive de la SMTr au cours d'un épisode dépressif.

#### II.4.4.6. Polymorphisme génétique

Les polymorphismes rs6295 et C/C du gène de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) sont des facteurs de réponse à la SMTr à HF de l'hémisphère gauche (Malaguti *et al.*, 2011 ; Silverstein *et al.*, 2015).

De même, les patients avec le génotype LL du transporteur de la sérotonine et ceux avec les allèles Val/Val du gène de la BDNF montrent une augmentation de l'amélioration des symptômes après une SMTr à HF (Bocchio-Chiavetto *et al.*, 2008 ; Brunoni *et al.*, 2008 ; Cheeran *et al.*, 2008).

#### II.4.4.7. Imagerie

En 2015, Silverstein et collaborateurs, mettent en évidence de potentiels marqueurs prédictifs de réponse dans la dépression résistante à partir d'études sélectionnées.

Cependant, devant l'hétérogénéité des paramètres des études, une méta-analyse n'a pu être réalisée. Les auteurs ont donc classé les études selon le nombre de sujets (plus ou moins de 20 sujets) et selon la présence ou non, d'un groupe contrôle dans l'étude (contrôlée ou ouverte) (Silverstein *et al.*, 2015). Le débit sanguin cérébral était évalué par la réalisation d'une IRM ou d'une SPECT cérébrale et le métabolisme du glucose cérébral par une TEP-TDM cérébrale au FDG.

A partir des études contrôlées et en ouvert avec plus de 20 sujets, les auteurs retrouvent :

➤ Lors du traitement par **SMTr à HF** :

- Une augmentation du débit sanguin cérébral dans la région de l'uncus chez les répondeurs, une hypoperfusion est retrouvée chez les non répondeurs dans cette région.
- Un débit sanguin cérébral élevé au niveau du cortex cingulaire antérieur, du gyrus frontal moyen droit et du cortex orbito frontal gauche chez les répondeurs (Richieri et al., 2011). Une hypoperfusion cérébrale a été retrouvée chez les non répondeurs dans ces régions durant une tâche cognitive (génération de mots) et la réalisation d'une IRMf (Hernández-Ribas *et al.*, 2013).
- Un débit sanguin cérébral augmenté dans le CPFvm (ventro médian) et une perfusion diminuée dans le CPFdl avant traitement chez les répondeurs (Kito *et al.*, 2012).
- Un métabolisme glucidique élevé chez les répondeurs avant traitement au niveau du CPF médian (Li *et al.*, 2010), du CCA rostral, du CPFdl, de l'uncus et de l'amygdale gauche (Baeken *et al.*, 2009 ; Martinot *et al.*, 2011).

- Un hypométabolisme dans les régions suivantes chez les répondeurs avant traitement : Parahippocampe gauche (Li *et al.*, 2010), Insula antérieure bilatérale, COF gauche (Martinot *et al.*, 2011).

➤ Lors du traitement par **SMTr BF** :

Une perfusion élevée chez les répondeurs avant traitement au niveau du CCA sous gèneal, du COF gauche et du CPF vm (Kito *et al.*, 2012a),

➤ Un **volume avant traitement plus petit de l'amygdale et de l'hippocampe** seraient en lien avec une meilleure réponse à la SMTr HF (Furtado *et al.*, 2013).

Bien que les études ne soient pas toutes comparables, nous notons que le CCA est une région d'intérêt, au vu de la variation des résultats selon l'analyse du métabolisme/de la perfusion globale ou de certaines parties (sous-gèneale, pré-gèneale).

Toutefois des études complémentaires semblent nécessaire afin de consolider les résultats retrouvés devant des observations divergentes.

➤ Salomons et collaborateurs, dans une étude de 35 patients dépressifs résistants traités par SMTr à HF sur les CPFdm (dorso-médian), constatent une évolution clinique favorable lorsqu'avant traitement sont observées (Salomons *et al.*, 2014) :

- Une **Hyper-connectivité** fonctionnelle (CPFdm/CCAsg et CCAsg/CPFdl), cortico-sous corticale.
- Une **Hypo-connectivité** fonctionnelle cortico- limbique (CCAsg/amygdale et CCAsg/hippocampe), cortico-striale (CPFdm/putamen), cortico-thalamique (CPFdm/thalamus dorsomédian).

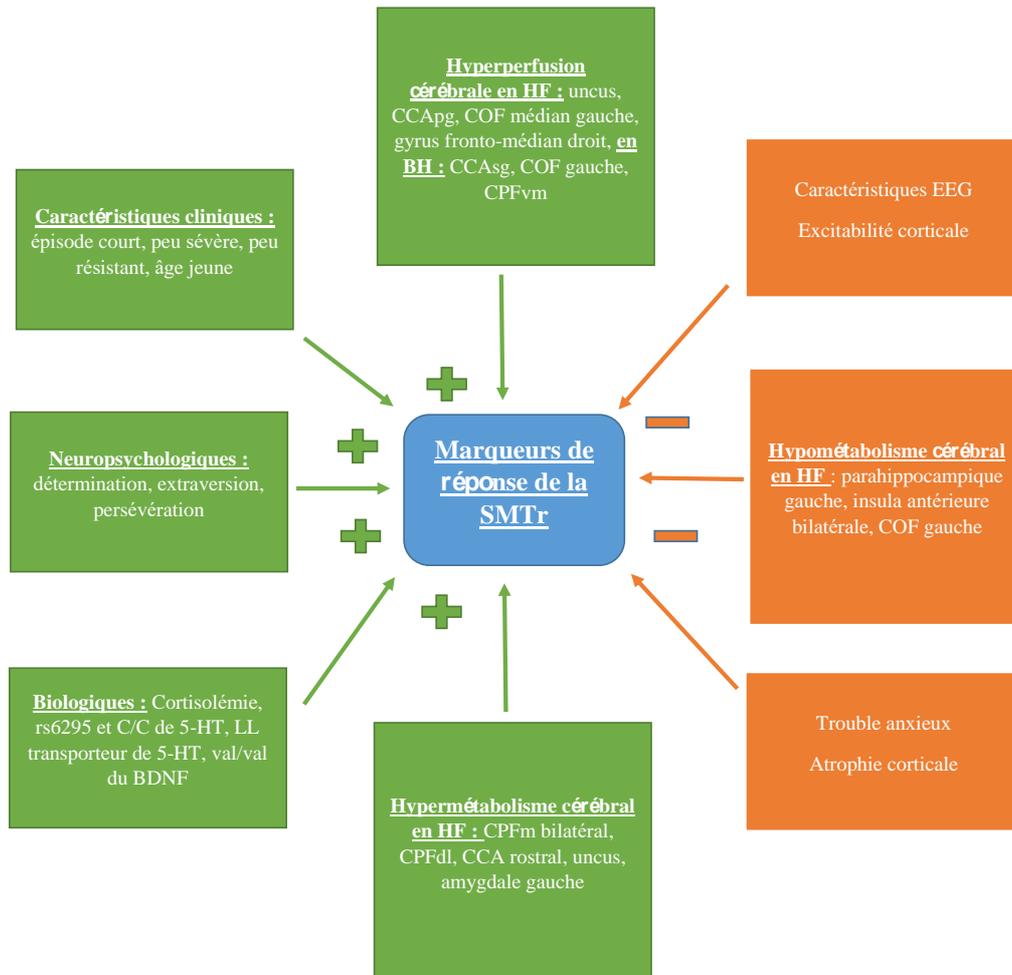
De plus, les patients répondeurs étaient associés à une **augmentation de la connectivité corticothalamique et une diminution de la connectivité cortico-sous-corticale après SMTr.**

Dans une étude ouverte en 2017, Dunlop et collaborateurs retrouvent une connectivité fonctionnelle plus faible avant traitement entre le striatum ventral et le cortex frontal bilatéral ainsi qu'entre le CPFdl gauche et le CCA gauche, et une évolution clinique favorable après stimulation (Sham vs 10Hz vs iTBS à gauche) (Dunlop *et al.*, 2017).

Une dernière étude publiée en SPECT met en évidence une réduction de la connectivité entre le CPFdl gauche et les régions médiaux-temporales bilatéralement, le cortex cingulaire antérieur, et le cortex fronto médial chez les patients répondeurs au traitement. Les modifications constatées sont corrélées à la clinique, ce qui permet de suivre l'action

neuromodulatrice de la SMTr sur le réseau dans le sens des changements que l'on souhaite appliquer (Richieri *et al*, 2017).

**Figure 15 : Synthèse des principaux marqueurs de réponse de la SMTr**



L'enjeu actuel est de définir un profil de patients répondeurs à la SMTr. Différents critères cliniques détaillés précédemment ont ainsi déjà été étudiés. Notons que ces critères sont aussi associés à une moindre résistance au traitement médicamenteux.

Récemment une étude a démontré également qu'une absence ou une faible amélioration clinique en début de traitement par SMTr HF ou iTBS (définie par une diminution du score sur l'échelle MADRS inférieure à 20% après 10 séances de stimulation), était un facteur prédictif de non-réponse au traitement avec une valeur prédictive négative autour de 80-90%. Cela permettrait de proposer plus rapidement une solution alternative chez les non répondeurs.

(Feffer *et al*, 2017) D'autres études, avec pour objectif l'identification de données cliniques, neurobiologiques et d'imagerie prédictives de réponse clinique doivent être menées, afin de déterminer un profil de patients répondeurs et d'optimiser l'efficacité de la SMTr.

## **PARTIE 2 : L'ETUDE SMTr METAB**

### **I. Justification de l'étude**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, sur le plan physiopathologique la dépression se caractérise par une dysrégulation cortico-sous corticale en lien avec des anomalies du débit sanguin et du métabolisme du glucose cérébral. L'amplitude de ces anomalies fonctionnelles serait corrélée à la sévérité de l'épisode dépressif (Drevets *et al*, 2007). Les données des précédentes études suggèrent que le dysfonctionnement des structures limbiques préfrontales impacterait sur le fonctionnement amygdalien entraînant ainsi un traitement pathologique de l'information émotionnelle. (Mayberg *et al*, 2003).

Après un traitement antidépresseur on constate une normalisation de l'activité cérébrale dans les régions impliquées dans la neurobiologie de la dépression. Une réduction du métabolisme a été constatée chez les patients déprimés en rémission après une cure d'antidépresseur au niveau du cortex préfrontal gauche, de la partie antérieure des deux lobes temporaux, de la partie antérieure du cortex cingulaire gauche, des 2 thalamus et des putamens, ainsi qu'au niveau cérébelleux. (Holthoff *et al*, 2004). On constate par ailleurs une réduction de l'asymétrie initiale des régions préfrontales et cingulaires, plus marquée à gauche qu'à droite, ce qui pourrait représenter un marqueur d'état de la rémission clinique. Par ailleurs, le métabolisme amygdalien est d'autant plus élevé que la dépression est sévère. Un traitement antidépresseur entraîne une réduction de ce métabolisme amygdalien dont la persistance à un niveau élevé serait prédictif d'un risque de rechute.

Certaines études se sont intéressées à chercher les marqueurs métaboliques qui seraient prédictifs d'une réponse par SMTr chez les patients déprimés en phase aiguë. A l'aide d'un TEP-TDM (au 18F-FDG), il a été observé chez les patients présentant un épisode dépressif pharmacorésistant un hypo-métabolisme du CPFdl bilatéral et du CCA mais également un hypermétabolisme de plusieurs régions limbiques sous corticales par rapport aux sujets contrôles (Li *et al*, 2010). Cette étude est l'une des premières à avoir montré avant traitement un hypométabolisme des CPFm bilatéraux et du CCA rostral, et un hypermétabolisme dans le gyrus fusiforme et la région parahippocampique. Ces résultats sont corrélés à une réponse positive à la SMTr HF. Après le traitement par SMTr, chez les répondeurs, le métabolisme initial anormalement élevé dans la région moyenne du cortex temporal gauche et le gyrus

fusiforme avait diminué significativement, suggérant une rééquilibration métabolique. Cependant le profil métabolique cérébral global était encore anormal comparé aux témoins. En revanche, les non répondeurs ont montré une majoration de l'hypermétabolisme dans les cortex temporaux bilatéraux et les gyri fusiformes. Par la suite, d'autres auteurs ont mis en évidence un hyper-métabolisme de l'uncus, de l'amygdale gauche et du CPFdl, et un hypo-métabolisme du COF gauche et de l'insula antérieure bilatérale corrélés à une réponse positive à la SMTr HF (Baeken *et al.*, 2009 ; Martinot *et al.*, 2011).

Le mécanisme antidépresseur de la SMTr pourrait correspondre à une réactivation des cortex préfrontaux médians et cingulaires antérieurs dont la conséquence serait un meilleur contrôle inhibiteur sur les structures sous corticales temporales et du gyri fusiforme.

Bien que les études d'imagerie concernant la SMTr HF nécessitent des résultats complémentaires, il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur la SMTr BF associée à un TEP-TDM mettant en avant des profils métaboliques prédictifs d'une réponse.

Ce protocole de recherche est une étude exploratoire chez des patients déprimés pharmacorésistants traités en ouvert par une cure aiguë de SMTr à BF (1Hz) au regard du CPFdl droit. L'hypothèse est que les effets métaboliques induits par une cure de SMTr aiguë chez les patients déprimés pharmaco-résistants (modifications du métabolisme cérébral dans les régions cérébrales impliquées dans la neurobiologie de la dépression, amplitude de la réponse métabolique induite), sont associés à la réponse thérapeutique.

## **II. Objectifs de l'étude**

### **II.1. Objectif principal**

Comparer les modifications du métabolisme cérébral entre le TEP/TDM N°1 (baseline) et le TEP/TDM N°2 (post cure SMTr) entre le groupe de patients répondeurs et le groupe de patients non répondeurs à la cure SMTr aiguë.

### **II.2. Objectifs secondaires**

1/ Comparer le métabolisme cérébral évalué par le TEP/TDM N°1 (baseline) des patients déprimés pharmaco-résistants avant la cure de SMTr aiguë, avec la base de données SCENIUM.

2/ Comparer le métabolisme cérébral évalué par le TEP/TDM N°2 (post cure SMTr aiguë) des patients déprimés pharmaco-résistants traités par une cure aiguë de SMTr aiguë, avec la base de données SCENIUM.

3/ Evaluer le caractère prédictif de l'évolution des paramètres métaboliques cérébraux entre le TEP-TDM n°1 et TEP-TDM n°2 dans le maintien à 6 mois de la réponse clinique dans le groupe des patients répondeurs à la cure SMTr aiguë.

On comparera également les profils métaboliques au TEP N°1 et au TEP n° 2 des patients répondeurs à 6 mois versus patients initialement répondeurs mais ayant rechuté au cours des 6 mois.

4/ Evaluer le caractère prédictif des paramètres métaboliques cérébraux de la TEP-TDM n°1 sur la réponse à la cure de SMTr aiguë.

### **III. Critères d'évaluation**

#### **III.1. Critère de jugement principal**

Le marqueur métabolique retenu est la consommation régionale en glucose (en g/100 g/min) dans les régions d'intérêt (10 au total), corticales et sous-corticales : Il s'agit des lobes frontaux, lobes temporaux, gyri cingulaires, ganglions de la base et des lobes temporaux dans leurs parties mésiales.

La réponse à la cure de SMTr aiguë est définie comme suit :

La réponse clinique sera définie par un score sur l'échelle HDRS-17 items telle que :

- Réponse : amélioration d'au moins 50 % à l'échelle HDRS entre le score initial avant SMTr et le score HDRS après la cure SMTr aiguë

- Non-réponse : amélioration inférieure à 50% entre le score HDRS initial et le score HDRS final.

Le premier TEP-TDM sera réalisé avant la cure SMTr aiguë, le second TEP-TDM sera réalisé après la cure SMTr, soit après 6 semaines, soit après la troisième semaine de cure SMTr aiguë en cas de rémission clinique (score sur HDRS-17 inférieur à 8 sur deux évaluations successives).

### **III.2. Critères de jugement secondaires**

1/ Variations du marqueur métabolique entre le TEP-TDM n°1 et la base de données SCENIUM dans les 10 régions d'intérêts. Le marqueur métabolique retenu sera celui décrit dans le critère de jugement principal.

2/ Variations du marqueur métabolique entre le TEP-TDM n°2 et la base de données SCENIUM. Le marqueur métabolique retenu sera celui décrit dans le critère de jugement principal.

3/ La réponse clinique à M6 sera évaluée avec le score à l'échelle HDRS-17. La réponse clinique à la phase aiguë est définie par une diminution du score HDRS-17 d'au moins 50% depuis l'inclusion. La réponse à M6 est définie comme le maintien de cette diminution à cette date.

4/ Les variations du marqueur métabolique mesurées sur le TEP-TDM n°1 et la base de données SCENIUM seront comparées dans le groupe des patients répondeurs et celui des patients non répondeurs. Le marqueur métabolique retenu sera celui décrit dans le critère de jugement principal. La réponse sera évaluée à la fin de la phase de traitement SMTr aiguë, entre 3 et 6 semaines selon la rapidité de la réponse.

### **IV. Type d'essai**

Etude interventionnelle biomédicale prospective en ouvert relevant de la Loi du 9 août 2004 du code de la Santé publique.

- Durée totale de l'étude= 60 mois (analyses comprises).
- Durée de la phase d'inclusion 48 mois.
- Durée de participation pour un patient : 8 mois.

Il est prévu d'inclure 20 patients dans l'étude

## **V. Sélection des sujets**

### **V.1. Critères d'inclusion**

- Sujet âgé de 30 à 70 ans,
- Épisode dépressif actuel caractérisé, unipolaire, sans caractéristique psychotique (selon DSM IV-TR),
- Présentant à l'inclusion un score supérieur ou égal à 20 sur l'échelle HDRS-17,
- Absence de réponse ou réponse clinique partielle à plus de deux traitements antidépresseurs de classes thérapeutiques différentes à posologie efficace sur une durée d'au moins 6 semaines,
- Affiliation à un régime de sécurité sociale,
- Consentement éclairé et écrit du patient obtenu.

### **V.2. Critères de non-inclusion**

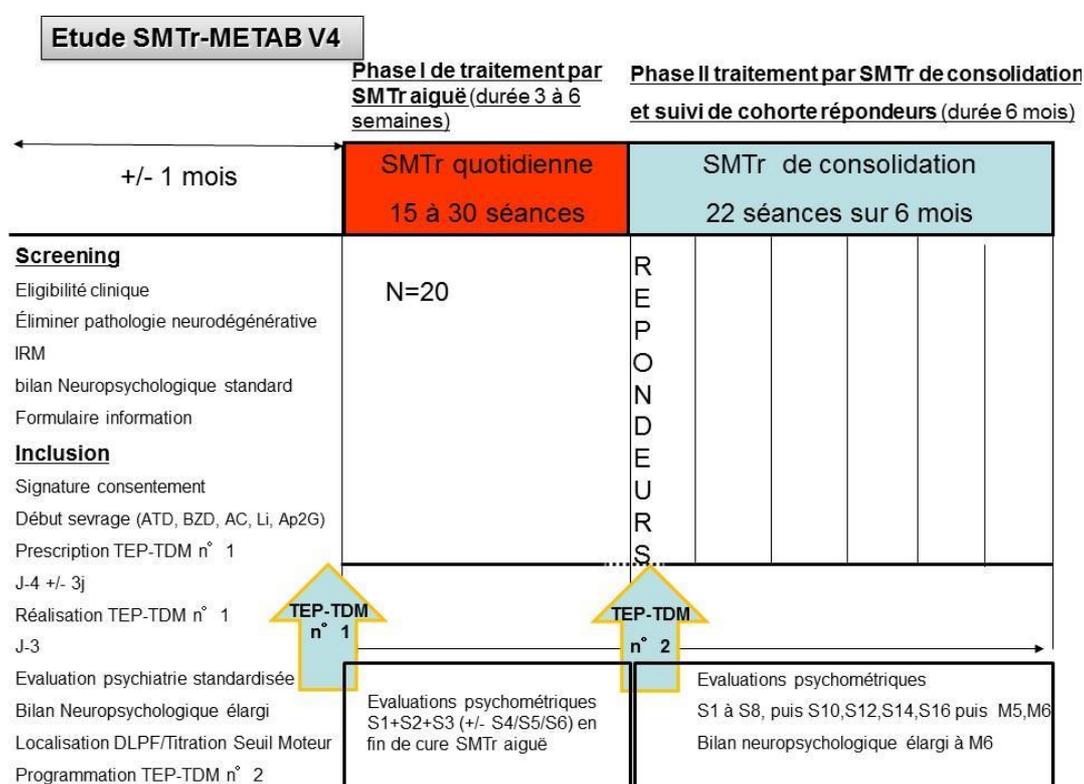
- Échec à une cure SMTr basse fréquence antérieure (au moins 15 séances).
- Échec à une cure d'ECT bilatérale (au moins 8 séances) ou unilatérale (au moins 10 séances),
- Trouble mental dû à une affection médicale générale (DSM-IV),
- Présence d'une pathologie neurodégénérative à l'inclusion évaluée sur l'examen clinique, l'IRM cérébrale, la TEP/TDM au 18F-FDG et le profil neuropsychologique à l'inclusion,
- Maladie somatique sévère ou non stabilisée,
- Dépression chronique évoluant depuis plus de 3 ans,
- Non-réponse à plus de cinq thérapeutiques antidépressives bien conduites (documentées),
- Présence de contre-indication la SMTr, dont maladie épileptique (Lefaucheur *et al.*, 2011),
- Trouble schizophrénique,
- Trouble addictif avec dépendance actuelle (alcool, cannabis, benzodiazépine),
- Trouble bipolaire (I, II),
- Trouble de personnalité cluster A et B co-morbides,
- Femme enceinte (dosage des Beta-HCG urinaire),

- Personne vulnérable : majeur sous tutelle ou curatelle, mineur,
- Déficience mentale du sujet rendant sa participation à l'essai impossible,
- Participation à une autre étude clinique.

### V.3. Critères d'exclusion

- Retrait du consentement éclairé volontaire du patient

## VI. Déroulement de l'étude



### VI.1. Phase de sélection des patients

Il s'agit de la phase de sélection des patients déprimés pris en charge en soins ambulatoires ou au cours d'une hospitalisation dans les deux centres de l'étude (CHPG, CHUN) qui répondent aux critères définis.

La visite de sélection permettra de :

- Vérifier l'éligibilité du patient selon les critères de sélection,

- Prescrire une IRM cérébrale,
- Programmer le bilan neuropsychologique (MMSE, Batterie cognitive courte) afin de rechercher une étiologie organique cérébrale,
- Donner les explications au patient sur le déroulement de l'étude,
- Remettre au patient une note d'information et le formulaire de consentement éclairé.

## **VI.2. Phase d'Inclusion (entre J-21 à J-7)**

La visite d'inclusion comprend :

- Une vérification de la validité des critères de sélection cliniques avec les résultats de l'IRM et du bilan neuropsychologique réalisés depuis la phase de sélection,
- Un recueil du consentement éclairé écrit du patient après délai de réflexion depuis la visite de sélection,
- La prescription du TEP/TDM n°1 qui devra être réalisé à J-4 (+/-3 jours) avant le début de la cure SMTr,
- Un sevrage progressif de ou des antidépresseur(s) ; un arrêt complet de 1 semaine (3 semaines pour la FLUOXETINE) est requis avant le TEP-TDM,
- Un sevrage progressif des autres traitements : Antipsychotique, Anticonvulsivant si nécessaire (prévoir 8 jours à 3 semaines selon les patients, les molécules et posologie),
- Les patients sous benzodiazépines peuvent être inclus sans sevrage préalable à la condition que la dose journalière ne dépasse pas 30mg d'équivalent DIAZEPAM. La dose à l'inclusion devra rester stable entre les deux TEP-TDM avec une tolérance de 30% d'adaptation entre les deux TEP-TDM,
- L'introduction d'un traitement anxiolytique (HYDROXYZINE, CYAMEMAZINE) si nécessaire.

## **VI.3. Phase I « cure SMTr aiguë »**

Durant la semaine précédant la cure SMTr aiguë :

- Réalisation du TEP/TDM au 18F-FDG n°1 (J-4 +/- 3 jours) au CHPG pour les patients de Monaco, au CAL pour les patients du centre Pasteur,
- Réalisation du bilan neuropsychologique élargi au CHPG pour les patients de Monaco, au Pavillon M pour les patients du centre Pasteur,
- Évaluation clinique standardisée (HDRS-17, MADRS, QIDS-S16, CGI, EGF),

- Localisation sur l'IRM anatomique du CPFdl droit par le médecin du centre de l'étude responsable de la cure SMTr,
- Titration du seuil moteur du patient avant le début de la cure SMTr par le médecin du centre de l'étude responsable de la cure SMTr.

#### **VI.4. Phase de traitement aiguë par SMTr de S1 à S3 +/-1 à 3 semaines selon la réponse clinique**

- Réalisation de la cure quotidienne SMTr : 1 séance/jour du lundi au vendredi (en cas d'impossibilité/jour férié, 2 séances seront réalisées la même journée en respectant un délai de 2 heures entre les deux séances),
- Un total de 15 séances à 30 séances de SMTr sera réalisé selon la réponse clinique. L'objectif est la rémission clinique définie par un score HDRS<8 sur deux évaluations successives,
- Calendrier des évaluations cliniques et psychométriques (HDRS-17, MADRS, QIDS-S16, CGI, EGF) : J14&J21 +/-J28+/-J36+/-J42 selon la réponse clinique,
- Les patients en rémission clinique (HDRS<8) lors de 2 évaluations psychométriques hebdomadaires successives entreront directement en phase II de l'étude (réalisation du TEP SCAN n°2 et début cure SMTr de consolidation) dans un délai de 8 jours (en fonction de la date de réalisation du TEP-TDM n°2).

#### **VI.5. Fin de Phase I : Programmation du TEP-TDM n°2**

- Situation d'un patient qui rencontre les critères de rémission clinique aux évaluations J14, J21, J28, J35 programmation du TEP-TDM à priori dans la semaine qui suit l'évaluation suivante,
- Situation du patient qui est répondeur mais pas en rémission clinique, ou du patient non répondeurs à J35, programmation de la TEP-TDM n°2 la semaine qui suit la dernière séance de SMTr,
- Le second TEP/TDM au F18-FDG sera réalisé 4 jours (+/- 2 j) après la dernière séance de SMTr afin de pouvoir débiter la cure de consolidation dès la semaine qui suit la fin de la cure aiguë.

En l'absence de données neurobiologiques, la date du TEP/TDM au 18F-FDG a été fixée en se basant sur les données cliniques. Les 24 premières heures après le SMTr,

sont évitées, pour ne pas mesurer des variations du métabolisme liées à la procédure. Avant la cure de consolidation, le TEP/TDM au 18F-FDG n°2 sera effectué au moment où les effets cliniques sont habituellement les plus importants dans les 5 jours qui suivent la fin du traitement et avant le début de la consolidation.

Les TEP-TDM n° 2 seront réalisés au CHPG. Les examens seront analysés par les médecins nucléaires du CHPG (équipe du Pr Faraggi), stockés et anonymisés avec le numéro d'inclusion au CHPG par les ARC chargés de l'étude. Le traitement des données sera ensuite réalisé secondairement selon la procédure définie plus loin.

- Arrêt du traitement du patient en cas d'aggravation clinique définie par l'examen clinique (suicidalité notamment) et par la majoration de 20 % sur HDRS par rapport au score initial.

Les patients n'ayant pas répondu à la cure SMTr 1Hz seront suivis sur le plan clinique régulièrement, et il leur sera proposé les soins adaptés à leur état clinique.

#### **VI.6. Phase II « Suivi des répondeurs/cure SMTr de consolidation »**

Pour les patients répondeurs au traitement par SMTr en phase I :

- Poursuite de la cure SMTr 1 Hz selon les mêmes paramètres que lors de la phase I, à un rythme espacé : deux séances hebdomadaires pendant 8 semaines, puis une séance hebdomadaire pendant 8 semaines puis une séance tous les 15 jours pendant 8 semaines,
- Suivi psychométrique clinique hebdomadaire pendant 2 mois (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8) puis toutes les 2 semaines pendant 2 mois (S10, S12, S14, S16) puis mensuel pendant 2 mois jusqu'à M6 (M5, M6).
- Bilan neuropsychologique élargi (identique à celui réalisé à l'inclusion) à M6

En cas de fin d'étude entre M3 et M6, un nouveau bilan neuropsychologique élargi sera réalisé. Si la fin d'étude a lieu avant M3, le bilan neuropsychologique ne sera pas réalisé car biaisé par l'effet d'apprentissage.

#### **Devenir des patients à la fin de l'étude :**

Pour les sujets non répondeurs à la fin de la phase I : fin de l'étude et proposition de prise en charge adaptée à leur situation (psychothérapie, pharmacologique, électroconvulsivothérapie).

## **Devenir des patients ayant rechuté au cours de la phase II**

Les patients qui présenteront une rechute durant cette phase (la rechute est définie par un score HDRS>20 et un score HDRS entre la fin de la phase I et le moment de l'évaluation en phase II qui aura augmenté d'au moins 50%) seront sortis de l'étude afin de leur proposer une stratégie thérapeutique adaptée à leur situation.

### **VI.7. Lieux de déroulement de l'étude**

#### **Au CHPG :**

- Les évaluations cliniques et neuropsychologiques seront réalisées dans le service de psychiatrie (Dr Aubin),
- Les séances de SMTr seront réalisées dans le service de psychiatrie (Dr Aubin),
- Les deux TEP/TDM seront réalisés dans le service de Médecine Nucléaire (Pr Farragi).

#### **Au CHU Pasteur :**

- Les évaluations cliniques et neuropsychologiques seront réalisées dans le service de psychiatrie (Pr Benoit),
- Les séances de SMTr seront réalisées dans le service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux – EFSN (Dr Magne-Mauro) au CHU Nice -Pasteur,
- Le TEP/TDM n°1 sera réalisé dans le service de Médecine Nucléaire du Pr Darcourt (CHU Nice- Centre A. Lacassagne),
- Le second TEP/TDM sera réalisé dans le service de Médecine Nucléaire (Pr Farragi) au CHPG (Monaco).

### **VI.8. Le protocole SMTr**

La cure de SMTr sera réalisée dans les deux centres avec un stimulateur MagPro X100 (MagVenture®) équipé d'une sonde de stimulation refroidie (B-65 cooled-coil MagVenture®) qui permet de délivrer des stimulations adaptées au seuil moteur. Cet appareil a les caractéristiques nécessaires pour une utilisation à but thérapeutique ; en particulier il permet un ajustement et une programmation informatisée des protocoles de stimulation dans des valeurs adaptées à notre travail de recherche.

Les séances de SMTr seront réalisées sous la responsabilité du Dr Popolo-Blondeau au CHU Pasteur, dans le service de neurophysiologie, et par les Dr Szekely, Dr Kammoun et Dr Paquin au CHPG, dans le service de psychiatrie.

- *Rythme des séances* : 1 séance quotidienne, 5 jours par semaine du lundi au vendredi, soit 5 séances par semaine.

- *Site de stimulation* : Le traitement sera localisé en regard du cortex dorsolatéral préfrontal droit (CPFdl). Cette localisation sera réalisée au moyen d'un système de neuronavigation (TMS Navigator Localite GmbH®) à partir d'un examen IRM anatomique 3D (coupe millimétrique T1 du vertex à la charnière vertébrale, et permettant de repérer les tragus et le nasion) réalisée le jour de l'inclusion.

- *Nombre de séance* : 15 séances minimum et 30 maximum : les blocs hebdomadaires de 5 séances (du lundi au vendredi) seront renouvelés jusqu'à un maximum de 6 semaines en fonction de la réponse clinique (arrêt de la SMTr en cas de rémission ou d'aggravation clinique). En cas de jour férié ou de séance manquée, il sera envisagé de réaliser deux séances la même journée en respectant 2 heures minimum entre les deux séances.

- *Fréquence* : la SMTr sera appliquée selon un protocole 1 Hz, 360 impulsions par séance, à 120 % du seuil moteur individuel, 60 secondes ON suivies de période de pause 30 secondes OFF (selon le protocole de l'étude de Brunelin et STEP, 2014).

- *Nombre total de stimulation par séances* : 360

- *Durée d'une séance* : 8 minutes 24 secondes de stimulation, en prenant en compte le temps de mise en place du sujet et le recalage de la sonde au regard du CPFdl droit par neuronavigation, chaque séance durera environ 15 minutes pour le patient.

### **Méthode de titration du seuil moteur :**

Afin de déterminer les critères d'intensité thérapeutique, il sera nécessaire, avant la première séance (J-3) de réaliser une mesure du seuil moteur (titration) définie chaque sujet traité par SMTr, comme l'intensité minimale qui permet d'obtenir une réponse motrice au repos, objectivée par la réalisation de potentiel évoqué moteur d'une amplitude d'au moins 50  $\mu$ V par stimulation du cortex moteur (L'intensité minimale délivrée permettant après 10 stimulations corticales d'obtenir au moins 5 réponses PEM > 50  $\mu$ V).

La recherche du seuil moteur sera effectuée par le médecin responsable de la cure SMTr (Dr Popolo-Blondeau au CHU Pasteur, Dr Szekely/Dr Kammoun /Dr Paquin au CHPG).

- *Ciblage cortical du CPFdl Droit* : la localisation anatomique du CPFdl droit (jonction tiers antérieur/tiers moyen du gyrus frontal moyen droit) sera déterminée sur l'IRM individuelle de

chaque patient. La détermination du placement la sonde SMTr utilisera un système de neuronavigation (Localite GmbH®) couplé au stimulateur afin de contrôler l'application de la stimulation au regard de la zone corticale déterminée par le médecin responsable de la cure SMTr.

**Les deux centres sont équipés du même système de neuronavigation**

### **VI.9 Procédure TEP-TDM au 18F-FDG**

Les TEP/TDM au 18 F-FDG n° 1, seront réalisés dans les unités de médecine nucléaire du CHU CAL à Nice et au CHPG pour Monaco, le profil clinique des patients requérant la possibilité de passation de cet examen en routine clinique. Les TEP/TDM au 18 F-FDG n° 2 seront réalisés exclusivement au CHPG pour des raisons de financement lié à la recherche.

Les acquisitions TEP/TDM sont effectuées **sur deux systèmes identiques mCT Siemens** installées au Centre Hospitalier Princesse Grace en 2009 et au centre A.Lacassagne de Nice en 2013.

Les machines sont calibrées, pour la mesure des données quantitatives, tous les jours selon une procédure identique dans les deux centres.

Le protocole d'acquisition est le même dans les deux centres. L'interprétation TEP dans le cadre du protocole rTMS se fera dans les mêmes conditions entre le CAL et Monaco, en utilisant les paramètres de reconstruction suivants :

Il s'agit d'acquisitions de 10 minutes, reconstruites avec un OSEM nu de 6 itérations et 21 *subsets*, filtre gaussien de 3 mm, postfilter OSEM3D et en s'appuyant sur la base de données FDG2 B.

Les patients se présentent à jeun pour l'examen. Leur glycémie capillaire est vérifiée à l'arrivée. Puis, à l'abri des stimuli lumineux et auditifs on leur injecte une activité de 3MBq/Kg de 18-FDG.

30 secondes plus tard, une imagerie TEP est acquise avec un pas de 10 minutes sur le cerveau. Les coupes tomographiques sont reconstruites avec des paramètres adaptés au logiciel de traitement des données Scenium Siemens®.

Les données des examens seront stockées sur un support physique (CD ou DVD) en attendant la relecture centrale.

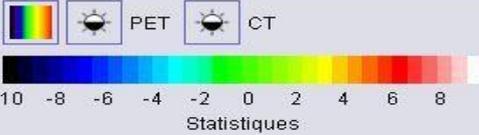
Le logiciel de relecture Scenium Siemens, permet la comparaison du métabolisme cérébral de chaque patient avec la base de données de sujets sains. Cette base de données de sujets sains a été créée à partir de 30 personnes asymptomatiques âgées de 54 à 72 ans, tous non-possesseurs

de l'allèle  $\epsilon 4$  pour l'apolipoprotéine E et sans anomalies anatomiques ou neuropsychologiques (ref : white paper ; Scenium v.1 and PET An overview of Scenium v1.0 and quantitative analysis in FDG PET brain imaging ; Veit U B Schenk.). Ce logiciel permet de façon automatique, donc parfaitement reproductible, le recalage de l'imagerie du patient au *template* (image moyenne) de la base de donnée, et à partir de là, l'analyse statistique pour les différentes zones du cerveau préprogrammées.

La dosimétrie habituelle pour ce type d'examen est de 19micro Sv/MBq injecté pour le 18FFDG et de 465 mGy.cm pour le scanner cérébral de repérage.

Parmi les régions d'intérêt (ROI) pour lesquelles la base de données permet une comparaison fiable, nous avons sélectionné les 10 ROI (5 ROI par hémisphères) qui sont impliquées dans la neurobiologie de la dépression à partir des données de la littérature. Il s'agit **des lobes frontaux, lobes temporaux, gyri cingulaires, ganglions de la base et des lobes temporaux dans leurs parties mésiales.**

**Tables des couleurs**

 PET CT

-10 -8 -6 -4 -2 0 2 4 6 8

Statistiques

**Projection de surface stéréotaxique**

Effet Volume 3D

**Régions d'intérêt**

 Sélection de la ROI

**Régions d'intérêt** | **Images clés**

Régions standard

Nom	C...	Moyenne ...	Nb ET / m...
Lobe frontal	G	3,70	0,6
Lobe frontal	D	3,46	-4,6
Lobe temporal	G	3,77	1,4
Lobe temporal	D	3,66	-0,3
Lobe pariétal	G	3,66	-0,3
Lobe pariétal	D	3,38	-3,8
Gyri cingulaire et par...	G	3,33	-2,1
Gyri cingulaire et par...	D	3,25	-3,4
Région centrale	G	3,59	1,5
Région centrale	D	3,41	-2,2
Lobe occipital	G	3,79	1,8
Lobe occipital	D	3,83	1,5
Scissure calcarine et...	G	3,77	-0,6
Scissure calcarine et...	D	4,12	0,0
Ganglions de la base	G	3,72	-1,0
Ganglions de la base	D	3,30	-2,0
Lobe temporal mésial	G	2,93	1,5
Lobe temporal mésial	D	2,77	-0,1
Cervelet	G	3,26	0,4
Cervelet	D	3,40	1,8

## VI.10 Bilans neuropsychologiques

Les bilans neuropsychologiques seront réalisés dans les 2 centres recruteurs (CHPG, CHU Pasteur).

- **Le bilan « standard »** réalisé lors du screening comportera : Mini Mental State Examination (MMSE), Batterie Cognitive Courte (Epreuve des Cinq Mots, Horloge, Fluence verbale une minute). La durée de ce bilan standard est d'environ 15 min.
- **Le Bilan neuropsychologique « élargi »** réalisé à l'inclusion et à la fin de l'étude, testera les composantes cognitives de mémoire épisodique, mémoire visuo-spatiale, vitesse de traitement, fonctions exécutives, attention, cognition sociale. Il comprendra :
  - Test de mémoire épisodique RL/RI 16 items (Grober *et al* 1988),
  - Figure de Rey (Rey 1959),
  - Trail Making Test A et B (Tombaugh *et al* 2004),
  - Test de Stroop (Godefroy 2008),
  - Test des 6 éléments (Godefroy 2008),
  - Fluence verbale formelle et catégorielle (Godefroy 2008),
  - Wisconsin Card Sortin Test (WCST) (Godefroy 2008, Psychological-test de Brixton modifié (Burgess *et al* 1996),
  - Test du d2 (Brickenkamp *et al* 1998),
  - Double tâche de Baddeley révisée (Godefroy 2008),
  - Empan de chiffres en ordre direct et indirect,
  - Cognition sociale : test TOM-15 (Desgranges *et al* 2012), Reading the mind in the eyes test (Baron-Cohen *et al* 2001), test de reconnaissance des faux pas (Boutantin *et al* 2010). La durée de passation de ce bilan neuropsychologique « élargi » est d'environ 2 heures.

## VI.11. Evaluations psychométriques

La réponse thérapeutique des patients est évaluée sur les dimensions cliniques. Le critère principal de jugement est le score à la HDRS-17. Les critères retenus pour la réponse clinique seront la réduction de 50% par rapport à l'inclusion du score à la HDRS.

En parallèle, nous évaluerons les dimensions cliniques de la dépression à l'aide de la MADRS. L'autoévaluation clinique sera effectuée à l'aide de la QIDS-SR16.

Echelles psychométriques utilisées :

- Score à la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960 ; 23:56–62),
- Score à la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg 1979),
- Score au Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report (QIDSSR16),
- CGI (Clinical Global Improvement),
- Score EGF.

L'évaluation clinique et psychométrique est répétée à l'inclusion, puis chaque semaine pendant 14 semaines, puis toutes les deux semaines pendant 3 mois, puis chaque mois durant 2 mois. Elle dure environ 30 minutes à 1 heure.

## **VII. Résultats**

**En raison du faible nombre de patients ayant poursuivi le traitement en phase de consolidation (phase 2), nous avons choisi d'analyser uniquement les résultats de la cure de SMTr aigüe (phase 1) .**

### **VII. 1. Flow chart**

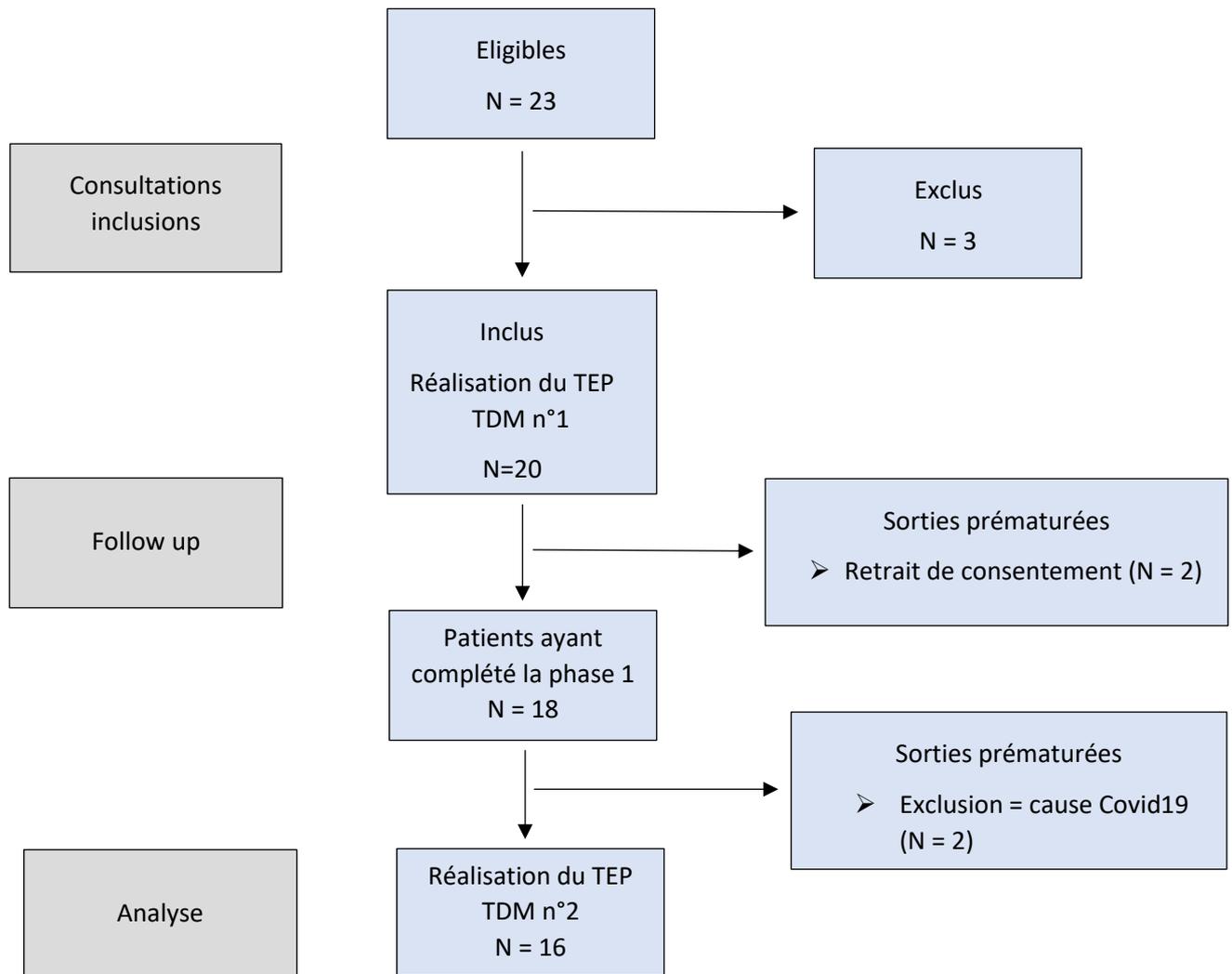
Les participants ont été inclus à partir de décembre 2015.

#### **Au total :**

20 patients ont été inclus et ont réalisé le TEP TDM n°1, 18 patients ont complété la phase 1 du protocole et 2 patients ont arrêté au cours de la troisième semaine de traitement.

Parmi les 18 patients ayant complété la phase 1, 16 patients ont réalisé le TEP TDM n°2 et 2 patients n'ont pas pu réaliser le TEP TDM n°2 en raison de la suspension du protocole pendant la crise sanitaire du Covid 19.

Figure 16 : Flow chart (D'après le Consort 2010 Flow Diagram)



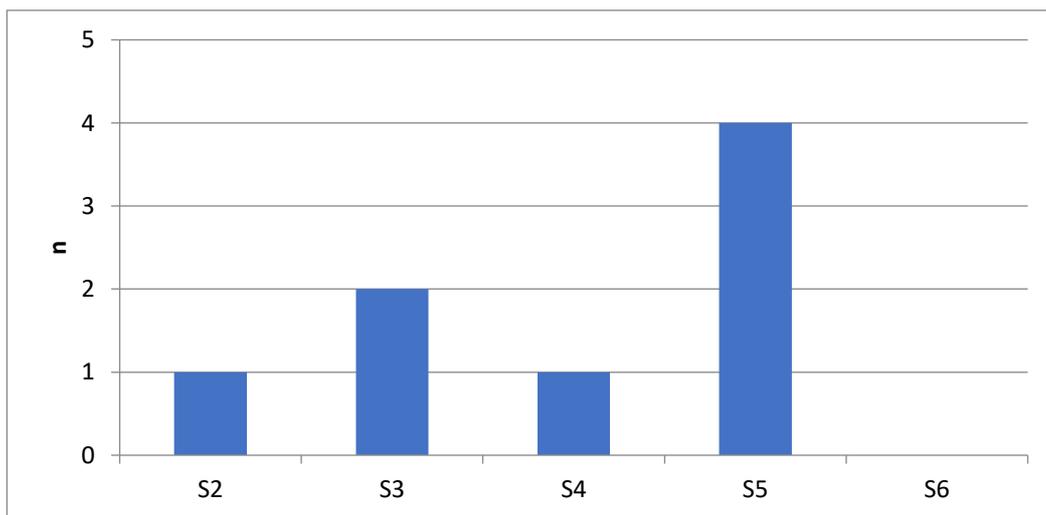
## VII. 2. Caractéristiques générales de la population

L'âge moyen des 20 sujets inclus était de 56 ans (DS=9,4). La population de cette étude se composait de 8 hommes et de 12 femmes. Les sujets présentaient tous des critères cliniques de dépression résistante d'intensité modérée à sévère avec un score HDRS moyen de 26 (DS=4,88), un score de MADRS moyen de 33,7 (DS=9,02) et un score QIDS de 17,65 (DS=3,42).

### VII.3. Réponse au traitement

L'efficacité des séances de SMTr était définie par une réponse (diminution supérieure ou égale à 50% du score HDRS avant ou au terme des 6 semaines de traitement) et/ou une rémission (score HDRS < ou égal à 8 au cours de 2 évaluations psychométriques successives). Parmi les 18 patients ayant complété la phase 1 du protocole : 8 patients avaient répondu au traitement à la fin des 6 semaines de la cure aigüe (soit un **taux de réponse de 44,4%**), 10 patients étaient non répondeurs et une alternative thérapeutique leur a été proposée. Sur les 8 patients répondeurs, 2 sont entrés en rémission clinique (score HDRS < 8 sur 2 évaluations psychométriques successives) avant la fin des 6 semaines de la cure aigüe (soit un **taux de rémission de 11,1%**)

*Figure 17 : Nombres de patients répondeurs par semaine de traitement*



A noter que les patients répondeurs à S3 correspondent aux deux patients entrés en rémission

## VII.4. Analyse TEP-18FDG

### VII.4.1 Comparaison du métabolisme cérébral chez les patients répondeurs et non répondeurs

*Tableaux 6 et 7 : Caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients répondeurs et non répondeurs*

	Non répondeurs (n=10)		Répondeurs (n=8)		p-value*
	n	(%)	n	(%)	
<b>Centre</b>					1,000
1	6	54,5	5	45,5	
2	4	57,1	3	42,9	
<b>Sexe</b>					0,367
Homme	5	45,5	6	54,5	
Femme	5	71,4	2	28,6	

	Non répondeurs (n=10)		Répondeurs (n=8)		p-value**
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	
<b>Age patient</b>	59,70	8,94	52,88	9	0,110
HDRS.S0	26,30	4,27	26,13	6,22	0,858
MADRS.S0	35,40	5,87	32,38	12,79	0,476
QIDS.S0	17,70	2,75	17,38	4,60	1,000

\* Test exact de Fisher

\*\* Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

Aucune différence de métabolisme cérébral concernant les 10 régions sélectionnées n'apparaît significative entre les patients répondeurs et les patients non répondeurs avant la cure de SMTr aiguë (TEP TDM n°1). En revanche, après la cure de SMTr aiguë le métabolisme cérébral du gyrus cingulaire et paracingulaire droit (GCPD) chez les patients répondeurs apparaît significativement plus élevé que celui des patients non répondeurs ( $p=0,007$ ).

**Tableau 8 : Comparaison du métabolisme cérébral des patients répondeurs et non répondeurs avant (TEP TDM n°1) et après (TEP TDM n°2) la cure de SMTr aigüe**

LFG : lobe frontal gauche ; LFD : lobe frontal droit ; LTG : lobe temporal gauche ; LTD : lobe temporal droit ; GCPG : gyrus cingulaire et paracingulaire gauche ; GCPD : gyrus cingulaire et paracingulaire droit ; GG : ganglions de la base gauche ; GD : ganglions de la base droite ; LTMG : lobe temporal mésial gauche ; LTMD : lobe temporal mésial droit

		Non répondeur (n=10)		Répondeur (n=8)		p-value*
		Moyenne	SD	Moyenne	SD	
Données à l'inclusion	SD_LFG	-2,5	1,0	-2,9	1,2	0,563
	SD_LFD	-1,6	1,0	-2,2	1,3	0,247
	SD_LTG	-2,0	1,4	-1,3	1,7	0,307
	SD_LTD	-1,1	1,5	-0,4	0,7	0,197
	SD_GCPG	0,0	1,3	-0,1	0,7	0,347
	SD_GCPD	-0,4	1,1	0,0	0,8	0,285
	SD_GG	0,6	2,4	0,0	1,0	0,247
	SD_GD	0,6	1,7	0,3	0,6	0,534
	SD_LTMG	1,2	1,3	1,3	0,9	0,688
	SD_LTMD	1,4	1,0	1,2	1,3	0,824
Données à la fin du suivi	SD_LFG 2	-2,7	1,8	-2,4	0,8	0,828
	SD_LFD 2	-1,9	1,8	-1,8	1,3	0,786
	SD_LTG 2	-1,7	1,7	-1,2	1,7	0,786
	SD_LTD 2	-0,7	1,4	-0,3	0,8	0,828
	SD_GCPG 2	-0,4	0,9	0,5	0,7	0,065
	SD_GCPD 2	-0,7	0,6	0,6	0,7	<b>0,007</b>
	SD_GG 2	0,3	2,2	-0,2	0,8	0,263
	SD_GD 2	0,8	1,4	0,2	0,5	0,704
	SD_LTMG 2	0,3	1,5	0,4	1,4	1,000
	SD_LTMD 2	0,6	1,2	0,5	0,9	0,913

\*Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

VII.4.2. Comparaison du métabolisme cérébral des patients déprimés pharmaco-résistants avec la base de données SCENIUM avant (TEP TDM n°1) et après (TEP TDM n°2) la cure de SMTr aigüe

**Tableau 9 : métabolisme cérébral de l'ensemble des patients déprimés pharmaco-résistants avant (TEP TDM n°1) et après (TEP TDM n°2) la cure de SMTr aigüe**

	Numéro du TEP	Moyenne	Ecart type	p-value*
Nombre d'écart type LFG	1	-2,69	1,12	0,955
	2	-2,59	1,46	
Nombre d'écart type LFD	1	-1,79	1,18	0,641
	2	-1,88	1,57	
Nombre d'écart type LTG	1	-1,83	1,54	0,233
	2	-1,49	1,67	
Nombre d'écart type LTD	1	-0,84	1,30	0,280
	2	-0,54	1,19	
Nombre d'écart type GCPG	1	0,08	1,07	0,378
	2	-0,05	0,93	
Nombre d'écart type GCPD	1	-0,11	0,94	0,453
	2	-0,23	0,89	
Nombre d'écart type GG	1	0,26	1,99	0,649
	2	0,13	1,80	
Nombre d'écart type GD	1	0,43	1,39	0,712
	2	0,54	1,16	
Nombre d'écart type LTMG	1	1,28	1,13	<b>0,008</b>
	2	0,29	1,41	
Nombre d'écart type LTMD	1	1,32	1,08	<b>0,024</b>
	2	0,58	1,08	

\* Test de Wilcoxon apparié

Avant traitement, on observe chez l'ensemble des patients présentant une dépression résistante :

- Un hypo métabolisme des lobes frontaux bilatéraux plus marqué à gauche qu'à droite (DS de -2,69 à gauche et de -1,79 à droite),
- Un hypo métabolisme du lobe temporal gauche (DS de -1,83).

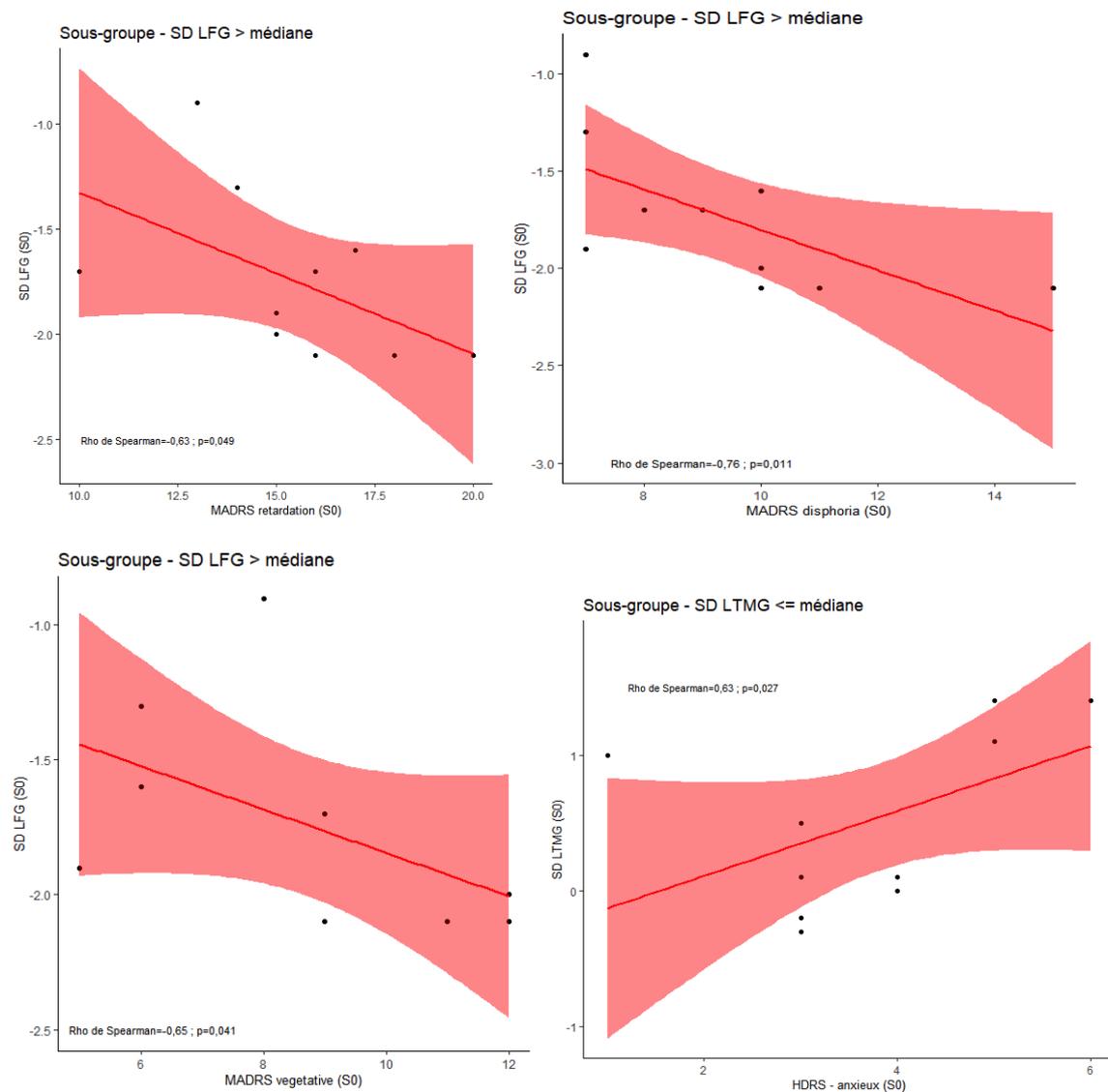
Après la cure de SMTr aigüe, on observe sur l'ensemble des patients déprimés résistants ayant réalisé le TEP TDM n°2, une diminution significative du métabolisme des lobes temporaux mésiaux gauche (DS=0,29 ; p=0,008) et droits (DS=0,58 ; p=0,024). En revanche la modification du métabolisme concernant les autres régions cérébrales n'apparaît pas significative.

Nous avons ensuite effectué une analyse en sous- groupe en utilisant les sous scores des échelles cliniques à savoir les items d'anxiété de l'échelle d'Hamilton (items 10 et 11) et 3 sous scores de l'échelle MADRS selon la méthode décrite par Suzuki et al (2005), afin d'identifier si les modifications métaboliques observées sur le TEP TDM n°1 étaient corrélées à certains symptômes plus spécifiquement. Nous avons effectué ce type d'analyse pour deux régions d'intérêt à savoir les lobes frontaux et les lobes temporaux mésiaux.

**Tableau 10 : Analyse en sous-groupe du métabolisme cérébral de l'ensemble des patients déprimés pharmaco résistants avant la cure du SMTr aigüe (TEP TDM n°1) en fonction des symptômes cliniques**

		SD LFG ≤ médiane	SD LFG > médiane	SD LFD ≤ médiane	SD LFD > médiane	SD LTMG ≤	SD LTMG >	SD LTMD ≤	SD LTMD >
		(=2,25)	(=2,25)	(=1,7)	(=1,7)	médiane(=1,4)	médiane(=1,4)	médiane(=1,2)	médiane(=1,2)
		SD_LFG	SD_LFG	SD_LFD	SD_LFD	SD_LTMG	SD_LTMG	SD_LTMD	SD_LTMD
HDRS.SO	Rho de Spearman	-0,04	-0,57	0,23	-0,28	0,08	0,14	0,10	0,39
	p-valeur	0,912	0,086	0,528	0,433	0,816	0,733	0,794	0,263
HDRS - anxieux SO	Rho de Spearman	0,58	-0,40	0,07	-0,10	<b>0,63</b>	0,30	0,08	-0,05
	p-valeur	0,079	0,249	0,838	0,793	<b>0,027</b>	0,475	0,822	0,892
MADRS.SO	Rho de Spearman	-0,20	<b>-0,74</b>	-0,20	-0,25	-0,12	0,56	-0,20	0,41
	p-valeur	0,582	<b>0,014</b>	0,577	0,478	0,706	0,146	0,577	0,243
MADRS dysphoria SO	Rho de Spearman	0,12	<b>-0,76</b>	-0,15	-0,51	-0,35	0,63	0,08	0,39
	p-valeur	0,748	<b>0,011</b>	0,678	0,135	0,272	0,097	0,835	0,262
MADRS retardation SO	Rho de Spearman	-0,36	<b>-0,63</b>	-0,18	0,09	0,00	0,60	-0,32	0,31
	p-valeur	0,311	<b>0,049</b>	0,621	0,800	0,991	0,115	0,367	0,378
MADRS végétative SO	Rho de Spearman	-0,32	<b>-0,65</b>	0,11	-0,60	0,19	0,18	-0,26	0,47
	p-valeur	0,371	<b>0,041</b>	0,755	0,067	0,559	0,667	0,474	0,167
QIDS.SO	Rho de Spearman	0,11	0,24	-0,34	0,38	0,11	0,35	0,07	0,34
	p-valeur	0,769	0,510	0,337	0,275	0,741	0,393	0,840	0,340

**Figure 18 : Corrélations entre métabolisme cérébral du LFG et du LTMG sur le TEP TDM n°1 et symptômes cliniques à S0**



Les résultats observés sont les suivants :

- L'hypermétabolisme du lobe temporal mésial gauche (LTMG) est significativement corrélé aux symptômes d'anxiété sur l'échelle HDRS (p=0,027),
- L'hypométabolisme du lobe frontal gauche (LFG) est significativement corrélé aux 3 sous scores de la MADRS à savoir le ralentissement (comportant les items lassitude, incapacité à ressentir, tristesse apparente, difficultés de concentration) p=0,049 ; les troubles de l'humeur (items pensées négatives, idées suicidaires, tristesse rapportée) p=0,011 ; et les symptômes végétatifs (items troubles du sommeil, modifications de l'appétit, tension interne) p=0,041.

### VII.4.3. Evaluation du caractère prédictif des paramètres métaboliques cérébraux du TEP TDM n°1 sur la réponse à la cure de SMTr aigüe

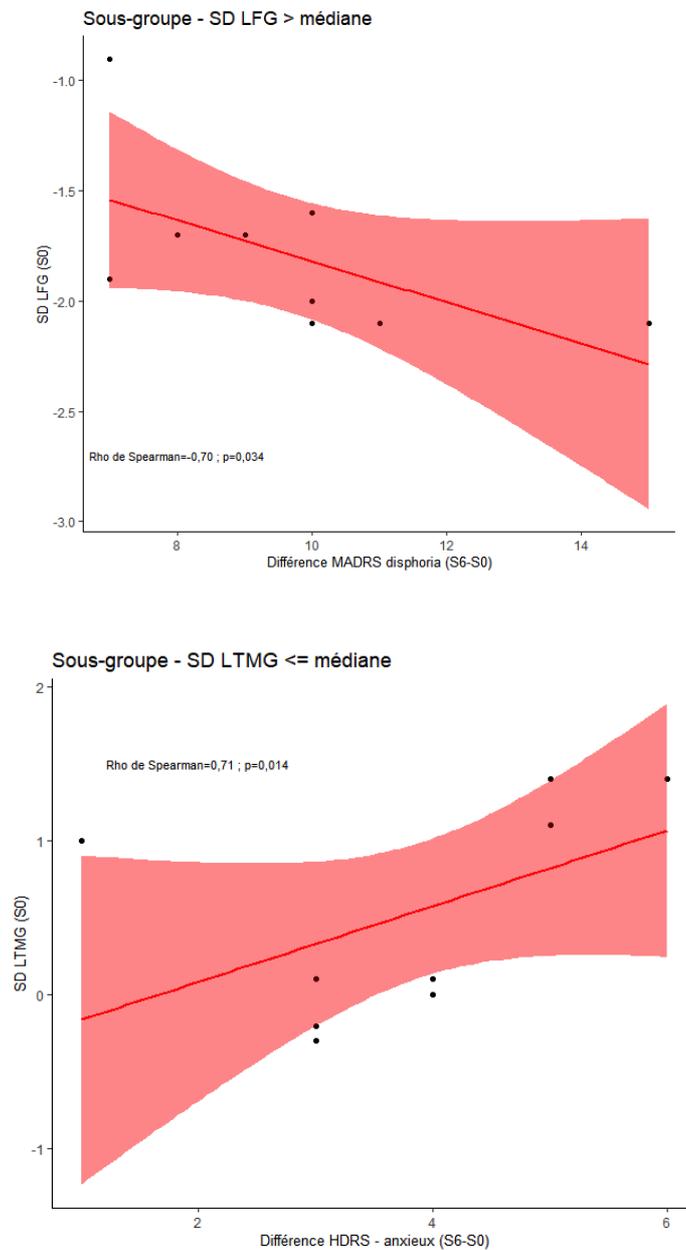
Aucun résultat concernant le caractère prédictif des paramètres métaboliques cérébraux du TEP TDM n°1 sur la réponse à la cure de SMTr aigüe n'apparaît significatif.

Nous avons donc choisi d'évaluer le caractère prédictif des modifications métaboliques avant traitement (TEP TDM n°1) en effectuant, comme précédemment, une analyse en sous-groupe, en utilisant les sous scores des échelles cliniques de dépression pour les mêmes régions d'intérêt (lobes frontaux et lobes temporaux mésiaux).

**Tableau 11 : Analyse en sous- groupe du caractère prédictif des modifications métaboliques cérébrales de l'ensemble des patients déprimés pharmaco résistants (TEP TDM n°1) sur les modifications cliniques après la cure de SMTr aigüe (S6)**

		Sous groupe SD LFG ≤ médiane (= -2,25)	Sous groupe SD LFG > médiane (= -2,25)	Sous groupe SD LFD ≤ médiane (= -1,7)	Sous groupe SD LFD > médiane (= -1,7)	Sous groupe SD LTMG ≤ médiane (= -1,4)	Sous groupe SD LTMG > médiane (= -1,4)	Sous groupe SD LTMD ≤ médiane (= -1,2)	Sous groupe SD LTMD > médiane (= -1,2)
		SD_LFG	SD_LFG	SD_LFD	SD_LFD	SD_LTMG	SD_LTMG	SD_LTMD	SD_LTMD
Différence HDRS	Rho de Spearman	-0,04	-0,57	0,22	-0,22	0,07	0,13	0,38	0,38
	p-valeur	0,913	0,108	0,563	0,565	0,838	0,788	0,316	0,316
Différence HDRS - anxieux	Rho de Spearman	0,50	-0,30	0,06	-0,05	<b>0,71</b>	0,34	0,35	0,14
	p-valeur	0,166	0,428	0,887	0,894	<b>0,014</b>	0,461	0,361	0,727
Différence MADRS	Rho de Spearman	-0,21	<b>-0,74</b>	-0,25	-0,14	-0,10	0,59	0,03	0,41
	p-valeur	0,587	<b>0,022</b>	0,513	0,727	0,775	0,159	0,932	0,276
Différence MADRS dysphoria	Rho de Spearman	0,16	<b>-0,70</b>	-0,18	-0,41	-0,34	0,62	0,27	0,47
	p-valeur	0,683	<b>0,034</b>	0,645	0,270	0,310	0,139	0,481	0,199
Différence MADRS retardation	Rho de Spearman	-0,36	-0,55	-0,22	0,14	0,04	0,58	-0,22	0,41
	p-valeur	0,342	0,122	0,567	0,728	0,903	0,171	0,581	0,275
Différence MADRS végétative	Rho de Spearman	-0,33	-0,64	0,07	-0,60	0,20	0,15	-0,09	0,47
	p-valeur	0,389	0,062	0,854	0,090	0,549	0,753	0,828	0,207
Différence QIDS	Rho de Spearman	0,10	0,18	-0,40	0,36	0,12	0,27	0,13	0,37
	p-valeur	0,810	0,641	0,287	0,345	0,734	0,554	0,748	0,322

**Figure 19 : corrélation entre métabolisme cérébral du LFG et du LTMG sur Le TEP TDM n°1 et modifications cliniques à S6**



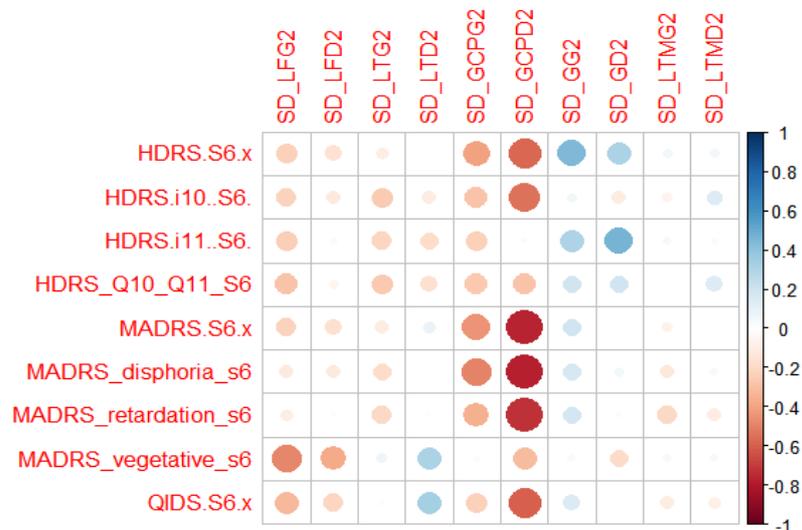
Nous observons les résultats suivants :

- Un hypo-métabolisme du lobe frontal gauche avant traitement est corrélé à une diminution du sentiment de tristesse après la cure de SMTr aigüe (p=0,034).
- Un hyper-métabolisme du lobe temporal mésial gauche avant traitement est corrélé à une diminution des symptômes d'anxiété après la cure de SMTr aigüe (p=0,014),

VII.4.4. Métabolisme cérébral de l'ensemble des patients déprimés pharmaco résistants après la cure de SMTr aigüe évalué sur le TEP TDM n°2

**Tableau 12 et figure 20 : Métabolisme cérébral de l'ensemble des patients ayant réalisé le TEP TDM n°2 en fonction des symptômes cliniques à S6**

		SD_LFG S6	SD_LFD S6	SD_LTG S6	SD_LTD S6	SD_GCPG S6	SD_GCPD S6	SD_GG S6	SD_GD S6	SD_LTMG S6	SD_LTMD S6
HDRS.S6	Rho de Spearman	-0,23	-0,15	-0,10	0,00	-0,41	<b>-0,58</b>	0,44	0,31	0,06	0,06
	p-valeur	0,383	0,571	0,725	0,991	0,115	<b>0,019</b>	0,088	0,238	0,832	0,836
HDRS - anxieux	Rho de Spearman	-0,28	-0,05	-0,27	-0,17	-0,27	-0,29	0,20	0,20	0,00	0,15
	p-valeur	0,291	0,845	0,318	0,537	0,316	0,282	0,460	0,463	0,995	0,585
MADRS.S6	Rho de Spearman	-0,22	-0,17	-0,10	0,09	-0,44	<b>-0,76</b>	0,20	0,00	-0,08	0,00
	p-valeur	0,405	0,531	0,700	0,745	0,087	<b>0,001</b>	0,461	0,996	0,773	0,989
MADRS dysphoria S6	Rho de Spearman	-0,12	-0,11	-0,19	-0,01	<b>-0,49</b>	<b>-0,78</b>	0,18	0,05	-0,12	0,04
	p-valeur	0,669	0,682	0,483	0,976	<b>0,052</b>	<b>0,000</b>	0,510	0,848	0,657	0,885
MADRS retardation S6	Rho de Spearman	-0,09	0,01	-0,21	-0,02	-0,35	<b>-0,73</b>	0,18	0,02	-0,21	-0,10
	p-valeur	0,738	0,957	0,440	0,942	0,184	<b>0,001</b>	0,495	0,937	0,442	0,699
MADRS vegetative S6	Rho de Spearman	-0,49	-0,38	0,07	0,31	-0,03	-0,32	-0,03	-0,20	0,04	0,04
	p-valeur	0,054	0,149	0,790	0,236	0,915	0,230	0,900	0,460	0,869	0,876
QIDS.S6	Rho de Spearman	-0,32	-0,22	0,01	0,33	-0,24	<b>-0,59</b>	0,15	0,01	-0,10	-0,08
	p-valeur	0,222	0,421	0,959	0,208	0,375	<b>0,015</b>	0,571	0,985	0,705	0,759



La présence d'un hypométabolisme du gyrus cingulaire et paracingulaire droit est significativement corrélé à la persistance des symptômes dépressifs objectivés par les 3 échelles d'hétéroévaluation (p=0,019 pour l'HDRS, p=0,001 pour la MADRS, p=0,015 pour la QIDS). Il existe une corrélation significative avec 2 sous scores de la MADRS à savoir la tristesse de l'humeur(p=0,00) et le ralentissement (P=0,001).

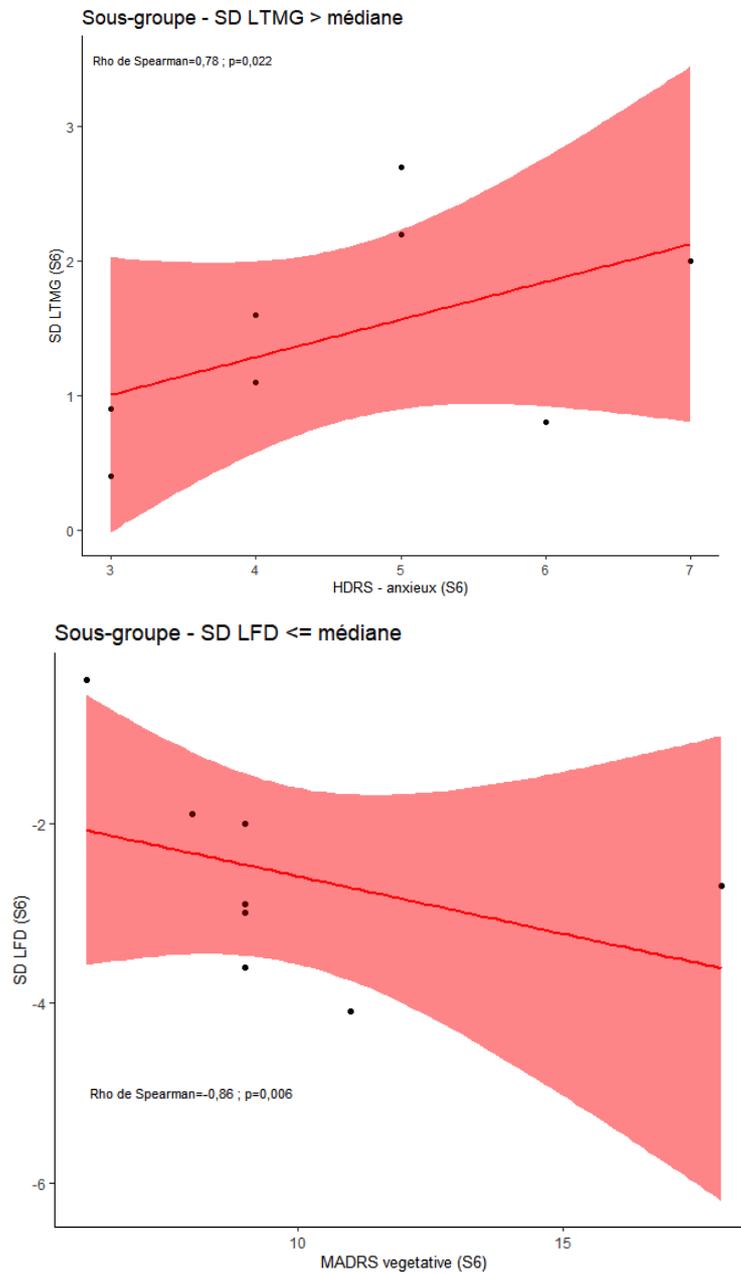
En revanche les résultats concernant les modifications métaboliques des autres régions cérébrales n'apparaissent pas corrélés aux symptômes cliniques de manière significative.

L'analyse en sous- groupe en fonction des sous scores cliniques de dépression a été effectuée pour le TEP TDM n°2 :

**Tableau 13 : Analyse en sous-groupe des modifications métaboliques cérébrales après traitement par la cure de SMTr aigüe (TEP TDM n°2) en fonction des symptômes cliniques à S6**

		Sous groupe SD LFG	Sous groupe SD LFG	Sous groupe SD LFD	Sous groupe SD LFD	Sous groupe SD	Sous groupe SD	Sous groupe SD	Sous groupe SD
		S6 ≤ médiane (=2,4)	S6 > médiane (=2,4)	S6 ≤ médiane (=1,95)	S6 > médiane (=1,95)	LTMG S6 ≤ médiane (=0,2)	LTMG S6 > médiane (=0,2)	LTMD S6 ≤ médiane (=0,55)	LTMD S6 > médiane (=0,55)
		SD_LFG S6	SD_LFG S6	SD_LFD S6	SD_LFD S6	SD_LTMG S6	SD_LTMG S6	SD_LTMD S6	SD_LTMD S6
HDRS S6	Rho de Spearman	0,10	0,27	-0,31	0,17	0,44	0,25	-0,16	0,08
	p-valeur	0,819	0,516	0,450	0,703	0,276	0,553	0,713	0,842
HDRS - anxieux S6	Rho de Spearman	0,38	0,30	-0,33	0,14	0,46	<b>0,78</b>	-0,24	0,25
	p-valeur	0,351	0,463	0,420	0,733	0,247	<b>0,022</b>	0,565	0,545
MADRS S6	Rho de Spearman	-0,13	0,02	-0,32	0,14	0,01	0,22	-0,16	0,26
	p-valeur	0,754	0,966	0,435	0,752	0,978	0,608	0,713	0,536
MADRS dysphoria S6	Rho de Spearman	-0,02	-0,04	0,06	0,33	-0,14	0,32	-0,02	0,32
	p-valeur	0,954	0,932	0,885	0,432	0,733	0,441	0,955	0,435
MADRS retardation S6	Rho de Spearman	-0,27	-0,06	-0,17	0,10	-0,33	0,04	-0,19	-0,10
	p-valeur	0,518	0,888	0,690	0,821	0,432	0,932	0,665	0,818
MADRS végétative S6	Rho de Spearman	-0,24	0,27	<b>-0,86</b>	-0,07	0,41	0,19	-0,57	0,33
	p-valeur	0,560	0,515	<b>0,006</b>	0,865	0,318	0,650	0,143	0,423
QIDS S6	Rho de Spearman	-0,26	0,12	-0,40	0,60	-0,06	0,09	0,10	-0,17
	p-valeur	0,536	0,786	0,333	0,117	0,887	0,839	0,821	0,690

**Figure 21 : corrélations entre métabolisme cérébral du LTMG et du LFD sur le TEP TDM n°2 et symptômes cliniques à S6**



Les résultats montrent après traitement par la cure de SMTr aigüe :

- Qu'un hypermétabolisme du lobe temporal mésial gauche est significativement corrélé à la persistance de symptômes anxieux ( $p=0,022$ ),
- Qu'un hypométabolisme du lobe frontal droit est significativement corrélé à la persistance de symptômes végétatifs ( $p=0,006$ ).

## **VIII. Discussion**

### **VIII.1. Discussion générale des résultats**

Le taux de patient répondeurs dans notre étude est de 44,4% soit un taux supérieur à celui retrouvé dans une méta-analyse comportant 8 études contre placebo qui est de 38% (Berlim *et al*, 2013). Chez les patients répondeurs, la réponse est intervenue majoritairement vers la cinquième semaine de traitement soit plus tardivement que dans l'étude menée par Feffer *et al* (2017), dans laquelle une absence ou une faible amélioration clinique après 10 séances de stimulation est un facteur prédictif de non-réponse au traitement. Notons cependant que la rémission clinique chez les deux patients concernés a eu lieu plus précocement, dès la troisième semaine de traitement.

Dans cette étude nous n'avons pas mis en évidence de différence de métabolisme cérébral dans les 10 régions sélectionnées entre les patients répondeurs et les patients non répondeurs avant la cure de SMTr aigüe. En revanche, le métabolisme du gyrus cingulaire et para cingulaire droit (GCPD) des patients répondeurs apparaît significativement plus élevé par rapport à celui des patients non répondeurs en fin de traitement ( $p=0,007$ ). Notons que les résultats concernant les différences de métabolisme entre les patients répondeurs et non répondeurs pour le gyrus cingulaire et para cingulaire gauche (GCPG) sont proches de la significativité ( $p=0,065$ ).

Plusieurs études ont souligné le rôle du gyrus cingulaire, et notamment le gyrus cingulaire antérieur chez les sujets déprimés. La partie ventrale du gyrus cingulaire antérieur serait impliquée dans la formation d'émotions alors que sa partie dorsale jouerait un rôle dans le processus de mémorisation via des connexions avec le noyau médio-dorsal du thalamus et les lobes temporaux (Bush G *et al*, 1999). En conséquence, une atteinte du gyrus cingulaire, plus spécifiquement de sa partie antérieure, peut contribuer à désorganiser les processus émotionnels régulés par le système limbique. Le cortex préfrontal subgénéral représente une sous-division du gyrus cingulaire antérieur, qui se situe en dessous du genou du corps calleux, dans la partie la plus médiane des deux hémisphères. Drevets *et al* ont décrit pour la première fois en 1998 un hypométabolisme bilatéral du cortex subgénéral lors d'une dépression majeure (Drevets *et al*, 1998). De même, Mayberg *et al* ont montré que la stimulation cérébrale profonde du cortex subgénéral pouvait réduire les symptômes chez les patients présentant une dépression résistante (Mayberg *et al*, 2005).

Nous avons vu également dans la première partie que le gyrus cingulaire représentait une région d'intérêt au vu de la variation des résultats de l'analyse du métabolisme ou de la perfusion de certaines parties (sous-génuale, pré-génuale) qu'il aurait été intéressant de distinguer dans cette étude.

L'analyse par symptôme renforce encore ces observations en mettant en évidence des corrélations significatives entre l'hypométabolisme du gyrus cingulaire et paracingulaire et la persistance après traitement de l'ensemble des symptômes dépressifs aux échelles cliniques d'hétéroévaluation.

Nous avons pu observer avant traitement par SMTr (TEP TDM n°1) un hypométabolisme des lobes frontaux plus prononcé à gauche, un hypométabolisme du lobe temporal gauche, et une légère augmentation du métabolisme des lobes temporaux mésiaux sur l'ensemble des patients inclus.

Cette observation est conforme aux données de la littérature dans laquelle on retrouve, comme nous l'avons détaillé dans la première partie, un hypométabolisme des régions supra corticales notamment à gauche, et un hypermétabolisme de plusieurs régions limbiques sous corticales chez les patients déprimés (Brody *et al*, 2001 ; Drevets, 2001, Li *et al*, 2010). En revanche nous n'avons pas observé d'hypermétabolisme des ganglions de la base comme décrit par Su et al en 2014.

Après la cure de SMTr aiguë (TEP TDM n°2) on constate une diminution du métabolisme des lobes temporaux mésiaux traduisant une rééquilibration de l'information descendante vers les structures limbiques. En revanche nous n'avons pas observé de modifications significatives du métabolisme concernant les autres régions cérébrales telles que nous aurions pu nous y attendre, notamment concernant les lobes frontaux, qui restent hypométaboliques en fin de traitement.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de paramètres métaboliques cérébraux prédictifs d'une réponse à la cure de SMTr aiguë.

En revanche, les analyses par sous scores des échelles de dépression ont montré qu'un hypermétabolisme du lobe temporal mésial gauche (LTMG) est corrélé significativement aux symptômes anxieux sur le TEP TDM n°1 et sur le TEP TDM n°2. Le lobe temporal mésial inclus les régions limbiques et paralimbiques et son hypermétabolisme pourrait donc traduire l'hyperactivation du noyau amygdalien lors d'anxiété. L'hypermétabolisme du lobe temporal

mésial avant traitement était également corrélé à une diminution de l'anxiété après la cure de SMTr aigüe.

Nous avons également mis en évidence qu'un hypométabolisme du lobe frontal gauche est corrélé à l'ensemble des symptômes de dépression évalués par les sous scores de la MADRS. Ce résultat confirme les observations faites dans les études citées précédemment à savoir la présence constante d'un hypométabolisme frontal et notamment du lobe frontal gauche chez les patients déprimés. L'hypométabolisme du lobe frontal gauche avant traitement était significativement corrélé à une diminution du sentiment de tristesse après la cure de SMTr aigüe.

## VIII.2. Limitations de l'étude

- **Taille de l'échantillon, difficultés de recrutement**

La taille de l'échantillon était de 20 patients. Un échantillon plus important aurait permis d'augmenter la puissance statistique de l'étude.

Le recrutement des patients a été une des difficultés rencontrées dans cette étude. Plusieurs éléments peuvent expliquer ceci : d'une part le rythme des séances, 5 par semaine pendant 6 semaines, a pu rendre l'adhésion au protocole compliqué. Nous pouvons également souligner le sevrage en antidépresseurs et la réduction des anxiolytiques, critères pouvant paraître difficilement surmontable par certains patients.

- **Absence de sujet contrôle, importance des effets placebo**

Nous pouvons également évoquer comme limite, le fait que l'étude soit en ouvert, sans groupe contrôle. Par conséquent, il peut exister un effet placebo, d'autant plus que les patients présentant un trouble dépressif résistant, après de nombreuses tentatives infructueuses d'antidépresseurs, peuvent investir toute nouvelle proposition thérapeutique et ainsi renforcer l'effet placebo.

- **Le choix des régions d'intérêt**

L'analyse globale de ces régions ne permet pas d'analyser le métabolisme au sein de certaines structures plus petites mises en évidence dans d'autres études. L'ajout de régions supplémentaires et une analyse plus précise, par voxel, aurait pu permettre la mise en évidence de potentiels marqueurs de réponse.

- **La définition d'un métabolisme pathologique dans le cadre de la dépression**

La notion d'hypo ou d'hyper métabolisme cérébral au TEP FDG par rapport à la base de données a été définie pour certaines pathologies comme par exemple dans les démences mais aucune valeur chiffrée n'existe dans le cas de la dépression. Nous avons considéré que l'écart était significatif au-delà de deux écart-types.

- **Durée d'évolution et sévérité de l'épisode**

L'hétérogénéité des différentes durées d'évolution et de la gravité des épisodes ont pu participer à la grande variabilité des résultats observés dans notre échantillon.

La réponse à la SMTr aurait tendance à être moins importante chez les patients avec une durée longue d'évolution de la maladie. En effet, comme nous l'avons précisé un peu plus haut, au-delà de 5 mois, l'effet antidépresseur serait diminué (Brakemeier *et al.*, 2007).

- **Suivi à Moyen/long terme**

L'absence de suivi à moyen/long terme pour tous les patients n'a pas permis d'évaluer les éventuels effets retardés de la SMTr, le taux de guérison, de rechute ou de récurrence des sujets traités.

- **Evaluation neuropsychologique**

Bien que la recherche d'antécédents neurodégénératifs a été prévue de façon systématique lors de la consultation d'inclusion (réalisation systématique du MMSE et de la B2C) et lors de la réalisation de l'IRM cérébrale pré- thérapeutique, le bilan neuropsychologique élargi prévu dans le protocole n'a pas pu être réalisé pour tous les patients. Aussi, intégrer des échelles cognitives comme critère de jugement secondaires aurait pu être intéressant pour tester l'efficacité de la SMTr sur les fonctions cognitives, atteintes dans la dépression (Mollon *et al.*, 2019 ; Morimoto *et al.*, 2015).

- **Age des patients**

La moyenne d'âge des patients était de 56 ans. Or, Une atténuation des effets de la SMTr à partir de l'âge de 45 ans a été décrite, en lien avec le degré d'atrophie corticale (Aguirre *et al.*, 2011).

- **Crise sanitaire liée au Covid 19**

Nous n'avons pas pu inclure une patiente éligible à l'étude, et nous n'avons pas pu réaliser le TEP TDM n°2 pour deux des patients inclus du fait de la suspension du protocole pendant la crise sanitaire.

## CONCLUSION

La SMTr, technique de stimulation non invasive, bien tolérée, a déjà démontré son efficacité dans le traitement de la dépression résistante bien que sa place dans l'algorithme décisionnel thérapeutique soit encore discutée.

Cependant, le taux de réponses étant variable selon les modalités de stimulation et les caractéristiques cliniques des sujets, il est intéressant de rechercher des marqueurs de réponse cliniques et neurobiologiques afin de proposer ce type de traitement à des profils de patients susceptibles d'y répondre favorablement.

Les résultats de cette étude menée sur 20 patients ayant bénéficié d'un protocole de SMTr à basse fréquence (1Hz) au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit, ont montré que l'imagerie par TEP TDM au 18FDG cérébrale offrait des perspectives intéressantes.

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différences de métabolisme cérébral avant traitement entre les patients répondeurs et les patients non répondeurs à la cure de SMTr aigüe. Plusieurs paramètres tels que la petite taille de l'échantillon, le fait que l'étude ait été menée en ouvert sans groupe contrôle, ou encore le choix de régions d'intérêt peu précises, impactent sur la puissance de l'étude.

En revanche, après la cure de SMTr aigüe nous avons pu constater un métabolisme de la région du gyrus cingulaire et paracingulaire droit (GCPD) significativement plus élevé chez les patients qui avaient répondu au traitement. Le métabolisme du gyrus cingulaire et paracingulaire gauche (GCPG) était également plus élevé chez les patients répondeurs, avec un résultat proche de la significativité. Par ailleurs nous avons pu mettre en évidence dans cette étude qu'une modification du métabolisme du GCPD était significativement corrélée à plusieurs symptômes observés dans la dépression, notamment la tristesse de l'humeur et le ralentissement.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de paramètres métaboliques prédictifs d'une réponse à la cure de SMTr aigüe. En revanche nous avons pu observer qu'un hyper métabolisme du lobe temporal médian était significativement corrélé à la présence de symptômes d'anxiété et que ces symptômes diminuaient après la cure de SMTr aigüe. Par ailleurs, un hypométabolisme des lobes frontaux et notamment du lobe frontal gauche était corrélé à l'ensemble des symptômes pouvant être observés chez les sujets déprimés. Cette dernière observation conforte l'importance de l'implication du lobe frontal dans la dépression, qui a déjà été mise en évidence dans plusieurs études.

Ces résultats sont intéressants et nécessitent des études complémentaires afin d'identifier des marqueurs métaboliques qui pourraient être prédictifs d'une réponse à une cure aigüe de SMTr basse fréquence.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aan Het Rot M., Mathew S. J., Charney D. S. « Neurobiological mechanisms in major depressive disorder ». *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 3 février 2009. 180 (3) : 305-313.
- Aguirre, I., Carretero, B., Ibarra, O., Kuhalainen, J., Martínez, J., Ferrer, A., Salva, J., Roca, M., Gili, M., Montoya, P., Garcia-Toro, M., Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J. Affect. Disord.* 2011. 130 : 466–469.
- 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.
- Ahmadizadeh MJ, Rezaei M. Unilateral right and bilateral dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment post-traumatic stress disorder: A randomized controlled study. *Brain Res Bull* 2018;140:334-40. .
- Anderson RJ, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression: Re-establishing connections. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* nov 2016;127(11):3394-405.
- Arns, M., Drinkenburg, W.H., Fitzgerald, P.B., Kenemans, J.L. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimulat.* 2012. 5, 569–576.
- Baeken C. Accelerated rTMS: A Potential Treatment to Alleviate Refractory Depression. *Front Psychol.* 2018;9:e2017.
- Baeken, C., De Raedt, R., Van Hove, C., Clerinx, P., De Mey, J., Bossuyt, A., HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET *brain imaging.* *CNS Spectr.* . 2009. 14, 439–448.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl.* 11 mai 1985;1(8437):1106-7.
- Baeken, C., Marinazzo, D., Wu, G.-R., Schuerbeek, P.V., Mey, J.D., Marchetti, I., Vanderhasselt, M.-A., Remue, J., Luypaert, R., Raedt, R.D.. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J. Biol. Psychiatry.* 2014. 15 : 286–297.
- Baxter L, Saxena S, Brody A, Ackermann R, Colgan M, Schwartz J, et al. Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms: evidence from functional brain imaging studies in the human and nonhuman primate. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1996;1:32–47
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1961.4:561-71.

Benadhira R, Bouaziz N, Sidhoumi D, Derouiche S, Januel D. « Stimulation cérébrale en psychiatrie : situation actuelle et perspectives ». *Inf. Psychiatr.* 1 novembre 2011. 87(9) 705-713.

Berlim, M.T., McGirr, A., Beaulieu, M.-M., Van den Eynde, F., Turecki, G., 2013a. Are neuroticism and extraversion associated with the antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? An exploratory 4-week trial. *Neurosci.* 2013 a . 534 : 306–310.

Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2017;90:102-9.

Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. 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* 2013b : 38:543-51.

Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices Auckl NZ.* 2013;6:17-35.

Bilge MT, Gosai AK, Widge AS. Deep Brain Stimulation in Psychiatry: Mechanisms, Models, and Next-Generation Therapies. *Psychiatr Clin North Am.* sept 2018;41(3):373-83.

Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, Brown PE, Downar J, Vila-Rodriguez F, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41:58-66.

Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1683-92.

Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, Gazzoli A, Bignoni S, Specchia C, Gennareli M. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci. Lett.* 2008. 437, 130–134.

Booij L, Szyf M, Carballedo A, Frey E-M, Morris D, Dymov S, et al. DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: a study in depressed patients and healthy controls. *PloS One.* 2015;10(3):e0119061.

Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord.* avr 2012;138(1-2):9-18

Brakemeier E.L, Luborzewski , Danker-Hoppe H , Kathann N , Babouj M « Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) ». *J. Psychiatr. Res.* août 2007. 41 (5) : 395-403.

Brakemeier, E.-L., Wilbertz, G., Rodax, S., Danker-Hopfe, H., Zinka, B., Zwanzger, P., Grossheinrich, N., Várkuti, B., Rupprecht, R., Bajbouj, M., Padberg, F., Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug-free patients. *J. Affect. Disord.*. 2008. 108 : 59–70.

Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;50(3):171-8.

Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, Januel D, Haffen E, Schott-Pethelaz AM, Brault C; STEP Group, Poulet E. 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* 2014;7:855-63.

Brunelin J., Poulet E., Boeve C., Zeroug-vial H., D'amato T., Saoud M. « Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans le traitement de la dépression : revue de la littérature ». *L'Encéphale*. avril 2007. 33(2) : 126-134

Brunelin J, Szekely D, Costes N, Mondino M, Bougerol T, Saoud M, Suaud-Chagny MF, Poulet E, Polosan M. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C]raclopride PET case study. *Schizophr Res*. 2011 Sep;131(1-3):264-5.

Brunoni, A.R., Boggio, P.S., Fregni, F., 2008. Can the “yin and yang” BDNF hypothesis be used to predict the effects of rTMS treatment in neuropsychiatry? *Med. Hypotheses*. 2008. 71, 279–282.

Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:143-52.

Bulteau S, Guirette C, Brunelin J, Poulet E, Trojak B, Ricjieri R, Szekely D, Bennabi D, Yrondi A, Rotharmel M, Bougerol T, Dall'igna G, Attal J, Benadhira R, Bouaziz N, Bubrovski M, Calvet B, Dolfus S, Foucher J, Galvao F, Gay A, Haesebaert F, Haffen E, Jalenques I, Januel D, Jardi R, Millet B, Nathou C, Nauczyciel C, Plaze M, Rachid F, Vanelle J-M, Sauvaget A. Troubles de l'humeur : quand recourir à la stimulation magnétique transcrânienne ? 48 (6): 625-646

Bush G., Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 1999. 45(12): p. 1542-52.

Byrne EM, Carrillo-Roa T, Henders AK, Bowdler L, McRae AF, Heath AC, et al. Monozygotic twins affected with major depressive disorder have greater variance in methylation than their unaffected co-twin. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e269

Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. mai 2012;52(4):365-75.

Carpenter, L.L., Yasmin, S., Price, L.H., A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. 2000. *Biol. Psychiatry* 51, 183–188.

Charpeaud T, Moliere F, Bubrowszy M, Haesebaert F, Allaïli N, Baton R, Nieto I, Richieri R, Saba G, Bellivier F, Bennabi D, Holtzmann J, Camus V, Courtet P, Courvoisier P, d'Amato T, Doumy O, Garnier M, Bougerol T, Lançon C, Haffen E, Leboyer M, Llorca P-M, Vaiva G, El Hage W, Aouaizerate B « Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs ». *Presse Médicale*. mars 2016. 45 (3) : 329-337.

Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H., Bhatia, K., Greenwood, R., Rothwell, J.C., A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J. Physiol.* 2008. : 586, 5717.

Chen, A.C., Oathes, D.J., Chang, C., Bradley, T., Zhou, Z.-W., Williams, L.M., Glover, G.H., Deisseroth, K., Etkin, A., Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. 110, 19944.

Cheng CM, Juan CH, Chen MH, Chang CF, Lu HJ, Su TP, Lee YC, Li CT. Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;66:35-40.

Chistyakov AV, Kreinin B, Marmor S, Kaplan B, Khatib A, Darawsheh N, Koren D, Zaaroor M, Klein E. Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study. *J Affect Disord* 2015;170:225-9.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1990;75(4):350-7.

Cohen, R.B., Brunoni, A.R., Boggio, P.S., Fregni, F., Clinical predictors associated with duration of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for remission in bipolar depression: a naturalistic study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2010 . 198 : 679–681.

Coppen A. The Biochemistry of Affective Disorders. *Br J Psychiatry.* nov 1967;113(504):1237-64.

Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 16 sept 2009;29(37):11451-60.

Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry.* 2018;23(1):133-42.

Dardenne A, Baeken C, Crunelle CL, Bervoets C, Matthys F, Herremans SC. Accelerated HF-rTMS in the elderly depressed: A feasibility study. *Brain Stimul* 2018;11:247-8.

Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*. janv 2003;160(1):64-75.

Dell'Osso B, Oldani L, Camuri G, Dobreá C, Cremaschi L, Benatti B, Arici C, Grancini B, Altamura AC. 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* 2015;30:271-6.

Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulat*. janv 2013;6(1):1-13.

Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Van Autreve S, Audenaert K, Van Heeringen K . Accelerated intermittent theta burst stimulation for suicide risk in therapy-resistant depressed patients: a randomized , sham controlled trial . *Front . Human neurosc*. 2016. 10:480

Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, Hyatt CJ, Hallion LS, Tolin DF, Goethe JW, Assaf M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016 :209:222-8.

Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, Milev R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:61-5.

Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Di Iorio R, de Waure C, Pasqualetti P, and Profice P. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol* 2011.,105: 2150–2156

Dillon DG, Bogdan R, Fagerness J, Holmes AJ, Perlis RH, Pizzagalli DA. Variation in TREK1 gene linked to depression-resistant phenotype is associated with potentiated neural responses to rewards in humans. *Hum Brain Mapp*. févr 2010;31(2):210-21

Drevets, W.C., Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007. 1121, 499–527.

Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. avr 2001;11(2):240-9.

Drevets, W.C., Ongur D, Price JL . Reduced glucose metabolism in the subgenual prefrontal cortex in unipolar depression. *Mol Psychiatry*, 1998. 3(3): p. 190-1.

Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*. mars 2002;71(3):431-47.

Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. sept 2008;213(1-2):93-118.

Drysdale, A.T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R.N., Zebley, B., Oathes, D.J., Etkin, A., Schatzberg, A.F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H.S., Gunning, F.M., Alexopoulos, G.S., Fox, M.D., Pascual-Leone, A., Voss, H.U., Casey, B.J., Dubin, M.J., Liston, C., Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. 2017.*Nat. Med.* 23, 28–38.

Dubin MJ, Liston C, Avissar MA, Ilieva I, Gunning FM. Network-Guided Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Curr Behav Neurosci Rep* 2017;4:70-77.

Dunlop, K., Peters, S.K., Giacobbe, P., Daskalakis, Z.J., Lam, R.W., Kennedy, S.H., Vila-Rodriguez, F., Blumberger, D.M., Downar, J., Cortico-cortical and cortico-striatal resting-state functional connectivity differentially predicts response to 10 Hz rTMS and intermittent TBS to the DLPFC. *Brain Stimulat.* 2017. 10, 464.

Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, Bakic J, Pourtois G, Dedoncker J, Vervaeke M, Van Autreve S, Lemmens GM, Baeken C. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord* 2016;200:6-14.

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.

Eker C., Gonul A. S. « Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research ». *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry.* février 2010. 11(1) :19-35.

Fallucca E, MacMaster FP, Haddad J, Easter P, Dick R, May G, et al. Distinguishing between major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder in children by measuring regional cortical thickness. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2011;68(5):527-33

Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., Markopoulou, K., Masterson, B., Poon, L., Cleare, A.J., 2009a. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J. Clin. Psychiatry* 70, 177–184.

Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience.* 29 août 2013;246:199-229.

Feng G, Kang C, Yuan J, Zhang Y, Wei Y, Xu L, et al. Neuroendocrine abnormalities associated with untreated first episode patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology.* sept 2019;107:119-23.

Ferreri AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. The epidemiological modeling of major depressive disorder: application for the Global burden of disease study 2010. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69637

Ferrari, M., Lavergne, F., Berlin, I., Payan, C., Puech, A.J., Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001.103, 66–72.

Flinger S., Zaromb F. « Benjamin Franklin and shock-induced amnesia ». *Am. Psychol.* avril 2006. 61 (3) 240-248.

Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A.U., Daskalakis, Z.J., de Castella, A., Bradshaw, J.L., Kulkarni, J., . Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *J. Affect. Disord.* 2004. 82, 71–76.

Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1565-72.

Fitzgerald PB, Hoy KE, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:52-8.

Fitzgerald P. B., Hoy KE., Mcqueens S., Maller J. J., Herring S., Segrave R., Bailey M., Been G., Kulkarni J., DaskalakisZ. J. « A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression ». *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* avril 2009. 34 (5) 1255-1262.

Fitzgerald, P.B., Maller, J.J., Hoy, K.E., Thomson, R., Daskalakis, Z.J., . Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulat.* 2009. 2: 234–237.

Fitzgerald PB, Segrave RA. Deep brain stimulation in mental health: Review of evidence for clinical efficacy. *Aust N Z J Psychiatry.* nov 2015;49(11):979-93.

Fountoulakis K, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, et al. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 1 févr 2006;7:131-7.

Frank E., Eichhammer P Burger J., Zowe M., Landgrebe , M., Hajak G., Langguth B. « Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis ». *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* juin 2011. 261 (4) :261-266.

Fumal A, Schoenen J, Maertens de Noordhout A, Pichot W . Therapeutic potential of repetitive transcranial magnetic stimulation in brain ». *Rev. Médicale Liège.* 2008. 63 (5) 330–337.

Furtado, C.P., Hoy, K.E., Maller, J.J., Savage, G., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., 2013. An Investigation of Medial Temporal Lobe Changes and Cognition Following Antidepressant Response: A Prospective rTMS Study. *Brain Stimulat.* 2013. 6, 346–354.

Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012;72:595-603.

Fregni, F., Marcolin, M.A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D.O., Rosa, M., Rigonatti, S.P., Camprodon, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A., Pascual-

Leone, A., 2006. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006. 9, 641–654.

Galletly C, Gill S, Clarke P, Burton C, Fitzgerald PB “a randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments?” *Psychol Med* mai 2012;42 (5) 981-988

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* 2010;67:507-16.

George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimulat* 2014;7(3):421–31.

George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(4):373-82.

Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L., 2003. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am. J. Psychiatry* 160, 835–845.

Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen « Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18 mai 2011. 31 (20) 7521-7526.

Goya-Maldonado, R., Brodmann, K., Keil, M., Trost, S., Dechent, P., Gruber, O. Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Hum. Brain Mapp.* 2016. 37: 808–818.

Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z, George MS. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT* 2011;27:18-25.

Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz A- M, Brunelin J, Poulet E. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression.. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(1):74–8.

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* déc 1967;6(4):278-96.

Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry.* juill 2012;169(7):693-703.

Hernández-Ribas, R., Deus, J., Pujol, J., Segalàs, C., Vallejo, J., Menchón, J.M., Cardoner, N., Soriano- Mas, C., Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Brain Stimulat.* 2013. 6 : 54–61.

- Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* févr 2014;28(2):133-41.
- Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zündorf G, Triemer A, Lüdecke S, Winiecki P, Koch R, Füchtner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Sep;110(3):184-94.
- Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? *Presse Médicale.* 1 mars 2016;45(3):323-8.
- Holzer M, Padberg F. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series, *Brain stimul* 2010. Jul;3(3):181-3.
- Horstmann, S., Lucae, S., Menke, A., Hennings, J.M., Ising, M., Roeske, D., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B., 2010. Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 Show Interactive Effects in Predicting Remission to Antidepressant Treatment. *Neuropsychopharmacology* 35, 727.
- Hsieh T-H, Dhamne SC, Chen J-JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, et al. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2012;123(7):1471-3.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6.
- Huang, C.-C., Wei, I.-H., Chou, Y.-H., Su, T.-P., 2008. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2008. 33, 821–831.
- Iseger TA, Padberg F, Kenemans JL, Gevirtz R, Arns M. Neuro-Cardiac-Guided TMS (NCG-TMS): Probing DLPFC-sgACC-vagus nerve connectivity using heart rate - First results. *Brain Stimul* 2017;10:1006-8.
- Jakubovski, E., Varigonda, A.L., Freemantle, N., Taylor, M.J., Bloch, M.H., 2016. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am. J. Psychiatry* 173, 174–183.
- Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electro-convulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuro-psychopharmacology* 2013;38(12):2467e74.
- Jiang J, Wang J, Li C. Potential Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Electroconvulsive Therapy. *Neurosci Bull.* 28 déc 2016;33(3):339-47.
- John Rush A, Giles DE, Schlessler MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. The inventory for depressive symptomatology (IDS): Preliminary findings. *Psychiatry Res.* 1 mai 1986;18(1):65-87

Kang JI, Lee H, Jhung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, Kim SI, Namkoong K, Lee E. Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Randomized Sham-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e1137-43.

Karpova NN. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology*. janv 2014;76 Pt C:709-18.

Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018;43(11):2231-8.

Kedzior KK, Reitz SK. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression- reanalysis of data from meta-analyses up to 2010. *BMC Psychol* 2015 : 2(1):39.

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.

Feffer K Lee HH, Mansouri F, Giacobbe P, Rodriguez F, Kennedy S, Daskalakis Z, Blumberger D Downar J . Early symptom improvement at 10 sessions as a predictor of rTMS treatment outcome in major depression *Brain stimul*. Feb 2018;11(1):181-189.

Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. mars 2011;65(2):175-82.

Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):732-42.

Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, Wetter TC, Poepl TB, Rupprecht R, et al. The ACDC Pilot Trial: Targeting the Anterior Cingulate by Double Cone Coil rTMS for the Treatment of Depression. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation*. 1 mars 2015;8(2):240-6.

Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. nov 1958;115(5):459-64.

Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. oct 2014;16(10):483.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.

Lefaucheur J-P , André Aleman, Chris Baeken David H. Benninger Jérôme Brunelin Vincenzo Di Lazzaro Saša R. Filipović Christian Grefkes Alkomiet Hasan Friedhelm C. Hummel Satu K. Jääskeläinen, Berthold Langguth, Letizia Leocani, Alain Londero, Raffaele Nardone Jean-Paul Nguyen, Thomas Nyffeler, Albino J Oliveira-Maia Antonio Oliviero Frank Padberg Ulrich Palm Emmanuel Poulet Angelo Quartarone Fady Rachid Irena Rektorová Simone Rossi Hanna Sahlsten, Martin Schecklmann David Szekely , Ulf Ziemann· Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) J.-P. Lefaucheur et al. *Clinical Neurophysiology* 2020 .131 :474–528477

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, Cretin B , Leroy A-M, Radtchenko A, Saba G, Thai Van H , Litré C-F, vercueil L, Bouhassira D, Ayache S -S, Farhat W-H, Zouari H-G, Mylius V, Nocolier M, Garcia Larreal L« 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), : 221-295.

Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav.* mai 2012;2(3):283-344.

Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* févr 2018;30(1):1-16.

Leuchter AF, Cook IA, Feifel D, Goethe JW, Husain M, Carpenter LL, Thase ME, Krystal AD, Philip NS, Bhati MT, Burke WJ, Howland RH, Sheline YI, Aaronson ST, Iosifescu DV, O'Reardon JP, Gilmer WS, Jain R, Burgoyne KS, Phillips B, Manberg PJ, Massaro J, Hunter AM, Lisanby SH, George MS. Efficacy and Safety of Low-field Synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for Treatment of Major Depression. *Brain Stimul* 2015;8:787-94.

Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, Tu PC, Bai YM, Tsai SJ, Lee YC, Su TP. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain stimul*2014;137:2088-98.

Li CT, Chen MH, Juan CH, Liu RS, Lin WC, Bai YM, Su TP. Effects of prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: A randomized sham-controlled neuroimaging study. *Brain Stimul* 2018;11:1054-62.

Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:305.

Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* 2014;14:342.

Lisanby, S.H., Husain, M.M., Rosenquist, P.B., Maixner, D., Gutierrez, R., Krystal, A., Gilmer, W., Marangell, L.B., Aaronson, S., Daskalakis, Z.J., Canterbury, R., Richelson, E., Sackeim, H.A., George, M.S., 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. *Neuropsychopharmacology* 2009. 34, 522–534.

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.

Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. 2017. 12(6)

Luber BM, Davis S, Bernhardt E, Neacsiu A, Kwapil L, Lisanby SH, Strauman TJ. Reprint of "Using neuroimaging to individualize TMS treatment for depression: Toward a new paradigm for imaging-guided intervention". *Neuroimage* 2017;151:65-71.

Malaguti, A., Rossini, D., Lucca, A., Magri, L., Lorenzi, C., Pirovano, A., Colombo, C., Smeraldi, E., Zanardi, R., Role of COMT, 5-HT(1A), and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Depress. Anxiety*. 2011. 28 : 568– 573.

Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord* 2013;144:153-9.

Martinot, M.-L.P., Martinot, J.-L., Ringuenet, D., Galinowski, A., Gallarda, T., Bellivier, F., Lefaucheur, J.-P., Lemaitre, H., Artiges, E., Baseline Brain Metabolism in Resistant Depression and Response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2011. 36, 2710.

Mayberg, H.S., Modulating dysfunctional limbic–cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. *British Medical Journal* 2003. Bulletin 65, 193–207.

Mayberg, H.S., Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005. 45(5): p. 651-60.

McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry* 2018. 79(1).

McGirr, A., Van den Eynde, F., Chachamovich, E., Fleck, M.P.A., Berlim, M.T., 2014. Personality dimensions and deep repetitive transcranial magnetic stimulation (DTMS) for treatment-resistant depression: a pilot trial on five-factor prediction of antidepressant response. *Neurosci. Lett.* 2014. : 563, 144–148.

McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet.* mai 2006;78(5):804-14.

Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004 ; 78 : 253-7.

Micoulaud -Franchi J.-A., Quiles C., Vion Dury J. « Éléments pour une histoire de l'électricité et du cerveau en psychiatrie. Applications thérapeutiques de la stimulation externe et de l'enregistrement électrique en psychiatrie (Partie II) ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* juin 2013. 171 (5) 323-328.

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila- Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation *Treatments. Can J Psychiatry* 2016;61:561-75.

Mollon J, Mathias SR, Knowles EEM, Rodrigue A, Koenis MMG, Pearlson GD, et al. Cognitive impairment from early to middle adulthood in patients with affective and nonaffective psychotic disorders. *Psychol Med.* 4 janv 2019;1-10.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* avr 1979;134:382-9.

Moriam S, Sobhani ME. Epigenetic effect of chronic stress on dopamine signaling and depression. *Genet Epigenetics.* 2013;5:11-6.

Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, Alexopoulos GS. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2015;1345:36-46.

Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res.* 20 août 2002;115(1-2):1-14.

Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2015;56:330-44.

Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci.* 2012;21(4):366-92.

Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, Farhat WH, Zouari HG, Belke M, Brugières P, Wehrmann E, Krakow K, Timmesfeld N, Schmidt S, Oertel WH, Knake S, Lefaucheur JP. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage* 2013;78:224-32.

Nahas Z, Li X, Kozel F, Mirzki D, Memon M, Miller K, Yamanaka K, Anderson B, Chae J-H, Bohning DE, Mintzer J, George MS « Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study ». *Depress. Anxiety.* 2004. Vol. 19, n°4, p. 249-256.

Narushima, K., McCormick, L.M., Yamada, T., Thatcher, R.W., Robinson, R.G., . Subgenual cingulate theta activity predicts treatment response of repetitive transcranial magnetic stimulation in participants with vascular depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2010. 22 : 75–84.

Newhouse P, Albert K. Estrogen, Stress, and Depression: A Neurocognitive Model. *JAMA Psychiatry*. juill 2015;72(7):727-9.

Nikolin S, D'Souza O, Vulovic V, Alonzo A, Chand N, Dong V, Martin D, Loo C. Comparison of Site Localization Techniques for Brain Stimulation. *J ECT* 2018; in press.

Numata S, Ishii K, Tajima A, Iga J, Kinoshita M, Watanabe S, et al. Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using multiplex DNA methylation profiles: discovery and validation. *Epigenetics*. 2015;10(2):135-41.

Oliveira-Maia, A.J., Press, D., Pascual-Leone, A., n.d. Modulation of motor cortex excitability predicts antidepressant response to prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulat*. 2017. :3-13

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* 2007;62:1208-16.

Padberg F., George M. S. « Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression ». *Exp. Neurol*. septembre 2009.219, (1,) : 2-13.

Paillère-martinot M.-L., Galinowski A., Ringuenet D., Gallarda T., Lefaucheur J.-P., Bellivier F., Picq C., Bruguière P., Mangin, J.-F., Rivièrè D., Willer J.-C., Falissard B., Leboyer M., Olié J.-P., Artiges E., Martinot J.-L. « Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study ». *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP*. février 2010. 13, (1), : 45-59.

Pallanti, S., Grassi G, Antonini S, Quercioli L, Salvadori E, Hollander E , rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *J. Affect. Disord*. 2014. 157 : 66–71.

Papadimitriou G. The « Biopsychosocial Model »: 40 years of application in Psychiatry. *Biol Psychiatry*. juin 2017;28(2):107-10.

Papakostas, G.I., Fava, M., Thase, M.E., 2008. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. 2007. *Biol. Psychiatry* 63, 699–704.

Parazzini M, Fiocchi S, Chiaramello E, Roth Y, Zangen A, Ravazzani P. Electric field estimation of deep transcranial magnetic stimulation clinically used for the treatment of neuropsychiatric disorders in anatomical head models. *medengphy*.2017. May;43:30-38.

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann E.M, Hallet M. « Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex ». *Brain J. Neurol*. août 1994. 117 ( 4), : 847-858.

Paus T, Barrett J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci*. juill 2004;29(4):268-79.

Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol.* oct 2001;86(4):1983-90.

Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wiercki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulat.* 2016;9(3):336-46.

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* 2016;9(2):251-7.

Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, Fallgatter A. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014;156:219-23.

Pommier B, Vassal F, Boutet C, Jeannin S, Peyron R, Faillenot I. Easy methods to make the neuronavigated targeting of DLPFC accurate and routinely accessible for rTMS. *Neurophysiol Clin* 2017;47:35-46.

Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2012;22(4):239-58.

Pradhan B, Parikh T, Makani R, Sahoo M. Ketamine, transcranial magnetic stimulation, and depression specific yoga and mindfulness based cognitive therapy in management of treatment resistant depression: review and some data on efficacy. *Depress Res Treat* 2015;2015:842817.

Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: A randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : 146-50.

Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, Rupprecht R, Landgrebe M, Langguth B. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:57-65.

Rachid F. Accelerated transcranial magnetic stimulation for the treatment of Patients with depression: A review. *Asian J Psychiatr* 2019;40:71-5.

Ren J., LIH., Palaniyappan L., Liu H., Wang J., LIC., Rossini P. M. « Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis ». *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 3 juin 2014. 51, : 181-189.

Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington HE, Xiao G, Kumar A, et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron.* 8 nov 2007;56(3):517-29.

Richieri R, Boyer L, Faget-Agius C, Farisse J, Mundler O, Lançon C, et al. Determinants of brain SPECT perfusion and connectivity in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res.* 28 févr 2015;231(2):134-40.

Richieri, R., Boyer, L., Farisse, J., Colavolpe, C., Mundler, O., Lancon, C., Guedj, E., Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011. 38 : . 1715–1722.

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.* 3 déc 2012;39(2):364-70.

Richieri R, Guedj E, Fiat P, Jouvenoz D, Lançon C, Boyer L, Verger A, Changes in dorsolateral prefrontal connectivity after rTMS in treatment-resistant depression: a brain perfusion SPECT study *Eur J Nucl Med Mol Imaging* . 2017

Richieri, R., Guedj, E., Michel, P., Loundou, A., Auquier, P., Lançon, C., Boyer, L. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: A propensity-adjusted analysis. *J. Affect. Disord.* 2013. 151 :129–135.

Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res.* sept 2004;50(1):1-11.

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

Roumen V. Milev, MD, PhD, Peter Giacobbe, MD, MSc, Sidney H. Kennedy, MD Daniel M. Blumberger, MD, MSc, Zafiris J. Daskalakis, MD, PhD, Jonathan Downar, MD, PhD, Mandana Modirrousta, MD, PhD Simon Patry, MD Fidel Vila-Rodriguez, MD, MSc Raymond W. Lam, MD, Glenda M. MacQueen, MD, PhD, Sagar V. Parikh, MD, Arun V. Ravindran, MB, PhD, and the CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments . *The Canadian Journal of Psychiatry* 2016, 61(9) : 561-575

Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* mars 2012;137(1-3):35-45.

Ruiyang Ge, Jonathan Downar, Daniel M Blumberger, zafiris J. Daskalakis, Raymond W, Lam, Fidel Vila-Rodriguez. Structural network integrity of the central executive network is associated with the therapeutic effect of rTMS in treatment resistant depression . *Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatrie* , 2019 ; 92 : 217-225

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* 2005;57 (2):162–6.

Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16- Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS- C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2003;54(5):573-83

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M., 2006a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1905–1917.

Saba G, Rocamora JF, kalalou K , Benadhira R, Plaze M, Lipski H, januel D. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. 2004. *Psychiatry research* 128 (2): 199-202

Salomons, T.V., Dunlop, K., Kennedy, S.H., Flint, A., Geraci, J., Giacobbe, P., Downar, J., . Resting- State Cortico-Thalamic-Striatal Connectivity Predicts Response to Dorsomedial Prefrontal rTMS in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014. 39, 488.

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509-22

Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):900-9.

Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazide derivatives of isonicotinic acid. *J Am Med Assoc*. 8 nov 1952;150(10):973-80

Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12:119-28.

Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. mars 2007;12(3):247-57.

Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray Matter Differences Between Healthy and Depressed Adolescents: A Voxel-Based Morphometry Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. juin 2012;22(3):190-7.

Siddiqi, S.H., Chockalingam, R., Cloninger, C.R., Lenze, E.J., Cristancho, P., Use of the Temperament and Character Inventory to Predict Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression. *J. Psychiatr. Pract* 2016. 22 : 193–202.

Silberman EK, Weingartner H. Hemispheric lateralization of functions related to emotion.. *Brain Cogn*. juill 1986;5(3):322-53.

Silverstein WK, Noda Y, Barr MS, Vila-Rodriguez F, Rajji TK, Fitzgerald PB, et al. Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic in depression : a systematic review. *Depress Anxiety*. 2015 : 32(12) : 871-91

Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2000;48(12):1133-41.

Stahl D. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Edn. Cambridge, MA: Cambridge University Press. [Internet]. 2013 [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://stahlonline.cambridge.org/>

Su L, Cai Y, Xu Y, Dutt A, Shi S, Bramon E. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry* [Internet]. 19 nov 2014 [cité 3 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240898>

Suzuki A, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T, Otani K. A three-factor model of the MADRS in major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 21:95–97, 2005.

Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(4):426-35.

Thase M. E. « Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies ». *J. Clin. Psychiatry*. mai 2011. 72(5) p18

Thase, M.E., Rush, A.J., When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders 1997. *J. Clin. Psychiatry* 58 Suppl 13, 23–29.

Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, Politis A, Soldatos CR, Psarros C. Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial. *J ECT* 2017;33:190-7.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR\*D Study Team, Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am.J. Psychiatry* 2006. 163, 28–40.

Van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, Ruhe HG, Peeters F. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. févr 2019;49(3):366-79.

Van der Vinne N, Vollebregt MA, Van Putten M, Arns M . Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression : Fact or fiction ? A meta analysis . *Neuroimage Clin*. 2017 .. 16 : 79-87

Wainwright sr, Galea lA. The neural plasticity theory of depression : assessing the roles of adult neurogenesis and PSA-NCAM within the hippocampus. *Neural Plast*, 2013

Wang NH, Wang XX, Zhang RG, Wang Y, Cal M, Zhang YH, Sun RZ, Guo L, Qiao YT, Liu JC, He H, Wang ZH, Wan YC, Tan QR, Zhang JZ. Clusteres repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/ recurrence : a randomized controlled trial. 2017. 7 :1292

Wang YM, Li N, Yang L-L, Song M, Shi L, Chen W-H, et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimula tion combined with paroxetine for the treat- ment of patients with first-episode major depressive disorder.. *Psychiatry Res* 2017;254:18–23.

Warnell rl, ElAhi N. Introduction of vagus nerve stimulation into a maintenance electroconvulsive therapy regimen : a case study and cost analysis. *J ECT*, 2007, 23 : 114-119.

Wingenfeld K, Wolf OT. Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder - 2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2015;51:282-95.

Yamamura T, Okamoto Y, Okada G, Takaishi Y, Takamura M, Mantani A, et al. Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression: a resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations. *Transl Psychiatry*. mars 2016;6(3):754.

Yang C, Wardenaar KJ, Bosker FJ, Li J, Schoevers RA. Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 1 oct 2019;257:640-9.

Zhang K, Zhu Y, Zhu Y, Wu S, Liu H, Zhang W, et al. Molecular, Functional, and Structural Imaging of Major Depressive Disorder. *Neurosci Bull*. 3 mai 2016;32(3):273-85.

Zhao Y-J, Du M-Y, Huang X-Q, Lui S, Chen Z-Q, Liu J, et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta- analysis. *Psychol Med*. oct 2014;44(14):2927-37.

Zwanzger P, Baghai TC, Padberg F, Ella R, Minov C, Mikhael P, et al. The combined dexamethasone-CRH test before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1 avr 2003;28(3):376-85.

#### OUVRAGES:

Goudemand. Les états dépressifs. [s.l.] : Lavoisier, 2010. 605 p.ISBN : 978-2-257- 22553-5.

## SITES INTERNET :

Depression in adults: treatment and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave07>

DSM-5 [Internet]. [cité 12 mai 2018]. Disponible sur <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

# Annexes

## Annexe 1 : Echelle HDRS-17

### 1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

0 Absent

1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).

4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

### 2) Sentiments de culpabilité

0 Absent.

1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.

3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

### 3) Suicide

0 Absent

1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3 Idées ou gestes de suicide.

4 Tentatives de suicide.

### 4) Insomnie du début de nuit

0 Absent.

1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.

2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

### 5) Insomnie du milieu de nuit

0 Pas de difficulté.

1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.

2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

0 Pas de difficulté.

1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à activités professionnelles ou de détente.

2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.

3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.

4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration baisse de l'activité motrice)

0 Langage et pensées normaux.

1 Léger ralentissement à l'entretien.

2 Ralentissement manifeste à l'entretien.

3 Entretien difficile.

4 Stupeur.

9) Agitation

0 Aucune

1 Crispations, secousses musculaires.

2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

0 Aucun trouble.

1 Tension subjective et irritabilité.

2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

0 Absente.

1 Discrète.

2 Moyenne.

3 Grave.

4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

0 Aucun.

1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.

2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

0 Aucun

1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.

2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

0 Absents.

1 Légers.

2 Graves.

15) Hypochondrie

0 Absente

1 Attention concentrée sur son propre corps.

2 Préoccupations sur sa santé.

3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.

4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

0 Pas de perte de poids.

1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.

2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.

1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.

2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.

2 Nie qu'il est malade

## **Annexe 2 : MADRS**

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

0 =Pas de tristesse.

2 =A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.

4 =Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.

6 =A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

0 =Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.

2 =Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.

4 =Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.

6 =Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.

2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

#### 4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

0 = Dort comme d'habitude.

2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.

4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.

6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

#### 5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

0 = Appétit normal ou augmenté.

2 = Appétit légèrement réduit.

4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.

6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

#### 6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant.

Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

0 = Pas de difficultés à se concentrer.

2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.

4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.

6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

#### 7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.

2 = Difficultés à commencer des activités.

4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.

6 =Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

#### 8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 =Intérêt normal pour son environnement et les gens.

2 =Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.

4 =Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.

6 =Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

#### 9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

0 =Pas de pensées pessimistes.

2 =Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.

4 =Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.

6 =Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable .Auto-accusations absurdes et inébranlables.

#### 10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide.

0 =Aime la vie ou la prend comme elle vient.

2 =Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.

4 =Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide est considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.

6 =Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

## Annexe 3 : QIDS-SR

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)
<p style="text-align: center;"><b>THIS SECTION FOR USE BY STUDY PERSONNEL ONLY.</b></p> <p>Questionnaire completed on visit date <input type="checkbox"/> or specify date completed: _____ CC-MM-YYYY</p>
<p style="text-align: center;"><b>Only the patient (subject) should enter information onto this questionnaire.</b></p>
<p><b>POUR CHAQUE SUJET, VEUILLEZ COCHER LA RÉPONSE QUI VOUS DÉCRIT LE MIEUX DEPUIS LES 7 DERNIERS JOURS.</b></p> <p><b>1. S'endormir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/>0 Il ne me faut jamais plus de 30 minutes pour m'endormir.</li><li><input type="checkbox"/>1 Moins de la moitié du temps (3 jours ou moins, depuis les 7 derniers jours), il me faut au moins 30 minutes pour m'endormir.</li><li><input type="checkbox"/>2 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours), il me faut au moins 30 minutes pour m'endormir.</li><li><input type="checkbox"/>3 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours), il me faut plus de 60 minutes pour m'endormir.</li></ul> <p><b>2. Sommeil durant la nuit :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/>0 Je ne me réveille pas durant la nuit.</li><li><input type="checkbox"/>1 J'ai un sommeil agité et léger avec quelques brefs réveils chaque nuit.</li><li><input type="checkbox"/>2 Je me réveille au moins une fois par nuit, mais je me rendors facilement.</li><li><input type="checkbox"/>3 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus depuis les 7 derniers jours), je me réveille plus d'une fois par nuit et reste réveillé(e) pendant 20 minutes ou plus.</li></ul> <p><b>3. Se réveiller trop tôt :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/>0 La plupart du temps, je ne me réveille pas plus de 30 minutes avant le moment où je dois me lever.</li><li><input type="checkbox"/>1 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours), je me réveille plus de 30 minutes avant le moment où je dois me lever.</li><li><input type="checkbox"/>2 Je me réveille presque toujours à peu près au moins une heure avant le moment où je dois me lever, mais je me rendors éventuellement.</li><li><input type="checkbox"/>3 Je me réveille au moins une heure avant le moment où je dois me lever et ne peux me rendormir.</li></ul> <p><b>4. Trop dormir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/>0 Sans faire de sieste pendant le jour, je ne dors pas plus de 7 à 8 heures par nuit.</li><li><input type="checkbox"/>1 Incluant les siestes, je ne dors pas plus de 10 heures dans une période de 24 heures.</li><li><input type="checkbox"/>2 Incluant les siestes, je ne dors pas plus de 12 heures dans une période de 24 heures.</li><li><input type="checkbox"/>3 Incluant les siestes, je dors plus de 12 heures dans une période de 24 heures.</li></ul> <p><b>5. Se sentir triste :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/>0 Je ne me sens pas triste.</li><li><input type="checkbox"/>1 Je me sens triste moins de la moitié du temps (3 jours ou moins, depuis les 7 derniers jours).</li><li><input type="checkbox"/>2 Je me sens triste plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours).</li><li><input type="checkbox"/>3 Je me sens triste presque tout le temps.</li></ul>

## QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)

POUR CHAQUE SUJET, VEUILLEZ COCHER LA RÉPONSE QUI VOUS DÉCRIT LE MIEUX DEPUIS LES 7 DERNIERS JOURS.

Veillez répondre soit au point 6 ou 7 (pas aux deux)

### 6. Diminution de l'appétit :

- 0 Mon appétit n'a pas diminué.
- 1 Je mange un peu moins souvent ou de moins grandes quantités de nourriture que d'habitude.
- 2 Je mange beaucoup moins que d'habitude et seulement avec effort.
- 3 Je mange rarement à l'intérieur d'une période de 24 heures, et seulement avec un effort extrême ou lorsque les autres m'y encouragent.

### 7. Augmentation de l'appétit :

- 0 Mon appétit n'a pas augmenté.
- 1 Je ressens le besoin de manger plus fréquemment que d'habitude.
- 2 Je mange régulièrement plus souvent et/ou de plus grandes quantités de nourriture que d'habitude.
- 3 J'éprouve un grand besoin de trop manger à l'heure des repas et entre les repas.

Veillez répondre soit au point 8 ou 9 (pas aux deux)

### 8. Perte de poids (au cours des 14 derniers jours) :

- 0 Mon poids n'a pas diminué.
- 1 Je me sens comme si j'avais perdu un peu de poids.
- 2 J'ai perdu 2 livres (environ 1 kg) ou plus.
- 3 J'ai perdu 5 livres (environ 2 kg) ou plus.

### 9. Prise de poids (au cours des 14 derniers jours) :

- 0 Mon poids n'a pas augmenté.
- 1 Je me sens comme si j'avais pris un peu de poids.
- 2 J'ai pris 2 livres (environ 1 kg) ou plus.
- 3 J'ai pris 5 livres (environ 2 kg) ou plus.

### 10. Concentration/prise de décisions :

- 0 Il n'y a aucun changement dans ma capacité habituelle de me concentrer ou de prendre des décisions.
- 1 Je me sens occasionnellement indécis(e) ou je trouve que mon attention dérive.
- 2 La plupart du temps, j'ai de la difficulté à fixer mon attention ou à prendre des décisions.
- 3 Je ne peux pas me concentrer suffisamment pour lire ou je ne peux pas prendre même de simples décisions.

### 11. Image de soi :

- 0 Je considère que j'ai autant de valeur que les autres et que je mérite autant d'estime que les autres.
- 1 Je me blâme plus que d'habitude.
- 2 Je crois en grande partie que je cause des problèmes aux autres.
- 3 Je pense presque constamment à mes grands et petits défauts.

### 12. Pensées de mort ou de suicide :

- 0 Je ne pense ni au suicide ni à la mort.
- 1 J'ai l'impression que la vie est vide ou je me demande s'il vaut la peine de vivre.
- 2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs minutes.
- 3 Je pense au suicide ou à la mort de façon assez détaillée plusieurs fois par jour, ou j'ai fait des plans précis de suicide, ou j'ai réellement tenté de m'enlever la vie.

## QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)

POUR CHAQUE SUJET, VEUILLEZ COCHER LA RÉPONSE QUI VOUS DÉCRIT LE MIEUX DEPUIS LES 7 DERNIERS JOURS.

### 13. Niveau d'intérêt général :

- 0 Il n'y a pas de changement par rapport à d'habitude dans mon niveau d'intérêt envers les autres personnes ou les activités.
- 1 Je constate que je suis moins intéressé(e) aux gens ou aux activités.
- 2 Je trouve que j'ai de l'intérêt pour seulement une ou deux des activités que je poursuivais auparavant.
- 3 Je n'ai pratiquement plus d'intérêt envers les activités que je poursuivais auparavant.

### 14. Niveau d'énergie :

- 0 Il n'y a pas de changement dans mon niveau d'énergie habituel.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je dois faire un grand effort pour démarrer ou finir mes activités quotidiennes habituelles (par exemple, magasiner, faire mes devoirs, cuisiner, aller travailler).
- 3 Je ne peux vraiment pas faire la plupart de mes activités quotidiennes habituelles car je n'ai tout simplement pas l'énergie.

### 15. Se sentir au ralenti :

- 0 Je pense, je parle et je me déplace à mon rythme habituel.
- 1 Je trouve que ma pensée est ralentie ou que ma voix semble terne ou monotone.
- 2 Il me faut plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions et je suis convaincu(e) que je pense plus lentement.
- 3 Je suis souvent incapable de répondre à des questions sans effort extrême.

### 16. Se sentir agité(e) :

- 0 Je ne me sens pas agité(e).
- 1 Je suis souvent agité(e), me tortille les mains ou ai besoin de changer de position lorsque je suis assis(e).
- 2 J'éprouve le besoin soudain de bouger et je suis très agité(e).
- 3 Parfois, je suis incapable de rester assis(e) et j'ai besoin de faire les cent pas.

*Rush et al, Biol Psychiatry (2003) 54: 573-83.*

EP10305.Q10301

## 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.

## Résumé

La dépression résistante constitue un poids économique important et entraîne une dégradation de la qualité de vie des patients avec parfois des complications sévères. Face aux échecs des différents traitements médicamenteux, la stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) est une technique non invasive, bien tolérée, qui s'est considérablement développée ces vingt dernières années. La SMTr a déjà fait ses preuves dans le traitement de la dépression unipolaire et a été validée dans cette indication par la FDA en 2008. Cependant, à ce jour il n'existe pas de consensus quant à sa place dans l'algorithme décisionnel de la dépression résistante. Son efficacité est variable selon les modalités de stimulation et la présentation clinique de l'épisode dépressif.

Ainsi, la recherche de marqueurs de réponse cliniques et neurobiologiques permettrait de proposer la SMTr à des profils de patients susceptibles de répondre favorablement, offrant ainsi les meilleures chances de rémission.

Nous proposons une étude en ouvert ayant pour objectif principal de comparer les modifications du métabolisme cérébral entre le groupe de patients répondeurs et le groupe de patients non répondeurs à une cure aigüe de SMTr basse fréquence. Nous avons inclu 20 patients présentant un épisode dépressif résistant ayant bénéficié d'un protocole de SMTr à basse fréquence au niveau du cortex préfrontal dorso latéral (CPFdl) droit pendant 6 semaines en cure aigüe, associé à la réalisation d'un TEP-TDM au 18FDG avant et après la cure de stimulation.

Le taux de réponse est de 44,4 % et le taux de rémission de 11,1% en fin de cure aigüe. Nous n'avons pas observé de différence de métabolisme cérébral entre les répondeurs et les non répondeurs concernant les 10 régions sélectionnées avant la cure de SMTr aigüe. En revanche, en fin de traitement nous pouvons noter une différence significative du métabolisme du gyrus cingulaire et paracingulaire droit (GCPD), dont le métabolisme apparaît plus élevé chez les répondeurs que chez les non répondeurs, et un résultat proche de la significativité concernant le gyrus cingulaire et paracingulaire gauche (GCPG). Nous n'avons pas observé de différence significative avant et après la cure de SMTr aigüe entre les répondeurs et les non répondeurs concernant les autres régions cérébrales sélectionnées.

Par ailleurs nous avons pu observer certains résultats en accord avec la littérature, à savoir :

- Un hypométabolisme des lobes frontaux et temporaux bilatéraux plus prononcé à gauche chez les patients présentant une dépression résistante
- Une réduction du métabolisme du lobe temporal mésial gauche après la cure de SMTr aigüe.

Nous avons également mis en évidence qu'un hypermétabolisme du lobe temporal mésial gauche était corrélé à des symptômes d'anxiété, et que ces symptômes diminuaient après la cure de SMTr aigüe.

On constate une grande variabilité de réponses à cette technique et un faible nombre de marqueurs spécifiques de réponse. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats : les caractéristiques de l'épisode en cours (degré de résistance, de sévérité, durée de l'épisode) , les caractéristiques des patients (âge , comorbidités), l'effet placebo, des régions d'intérêt peu précises. Un échantillon plus important aurait également permis d'augmenter la puissance statistique de l'étude. Ces éléments seraient à prendre en compte dans des études ultérieures pour déterminer le profil de patients le plus à même de répondre au traitement.

**Mots clés :** Dépression résistante, SMTr, TEP-TDM, marqueurs de réponse