

Table des matières

ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION	5
1. PRE-REQUIS ET JUSTIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ETUDE.....	6
1.1 Dépression	6
1.1.1 Épidémiologie	6
1.1.2 Critères diagnostiques	6
1.1.3 Caractéristiques évolutives	7
1.1.4 Evaluation psychométrique	7
1.1.5 Etiopathogénie de la dépression	8
1.2 La dépression résistante	16
1.2.1 Définition	16
1.2.2 Facteurs de risque	17
1.2.3 Marqueurs de pharmaco-résistance	17
1.2.4 Evaluation psychométrique	18
1.2.5 Le traitement de la dépression résistante.....	19
1.3 La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	21
1.3.1 Historique	21
1.3.2 L'équipement.....	22
1.3.3 Les différents modes d'impulsion de TMS	26
1.3.4 Les effets indésirables de la rTMS chez l'homme.....	27
1.3.5 Contre-indications chez l'homme.....	28
1.4 Intérêt de la rTMS dans la dépression résistante.....	29
1.4.1 Hypothèse neuro-anatomique et apport de l'imagerie fonctionnelle	29
1.4.2 Données actuelles sur l'efficacité thérapeutique de la rTMS standard	30
1.4.3. Les marqueurs de réponse à la stimulation magnétique transcrânienne.....	30
1.4.4 Efficacité de la rTMS profonde dans la dépression résistante	32
2. METHODE	36
2.1 Les objectifs de l'étude.....	36
2.2 Description des critères d'évaluation.....	36
2.3 Le plan expérimental	37
2.3.1 Mesures prévues pour réduire les biais	37
2.3.2 Population	38
2.3.3 Schéma et conduite de la recherche	38

2.3.4 Protocole TEP-18FDG	39
2.3.5 Protocole de rTMS.....	40
2.4 Gestion des données et statistiques.....	42
3. RESULTATS.....	44
3.1 Flow-Chart	44
3.2 Caractéristiques générales de la population	45
3.3 Caractéristiques socio-démographiques	45
3.4 Caractéristiques cliniques de la population.....	47
3.5 Caractéristiques pharmacologiques	48
3.6 Réponse au traitement.....	50
3.7 Qualité de vie.....	50
3.8 Tolérance	51
3.9 Analyses TEP-18FDG	52
4. DISCUSSION	58
4.1 Les limites de l'étude	58
4.2. Efficacité de la stimulation Double-Cône (DC)	59
4.3 Effets de la bobine Double-Cône (DC) sur le fonctionnement cérébral.....	59
4.4 Le noyau caudé comme marqueur de réponse métabolique ?	61
4.5 Les modifications de la fonction cérébrale en rTMS standard et profonde.....	61
4.6 Autres cibles et autres protocoles de stimulation.....	62
4.7 La bobine de stimulation	64
4.8 Perspectives.....	64
4.8.1 autres critères de jugement	64
4.8.2 Population cible	65
4.8.3 L'étude des marqueurs pour guider les indications	67
CONCLUSION	70
REFERENCES.....	71
ANNEXE.....	87

ABREVIATIONS

AN : Réseau Affectif

APA : American Psychiatric Association

ARNsi : ARN interférents

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

BAP : British Association for Psychopharmacology

CCA ou ACC : Cortex Cingulaire Antérieur (sgCCA = partie sub-genuale)

CCM : Cortex Cingulaire Moyen

CCN : Réseau de Contrôle Cognitif

CCP : Cortex Cingulaire Postérieur

CJP : Critère De Jugement Principal

CPI : Cortex Pariétal Inférieur

CRT : Cognitive Reflexion Test

DBS : Deep Brain Stimulation

DC : Double-Cône

DMN : Réseau Par Défaut

DSM-5 : cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DSST : DANTES Subject Standardized Tests

ECT : Electroconvulsivo-thérapie

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

HPA : Hypothalamo-hypophysio-surrénalien

HPT : Hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

Nac : Noyau Acumbens

NICE : National Institute for Care and Health Excellence

NIMH : National Institute of Mental Health

NR : Non Répondeurs

OFC : Cortex Orbito-Frontal

PFC : Cortex Préfrontal (**dmPFC** : dorso-médial, **vmPFC** : ventro-médial, **dIPFC** : dorso-latéral,

vIPFC : ventro-latéral)

PTSD : Syndrome de Stress Post-Traumatique.

R : Répondeurs

RCT : Randomized Controlled Trial

SN : Réseau de traitement des stimuli prioritaires (SN)

TCA : Trouble du Comportement alimentaire

TCC : Thérapie Cognitivo Comportementale

TIP : Thérapie Interpersonnelle

TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne (**rTMS** : TMS répétitive, **Deep-rTMS** : rTMS profonde)

TMT : Trail Making Test

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

VNS : Vagal Nerve Stimulation

INTRODUCTION

La dépression est la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Plus de 300 millions de personnes en sont atteintes, soit une augmentation de plus de 18% en dix ans (1). Le nombre de patients dépressifs pharmaco-résistants est estimé à un tiers d'entre eux. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) peut être proposée dans la dépression résistante. Il s'agit d'une technique de stimulation cérébrale non-invasive, ambulatoire, ne nécessitant pas d'anesthésie générale et bien tolérée. Dans la littérature, lorsque la rTMS cible le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, le taux de réponse est estimé à environ 30 à 40 % chez les patients dépressifs résistants (2). Une des hypothèses avancées pour expliquer cette efficacité modérée suggère que les patients non-répondeurs présenteraient des anomalies cérébrales fonctionnelles profondes et étendues, peu accessibles à la stimulation par les bobines classiques (figure-en-huit). Des bobines plus récentes permettraient une stimulation cérébrale plus pénétrante, avec un meilleur taux de réponse. Plusieurs types de bobines profondes ont été développées (Hesed-1, Double-Cône) et ont déjà montré leur intérêt dans le traitement de la dépression (3). De surcroit, l'identification de marqueurs prédictifs de réponse à cette technique permettrait de mieux sélectionner les patients. Peu d'essais cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance de la stimulation par des bobines profondes par rapport à la bobine standard. De plus, les données disponibles sur d'éventuels marqueurs prédictifs de réponse manquent de reproductibilité. Nous présentons une étude contrôlée randomisée en double aveugle comparant les effets cliniques de la rTMS profonde Double Cône (DC-rTMS) avec la rTMS standard chez 45 sujets dépressifs résistants. Nous faisons l'hypothèse d'une efficacité supérieure de la rTMS profonde. Le critère d'évaluation principal se concentrera sur la réduction du score de dépression évalué par l'échelle de Montgomery et Arsberg (MADRS). Cette essai clinique, couplé à la TEP-18FDG cérébrale a pour objectif secondaire la recherche de facteurs prédictifs métaboliques de réponse à la rTMS.

1. PRE-REQUIS ET JUSTIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ETUDE

1.1 Dépression

1.1.1 Épidémiologie

La dépression, par sa fréquence et sa gravité, constitue un enjeu mondial de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé, considère ainsi comme prioritaire la prise en charge de cette pathologie. La dépression connaît une forte prévalence vie entière de 15-20%, et une incidence annuelle de 6%. Cette prévalence est estimée à 9% pour les hommes et à 16,5% pour les femmes, avec une incidence annuelle respective de 2% et 5% (4). Cette maladie n'a pas de pic d'incidence, elle concerne toute la vie de l'adulte jeune jusqu'au sujet âgé (5). Son évolution tend à la chronicité et/ou la récurrence, avec un taux considérable de rechute et de récidive. Au moins 50% des sujets ayant souffert d'un épisode dépressif vont en effet en connaître un second. Ce chiffre augmente par ailleurs avec le nombre d'épisodes. Au-delà de 3 épisodes, le risque de récidive est supérieur à 90%. Environ un patient sur trois présente une pharmaco-résistance (6).

1.1.2 Critères diagnostiques

Selon le DSM-5, l'EDC est défini par (7) :

- **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 l'absence de substances psychoactives ou de cause organique.

1.1.3 Caractéristiques évolutives

En 1991, Franck et al ont précisé les définitions des critères évolutifs de la dépression (8). Le trouble dépressif *persistent (ou chronique)* est diagnostiqué lorsque la perturbation de l'humeur se poursuit pendant au moins deux ans chez les adultes. Après traitement, il existe une *réponse* si diminution de 50% des symptômes, 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.

1.1.4 Evaluation psychométrique

La psychométrie est la science qui étudie l'ensemble des techniques de mesures pratiquées en psychologie, ainsi que les techniques de validation et d'élaboration de ces mesures. Les échelles d'évaluation 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)(8), l'échelle de

dépression de Montgomery et Asberg (MADRS)(9) ou l'échelle de dépression d'Hamilton (HAMD)(10) qui sont des hétéro-questionnaires. Des questionnaires d'auto-évaluation sont disponibles tels que la QIDS SR16(11) ou le questionnaire de Beck(12).

1.1.5 Etiopathogénie de la dépression.

Il était jusqu'à présent communément admis qu'il n'exista pas de modèle unique de la dépression. Le modèle biopsychosocial, approuvé pour la dépression par plusieurs sociétés savantes telles que l'APA, ou l'American Board of Psychiatry and Neurology(13,14) a été proposé pour la première fois par Engel dans les années 1980(15). Dans ce modèle, les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux sont considérés comme participant simultanément au maintien de la santé ou au développement de la maladie. Aucune de ces trois catégories de déterminants de la santé ne se voit accorder de prépondérance a priori (même si l'on conçoit que leur importance relative puisse varier).

Ainsi la dépression serait liée à un système de causalités intégrant à la fois à des facteurs environnementaux, une vulnérabilité génétique et plusieurs mécanismes neurobiologiques(13,16).

- **Facteurs de risques**

Les principaux facteurs de risque de développer un EDC sont : le sexe féminin, les antécédents familiaux, un pic de survenue entre 20 et 40 ans, la situation familiale (divorce ou séparation), le post-partum et les comorbidités somatiques.

- **Neurobiologie**

- **Neurotransmission : hypothèse mono-aminergique**

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(17). Quatre à huit ans plus tard, les premiers essais confirmant l'efficacité thérapeutique de l'imipramine ont été publiés(18). 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(19–21).

Ainsi, l'hypothèse mono-aminergique qui a permis de contribuer au développement des antidépresseurs de deuxième génération dans les années 1980-2000(22), repose sur un déficit de la transmission synaptique sérotoninergique, noradrénnergique et dopaminergique.

L'efficacité des antidépresseurs serait liée à une inhibition de la recapture des monoamines ou à une diminution de leur métabolisme(23).

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...)(24).

- Hypothèses neuro-endocriniennes

La dépression serait associée à une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien (HPA). Cette hyperactivation se manifeste par une augmentation de la sécrétion de CRH, d'ACTH et de cortisol. Secondairement, les surrénales s'hypertrophient. Les récepteurs hypophysaires au CRH vont se désensibiliser et entraîner 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) (25–27).

Concernant l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT), plusieurs anomalies infracliniques, c'est à dire sans hypothyroïdie évidente sur le bilan sanguin standard ont été observées :

- 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 céphalo-spinal ;
- Une perte du pic nocturne de TSH ;
- Une élévation de la FT4.

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 HPT(28)

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(29).

- **Inflammation**

Plusieurs marqueurs de l'inflammation ont été mis en évidence dans la dépression tels que : la CRP ultrasensible, l'IL6, leTNF- α et l' IL1-RA(30,31). Les cytokines pro-inflammatoires, produites par une suractivation chronique de la microglie, activent l'axe HPA et participent à l'élévation des taux de cortisol(32). Elles participent également à des atteintes de la neurotransmission, notamment glutamatergiques (30).

- **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 HPA(33). De nombreux CLOCK gènes candidats ont été mis en cause dans la dépression, mais le gène RORA est celui qui se démarque le plus(34). Des altérations de la sécrétion de mélatonine (pic insuffisant, décalage du pic) ont aussi été décrites(35).

- **Génétique**

- **Epigénétique**

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'épigénétique. L'épigénétique consiste en l'étude de l'ensemble des processus de l'expression du gène indépendamment de la modification de la séquence d'ADN. L'objectif est d'expliquer l'apparition d'un phénotype à partir d'un génotype en y intégrant les mécanismes de l'épissage alternatif. Ainsi, l'épigénétique concerne principalement les étapes de transcription et de traduction. Les trois mécanismes les plus étudiés en psychiatrie sont :

- La méthylation de l'ADN (entrant généralement une inhibition de la transcription).
- Les modifications post-traductionnelles des histones (transcription activée par acétylation ou inhibée par méthylation ou désacétylation).

- Et la fonction des petits ARN non codants (tels que les ARNsi) pouvant interférer avec les ARN messagers, qui vont les inhiber et provoquer leur destruction(36).

Chez les sujets dépressifs, les mécanismes de méthylation de l'ADN ont été mis en évidence pour des gènes candidats impliqués dans la croissance neuronale (gènes codants pour BDNF) (37) ou dans la neurotransmission dopaminergique (gènes de la Thyrosine Hydroxylase) (38) et sérotoninergique (gènes des récepteurs et transporteurs de la sérotonine)(39). Cependant, les études de méthylation globale (s'intéressant à la méthylation sur 300 à plus de 10 000 gènes) demeurent contradictoires (40–42).

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 croissance cérébrale dans ces régions aurait une fonction antidépressive (43–45).

- Pharmacogénétique

La pharmacogénétique s'intéresse à l'étiopathogénie génétique de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. 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 du transporteur de la sérotonine 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 et une hétérozygotie s/l a été mise en évidence sur deux méta-analyses publiées en 2007(46) et 2012(47). Mais, en 2018(48) une autre méta-analyse n'a pas confirmé ces résultats. Un lien entre dépression et les porteurs de l'allèle A du polymorphisme A-1438G de *HTR2A* (gène codant pour le récepteur 2A de la sérotonine) a été identifié(49).

- Anomalies anatomiques

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 (OFC) et le cortex cingulaire antérieur (CCA)(50–52).

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 l'OFC, 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 atteintes 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(53,54). Les auteurs relèvent néanmoins chez l'adolescent comme chez l'adulte, des modifications impliquant l'OFC 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) (55).

- **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 :

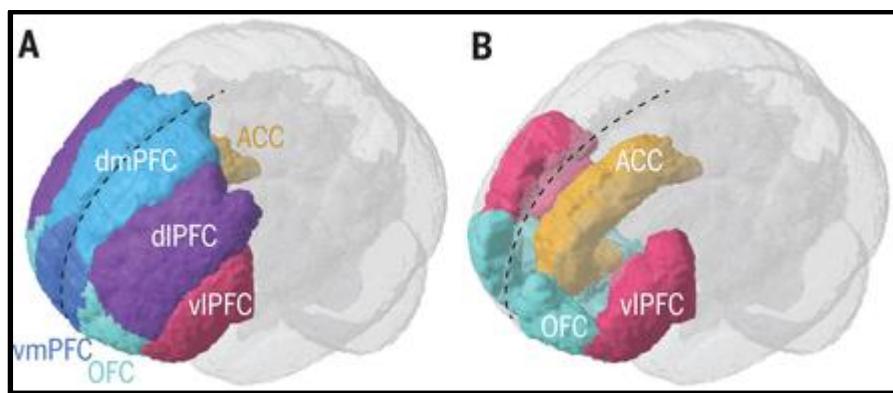
- **La boucle préfrontale dorso-latérale** qui prend son origine du cortex préfrontal dorso-latéral (dIPFC) et qui se projette dans la partie dorso-latérale du noyau caudé, puis sur la partie dorso-médiane du pallidum, et sur le thalamus.
- **La boucle cingulaire antérieure** qui naît du CCA, se projette sur le Nac, 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 prend source dans l'OFC 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 jeu des projections activatrices (voie glutamatergique) et inhibitrices (voie gabaergique)(56).

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. Les principaux résultats publiés en TEP-FDG rapportent un hypermétabolisme de l'OFC, ainsi que de la partie ventrale du CCA, le cortex préfrontal médian et le striatum. Les études en IRMf retrouvent globalement une hyperactivité de ces mêmes zones(57). Le dIPFC et le dmPFC seraient hypométaboliques dans la dépression(58–61). Les études IRMf retrouvent aussi une hypoactivité du dIPFC(62). Une récente méta-analyse de 2014 constate aussi un hypométabolisme du système limbique et des ganglions de la base et un hypermétabolisme du thalamus et du cervelet chez 188 patients dépressifs comparativement aux 169 sujets sains(63). Cependant, les études d'imagerie moléculaire sont plus discordantes sur la latéralité des atteintes en particulier sur le dIPFC (hypométabolisme gauche ou bilatéral) selon les études(56,64)).

FIGURE 1 : ANATOMIE DU CORTEX PREFRONTAL

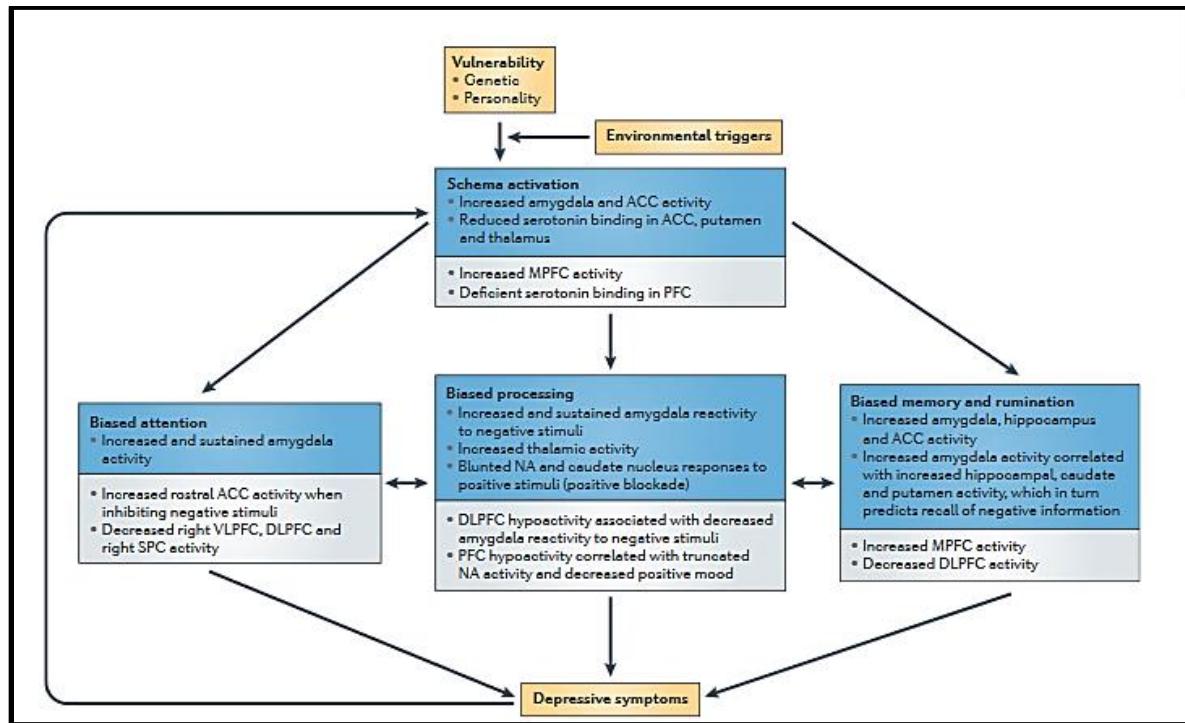
« *What constitutes the prefrontal cortex ?* », Sciences, 2007, DOI : 10.1126/science.aaan8868.



Certains auteurs, tels que Stahl(23), Millet(65) ou Mayberg(66) ont proposé des modèles explicatifs de la dépression en mettant en corrélation les études d'imagerie moléculaire et les hypothèses monoaminergiques. En 2011, Disner et al complèteront l'ensemble de ces hypothèses en y associant les processus cognitifs dysfonctionnels de la dépression(67).

FIGURE 2 : MODELE DE DISNER ET AL

“Neural mechanisms of the cognitive model of depression”. *Nature Reviews Neuroscience*



Les récentes études de connectivité ont permis d'identifier plusieurs grands réseaux impliqués dans la dépression(68,69) .

Les trois principaux réseaux sont :

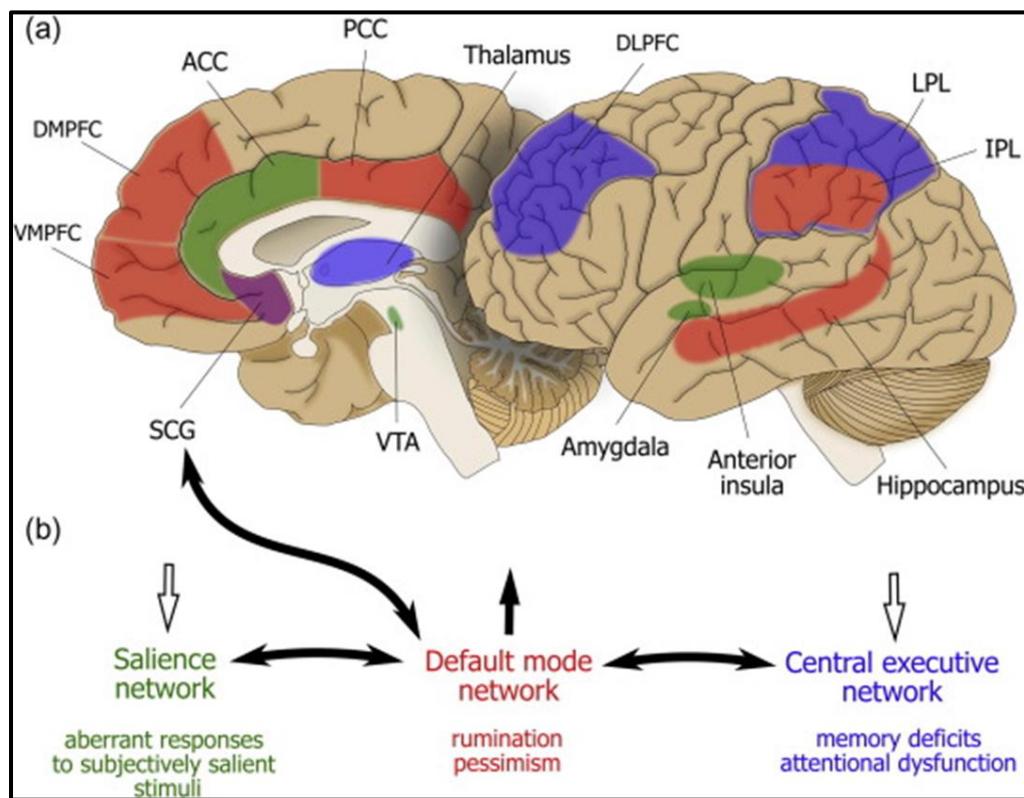
- **Le réseau par défaut (ou DMN)** : Il est impliqué lorsqu'il est activé dans les capacités d'introspection, des processus de ruminations, des attitudes de repli. Les régions cérébrales concernées par ce réseau sont le dmPFC et le vmPFC, le CCP, le précunéus, le CPI, l'hippocampe et la région parahippocampique(70). Le cervelet aurait un rôle aussi dans l'altération de ce réseau dans la dépression(68).
- **Le réseau de contrôle cognitif (CCN)** : Il participerait à la régulation des facultés attentionnelles et des réponses émotionnelles. La dysfonction de ce réseau serait en cause dans les déficits attentionnels et l'anhédonie. Le dIPFC, le lobe pariétal latéral et le thalamus sont les régions principales concernées par ce réseau. D'autres études montrent également un rôle clé du CCA(71).
- **Le réseau de traitement des stimulus prioritaires ou Salience Network (SN)** : il est impliqué dans la réponse et les comportements en réaction aux stimulus internes et

externes. Il serait à l'origine aux 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 subgénual et prégénual. Il est impliqué dans l'appétit, le sommeil et la libido. Une hyperactivité de ce réseau serait impliquée dans les atteintes des fonctions instinctuelles. (68)

FIGURE 3 : LES RESEAUX DE LA DEPRESSION

(repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression : Re-establishing connections », 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, modification de la connectivité entre les parties antérieure et postérieure du DMN et à une diminution de la connectivité entre le DMN et le CCN(72).

- **« RDoc Research » : vers de nouveaux modèles**

En 2008, le NIMH(73) présente le projet RDoc dans le but de repenser le cadre de la recherche en psychiatrie. Ce projet prône une approche « translationnelle » des troubles mentaux en s'appuyant sur des comportements directement observables et sur des mesures neurobiologiques. L'objectif est également de prendre en compte toutes les variations entre le normal et le pathologique. La matrice actuellement proposée se construit autour de 5 domaines de fonctionnement qui reflètent les connaissances actuelles sur les principaux systèmes d'émotion, de cognition, de motivation et de comportement social :

- **Systèmes de valence négatif** : réactions à des situations ou à des contextes aversifs, tels que la peur, l'anxiété et la perte ;
- **Système de valence positif** : récompense, le comportement de consommation et l'apprentissage de la récompense / des habitudes ;
- **Système cognitif** ;
- **Système des processus sociaux** : médiation des réponses dans différents contextes interpersonnels, y compris la perception et l'interprétation des actions des autres ;
- **Système de régulation** : régulation homéostatique appropriée de systèmes ;
- **Systèmes sensorimoteurs** : (contrôle et exécution des comportements moteurs) ;

Dans chaque domaine se trouvent des éléments de comportement, des processus, des mécanismes et des réponses, appelés « constructions », qui comprennent différents aspects de la gamme globale de fonctions. La mesure des constructions peut être réalisée à l'aide de plusieurs méthodes différentes appelées unités d'analyse. Les unités d'analyse peuvent inclure des évaluations moléculaires, génétiques (biomarqueurs), de réseaux neuronaux (marqueurs d'imagerie) et comportementales (évaluations psychométriques)(74).

1.2 La dépression résistante

1.2.1 Définition

Il n'existe pas de définition consensuelle de la dépression résistante. En 2007, une revue de la littérature regroupant 47 RCT sur la dépression résistante, a identifié 10 définitions différentes. 26 d'entre elles considèrent qu'un épisode dépressif est résistant en l'absence de réponse à deux essais de traitements antidépresseurs bien conduits de classe pharmacologique différente(75).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la dépression résistante est caractérisée par une absence de rémission symptomatique après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente bien conduits en termes de posologie et de durée de 4 à 6 semaines(76).

1.2.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de résistance sont nombreux. Dans leur revue de la littérature, Holtzmann et al ont identifié(76) :

- ***des facteurs socio-démographiques*** : le genre féminin, un 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...)

1.2.3 Marqueurs de pharmaco-résistance

- **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(77).

- **Génétiques :**

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(78). 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(79).

- **Neuro-imagerie :**

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(80). 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 symétriques des régions insulaires, du CCA et du noyau caudé gauche(81). 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 (82).

1.2.4 Evaluation psychométrique

Les premières classifications de la dépression résistante n'intégraient pas toutes les stratégies thérapeutiques (association, augmentation, potentialisation)(83). Les échelles de classification les plus récentes prennent en compte ces paramètres telles que la Massachusetts General Hospital Method (MGH-S) ou la Maudsley Staging Method (MSM)(84,85).La MSM prend également en compte la sévérité de la symptomatologie dépressive et la durée de l'épisode(76,85,86).

FIGURE 4 : MAUDSLEY STAGING METHOD (HOLTZMAN ET AL, 2016, FEKADU ET AL, 2008 ET 2018)

Paramètre/Dimension	Spécificité du paramètre	Score
Durée de l'épisode	Aiguë (≤ 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
Échec thérapeutique		
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
Total		(15)

1.2.5 Le traitement de 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(87–89).

Sur le plan pharmacologique, les stratégies employées reposent principalement sur :

- des stratégies d'augmentation posologique.
- la substitution par une autre classe pharmacologique (autres antidépresseurs, kétamine...)
- des stratégies de potentialisation par des antipsychotiques, des thymorégulateurs (lithium, antiépileptiques), des hormones thyroïdiennes (LT3) ou des psychostimulants (méthylphénidate, memantine...).
- des stratégies d'association qui consistent en l'association de deux antidépresseurs de classe différente.

Parmi les techniques de stimulation cérébrales, il existe deux méthodes non invasives la rTMS et l'ECT. L'ECT consiste en une stimulation électrique brève d'au moins 20 secondes destinée à provoquer une crise convulsive généralisée. Cette crise est 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). Le nombre de séances varie en moyenne de 6 à 12, au rythme de 2 à 3 séances par semaine. La seule contre-indication absolue est l'HTIC. L'efficacité est majeure dans la mélancolie délirante avec 80-90% de réponse. Dans la dépression pharmaco-résistante le taux de réponse est de 50-60%. 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...)(90-92)

Les méthodes de neurostimulations invasives (la stimulation cérébrale profonde et la stimulation vagale(93)) 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 consiste à stimuler électriquement certaines zones précises du cerveau en vue de réguler spécifiquement l'activité neuronales dans des aires impliquées dans la dépression (ACC, striatum, noyau accubens...) Les électrodes implantées sont reliées à un stimulateur, implanté en sous pectoral, qui délivre une impulsion électrique régulière. 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). Néanmoins ces méthodes invasives doivent être intégrés dans des protocoles de recherche. Les critères d'inclusion sont très sélectifs, plus particulièrement sur l'évaluation cognitive et l'obtention éclairée du consentement(94,95).

Enfin, l'effet d'un traitement antidépresseur peut être potentialisé par une technique de stimulation et/ou de psychothérapie (TCC, TIP, mindfulness...) associée(96).

1.3 La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

La TMS est une méthode de stimulation cérébrale non invasive. Elle est utilisée aussi bien en recherche fondamentale, par la réalisation de stimulations uniques, pour étudier les relations entre cerveau et comportement, que pour des applications cliniques (traitement des affections neurologiques, psychiatriques ou à visée antalgique) en utilisant une stimulation répétée. La TMS fonctionne en induisant de manière focale des courants électriques dans des régions corticales. Ainsi, l'excitabilité corticale va être modulée de façon variable suivant la fréquence, le nombre d'impulsions, les intervalles et la durée de stimulation. La TMS peut aussi avoir des effets à distance sur les régions cérébrales grâce aux connexions anatomiques.

1.3.1 Historique

Le principe de cette technique 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 assemblées de 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 démontrent 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'électromyographie (EMG) (97). La rTMS est une technique de stimulation qui est validée pour son application clinique depuis 2002 au Canada. En 2008, la rTMS fut approuvée par la

Food and Drug administration (FDA), l'agence américaine de surveillance des produits alimentaires et des médicaments. Les autorités sanitaires d'autres pays ont validé cette méthode de stimulation qui est désormais aussi reconnue en Israël, Nouvelle-Zélande, Australie, Etats-Unis, Finlande, Allemagne... En France, la rTMS n'a toujours pas reçu officiellement l'agrément des autorités sanitaires françaises et n'est donc pas prise en charge par la sécurité sociale(98).

1.3.2 L'équipement

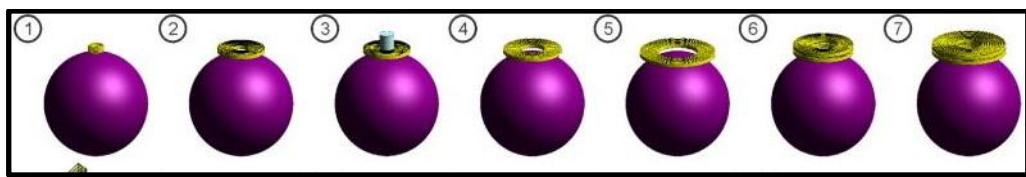
L'équipement comprend :

- **Des capaciteurs** : ils permettent d'accumuler la charge électrique fournie par les blocs d'alimentation.

- **Une unité centrale ou stimulateur** : elle va paramétriser le pourcentage de courant et synchroniser sa charge à un instant déterminé. C'est l'élément qui va délivrer les impulsions de courant électrique dans la bobine. De façon plus générale, le stimulateur permet de régler les paramètres importants de la stimulation et de définir des séries complexes d'impulsion à délivrer dans le cortex.

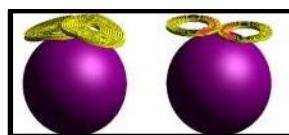
- **Une bobine de stimulation** : Principal élément du matériel de TMS, c'est la partie qui est directement appliquée sur la tête du sujet. Cette partie contient les bobines de fil générant le champ magnétique. En général, cette bobine est portée par un bras qui peut être robotisé. Il existe différents 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(99). ***Les bobines plates circulaires*** (pénétration élevée mais peu sélectives spatialement), ont été les premières bobines disponibles pour la TMS. 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 (modifiant l'angulation, la concavité ou la densité d'enroulement) (100).

FIGURE 5 : BOBINE CIRCULAIRE (D'APRES DENG ET AL, 2013)



Les **bobines dites « en papillon » ou « figure en 8 »** ont été introduites en 1988 par Ueno et al(101). Elles ont permis d'obtenir une nette amélioration de la focalisation de la stimulation. Elles constituent aujourd'hui les bobines de référence en matière d'efficacité et de sécurité dans le traitement de la dépression et sont approuvées par la FDA(102). Elles sont constituées de deux sondes circulaires jointes l'une à l'autre, chacune d'un diamètre de 25 à 70 mm, de telle sorte que le courant électrique s'ajoute au niveau de leur jonction, assurant un champ magnétique plus focal (1.5–2 cm²) mais aussi sensiblement plus faible(103).

FIGURE 6 : BOBINES FIGURE-EN-8 OU PAPILLON (DENG ET AL, 2013)



De larges bobines figure-en-huit en forme de cloche appelées **bobines doubles cônes**, avec des boucles courbées latéralement, ont été conçues pour atteindre les régions corticales plus profondes. Cette forme conique dont l'angle peut varier entre 95 et 120° selon les modèles, pourrait permettre d'atteindre des structures jusqu'à 4 voire 6 cm de profondeur selon les modèles et le stimulateur utilisé. Les rayons intérieurs et extérieurs des boucles sont respectivement de 20 mm et 70 mm et le nombre de tours de fil dans chaque boucle s'élève à 10(104).

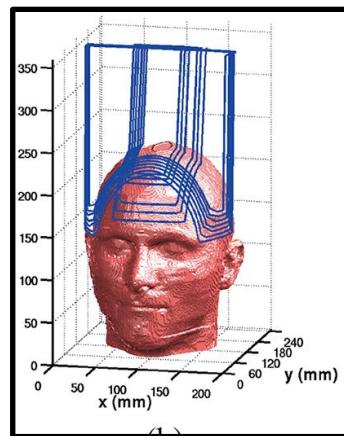
FIGURE 7 : BOBINES DOUBLE-CONE (D'APRES DENG ET AL, 2013)



Plus récemment, ont été développées **des bobines en «H » ou Hesed coils** permettant également une stimulation cérébrale profonde. Elles ont une géométrie particulière en

forme de casque et sont composées en deux parties (une partie dite basale composée de fils entourant la tête et une autre partie dite « de retour » composée de fils qui ne sont pas en contact avec le scalp).

FIGURE 8 : HESED COIL (MU ET UENO, 2013)

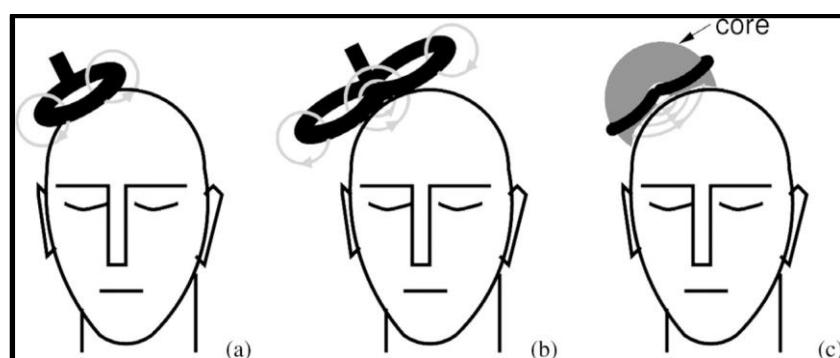


D'autres bobines ont été développées pour permettre une pénétration plus importante du champ magnétiques. On peut citer la famille des « *Halo* » coil ou encore les *C-shaped coils*, les *crown coils*.

FIGURE 9 : CROWN COIL A GAUCHE ET HALO COIL A DROITE (DENG ET AL 2013)



FIGURE 10: C-SHAPED COIL (LUBER, 2007)



a) Bobine plate circulaire b) Figure en 8 c) Bobine C (figure en 8 avec un cœur ferromagnétique)

De façon plus 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.

- Association à un système de neuro-navigation

Cet équipement peut être associé à un système de neuro-navigation : il s'agit d'un logiciel associé à un système de capture optique du mouvement focalisé sur la tête du sujet permettant de localiser les cibles de stimulation à partir des clichés obtenus par Imagerie par Raisonnement Magnétique (IRM) anatomique ou fonctionnelle.

Lorsque l'équipement n'est pas associé à un modèle de neuro-navigation, la bobine est placée sur la tête par le biais de repères anatomiques mesurés sur le crâne. Dans le traitement de la dépression, il existe deux méthodes de repérage anatomiques pour positionner la bobine : le système de références corticales 10-20 utilisée dans les études d'EEG et la méthode standard « 7cm ou 5cm » en se repérant à partir, du point de stimulation optimal déterminé lors de la titration du seuil moteur du long abducteur du pouce.

FIGURE 11 : ÉQUIPEMENT TMS NEURONAVIGUÉE. *Source : Rogue Research Inc, 2018*



1.3.3 Les différents modes d'impulsion de TMS

-TMS à impulsion simple ou sTMS :

Il s'agit d'impulsions uniques avec au moins 4 secondes d'intervalles entre deux impulsions. Elles sont utilisées à la fois à des fins diagnostiques pour déterminer des altérations de la conduction cortico-spinale ou à des fins de recherche par exemple pour établir la cartographie des changements de l'excitabilité corticale.

-TMS à impulsion double ou dTMS :

Elle consiste en la décharge d'une stimulation conditionnante (SC) suivie d'une stimulation test (ST) séparées par un intervalle inter-stimuli donné (IIS). La SC aurait une influence excitatrice sur l'effet de la ST pour les longs IIS. A contrario, elle serait inhibitrice pour de courts IIS. Les effets de la dTMS sont surtout connus pour les régions motrices avec des applications cliniques en neurologie (états anormaux de basse ou de haute excitabilité causée par des altérations cérébrales localisées ou diffuses).

-TMS à impulsion répétitive ou rTMS :

La rTMS correspond à n'importe quelle combinaison de plus de deux impulsions, c'est-à-dire à un train de stimuli de SMT appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (allant de 1 stimulus par seconde jusqu'à 50, voire plus). Les possibilités de configuration de rTMS sont multiples (sur la fréquence, l'intensité, la durée, le nombre d'impulsions, le nombre et la durée des intervalles entre trains d'impulsions) et encadrées par des paramètres de sécurité. La fréquence de stimulation correspond au nombre de stimuli délivrés par seconde. La « basse fréquence » est inférieure ou égale à 1Hz et la « haute fréquence » est supérieure à 1Hz. Les fréquences élevées de stimulation (5 à 20 Hz) sont facilitatrices sur l'activité corticale, alors que les basses fréquences (1 Hz) sont inhibitrices. L'intensité de la stimulation est exprimée en pourcentage du seuil moteur. Celui-ci représente l'énergie minimale nécessaire pour déclencher un potentiel évoqué moteur, (PEM), dans le muscle stimulé. Les intensités peuvent varier de 80 à 130 % du seuil moteur au repos.

La rTMS produit trois types d'effets temporels :

- Effets en temps réel: interférence directe entre la stimulation et la décharge neuronale. Les modalités de communications inter-neuronales habituels sont perturbées entraînant des modifications comportementales.

- Post-effets à court terme: ce sont la prolongation des effets en temps réels. Ils restent moins importants.

- Post-effets à long terme ou effet thérapeutique: la répétition des séances induisant une modulation de l'activité cérébrale inhibitrice ou excitatrice permet de produire des effets à plus long terme.

La rTMS « **patterned** » est un protocole où des rafales d'impulsions sont appliquées à haute fréquence à un intervalle prédéterminé. Le protocole « theta-burst » est un exemple de TMS répétitive « patterned » où des rafales de 3 impulsions à une fréquence de 50 Hz sont appliquées à un intervalle de 5 Hz, c'est-à-dire à toutes les 200 millisecondes (105). Elle présente deux principales variantes (106):

- la cTBS ou la TBS continue qui aurait les mêmes propriétés neuro-inhibitrices que la rTMS à basse fréquence (≤ 1 Hz) ;
- l'iTBS ou la TBS intermittente qui aurait les mêmes propriétés neuroexcitatriques que la rTMS à haute fréquence (> 1 Hz).

La stimulation « quadripulse » est un autre exemple de TMS répétitive « patterned » où une rafale de 4 impulsions (intervalle entre les impulsions d'une même rafale peut varier de 1.5 ms à 100 ms) est appliquée à une fréquence de 0.2 Hz pendant 30 minutes(107).

1.3.4 Les effets indésirables de la rTMS chez l'homme

La rTMS 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 (108). Le risque principal de la rTMS 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 rTMS 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.

1.3.5 Contre-indications chez l'homme

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...) (108,109).

En pratique courante, on considère également comme contre-indications 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 anticonvulsivant ;
- Une administration de substances qui réduisent potentiellement le seuil épileptique ;
- Une privation de sommeil, un alcoolisme ;
- Tout protocole de rTMS 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(108).

Récemment, des experts de deux sociétés savantes ont émis des recommandations concernant les éléments médicaux à rechercher systématiquement avant les sessions de TMS et entre chaque session de TMS ainsi que la conduite à tenir devant la présence d'éléments anamnestiques en rapport avec les contre-indications citées ci-dessus ainsi que devant la survenue d'effets indésirables (110).

1.4 Intérêt de la rTMS dans la dépression résistante

1.4.1 Hypothèse neuro-anatomique et apport de l'imagerie fonctionnelle

L'utilisation de la rTMS dans la dépression est basée sur l'hypothèse de l'implication du cortex préfrontal dorsolatéral (dIPFC) dans cette pathologie. Le dIPFC 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 rTMS à haute fréquences sur le dIPFC gauche et à basse fréquence sur le dIPFC droit (111). L'asymétrie droite-gauche peut alors même s'inverser. La neuroimagerie fonctionnelle a également montré des effets à distance après rTMS ciblant le dIPFC sur des structures plus profondes sous-corticales, notamment le système limbique impliqué dans les aspects émotionnels du comportement (112).

Les premiers auteurs ayant couplé l'imagerie à la rTMS ont montré que des stimulations délivrées à haute fréquence au niveau du dIPFC gauche diminuaient les scores de dépression, avec une augmentation concomitante du métabolisme de cette région (113). Plus tard, plusieurs études mais pas toutes, ont confirmé l'association rTMS à haute fréquence à l'augmentation de la perfusion ou du métabolisme au niveau du site de stimulation chez les sujets dépressifs (114–116) et sains (117).

D'autres auteurs ont par la suite montré que l'utilisation de rTMS à basse fréquence au niveau du dIPFC droit pourrait à l'inverse diminuer la perfusion cérébrale du site de stimulation chez les sujets dépressifs (16)(118). Ainsi, ces travaux pourraient confirmer l'hypothèse de la dominance de l'hémisphère droit : la rTMS à basse fréquence, en inhibant le dIPFC droit, pourrait indirectement entraîner une levée de l'inhibition de l'activité du dIPFC gauche par ses connections trans-calleuses(119). 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 (120–122). De plus, plusieurs études ont suggéré des effets à distance sur des régions limbiques et para-limbiques via des connexions préfrontales (115,116,118,123).

Par ailleurs, une récente étude randomisée contre placebo à 3 bras a évalué l'efficacité antidépressive de la rTMS standard et de la rTMS 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 rTMS à haute fréquence ne semblant pas lié aux caractéristiques métaboliques de la zone stimulée (123).

1.4.2 Données actuelles sur l'efficacité thérapeutique de la rTMS standard

La rTMS est maintenant largement utilisée dans une gamme variée de troubles neurologiques et psychiatriques. On compte à ce jour au moins 15 méta-analyses d'efficacité thérapeutique : 14 retrouvent une efficacité antidépressive avec une taille d'effet modérée (26, 27). Les méta-analyses les plus récentes mettent en évidence des tailles d'effet plus importantes allant jusqu'à 0,75 en reprenant des protocoles qui se veulent de plus en plus homogènes (125). L'efficacité de la rTMS à hautes fréquences a été largement étudiée autorisant depuis 2008, son utilisation aux Etats Unis, dans le traitement de la dépression après échec d'au moins un traitement médicamenteux. En 2016, la Clinical TMS Society a proposé des recommandations en fonctions des données de la littérature concernant son utilisation dans la dépression unipolaire (102). Selon les séries, on retrouve une efficacité à court terme avec 40 à 60% de patients répondeurs et un taux de rémission symptomatique de 20 à 30%. Une méta-analyse publiée en 2013 retenant 29 essais contrôlés randomisés versus placebo retrouve un taux de réponse de 29.3% et un taux de rémission de 18.6% après stimulation active contre respectivement, 10.4% et 5% après stimulation placebo. Le nombre de sujets nécessaires (NSN) à traiter est de 6 (IC 95%=4.4-6.8) pour obtenir une réponse thérapeutique et de 8 (IC 95%=5.8-10.5) pour une rémission symptomatique (2). Ces résultats moins encourageants concernaient cependant des patients présentant tous des critères de pharmaco-résistance plus ou moins sévère, situation dans laquelle la rTMS est utilisée en règle générale.

1.4.3. Les marqueurs de réponse à la stimulation magnétique transcrânienne

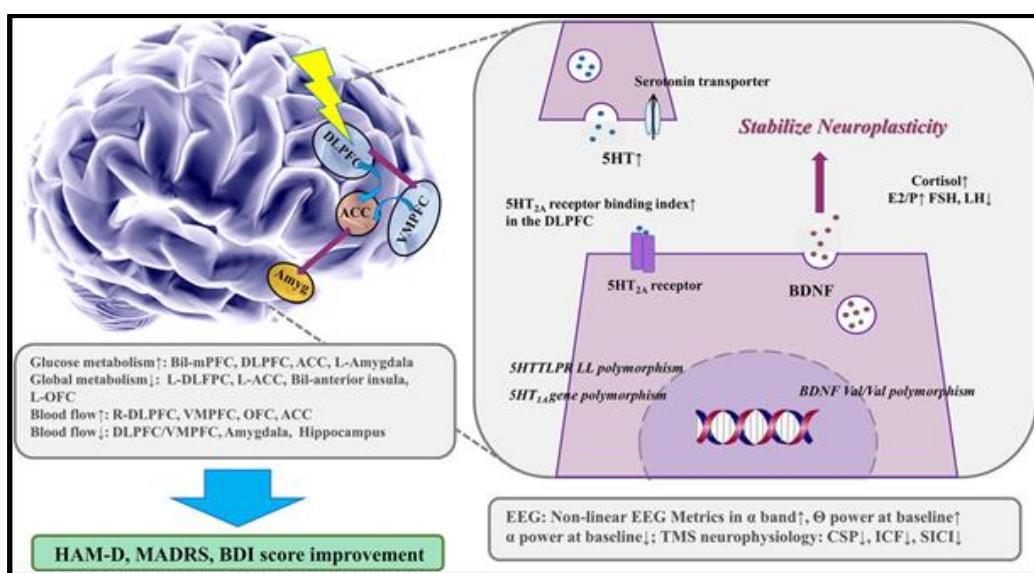
Devant l'hétérogénéité de ces résultats, les mécanismes d'action de la rTMS dans la dépression restent encore non élucidés. Plusieurs marqueurs de réponse à la stimulation magnétique transcrânienne ont été étudiés. En électrophysiologie EEG, une augmentation de la P300 associée à un pic de fréquence des ondes alpha individuel antérieur plus lent et

une augmentation de la puissance de l'onde theta fronto-centrale serait un profil de mauvaise réponse à la rTMS basse ou haute fréquence. Une hyperactivité de l'axe HPA après rTMS serait un facteur de risque de non-réponse. Cependant, cette hypothèse n'a pas été reproductible, plus particulièrement sur les tests à la CRH (127). Il existerait également une corrélation positive entre le ratio oestrogène/progestérone (106) à une efficacité du traitement par rTMS haute fréquence. Les polymorphismes rs6295 et C/C du gène de la 5-hydroxytryptamine (5-HT), le génotype LL du transporteur de la sérotonine, les allèles Val/Val du gène de la BDNF pourraient constituer des marqueurs génétiques de réponse à la r-TMS haute fréquence(128).

Plusieurs études ont montré que les non répondeurs à la rTMS standard présentaient des anomalies de perfusion en SPECT et des anomalies métaboliques en TEP-FDG plus profondes et plus étendues que les patients dépressifs répondeurs à la rTMS, plus particulièrement sur le gyrus frontal supérieur, moyen, le CCA, l'OFC, l'amygdale, l'uncus et thalamus(128–130). Ces résultats pourraient conforter l'hypothèse que l'utilisation à plus forte pénétrance devrait permettre d'améliorer un plus grand nombre de patients dépressifs traités par rTMS.

FIGURE 12 : PRINCIPAUX MARQUEURS DE REONSE A LA RTMS SUR LE DLPFC.

schéma de Silvertsein et al., 2015.



1.4.4 Efficacité de la rTMS profonde dans la dépression résistante

Récemment, plusieurs bobines (Hesed-1 ou H1, Double Cone, C-shaped, crown...) ont été développées pour théoriquement induire un champ magnétique sur une plus grande profondeur que les bobines TMS standard, et sans augmentation significative de l'intensité du champ électrique dans les régions corticales superficielle. Leur application clinique en rTMS dans la dépression a été étudiée et retrouve selon les études une réponse entre 38 et 60%(3,131,132). A ce jour, les bobines de rTMS approuvées par la FDA sont les bobines figure en 8 ou papillon (associée à la rTMS standard) et depuis 2013, les H1-coils pour la rTMS profonde (133). Les essais cliniques d'efficacité de la rTMS profonde utilisent majoritairement les bobines H1 avec une stimulation du dIPFC dans leur protocole. Filipcic et al, ont publié en 2019 la première étude comparative, randomisée, à trois bras en double aveugle pour évaluer l'efficacité et la tolérance des bobines H1. Les résultats montrent une significativité statistique sur la réponse de la H1 comparativement à la bobine standard figure-en-8 (60% vs 43%, p= 0.040) et au groupe contrôle (11% p<0.001 vs H1 et p=0.003 vs figure-en-8). L'étude ne montre pas de supériorité significative sur le taux de rémission(134). L'efficacité clinique des bobines Double-Cône (DC) a quant à elle été évaluée avec un protocole de stimulation impliquant une autre cible de stimulation : le dmPFC. Moins de cinq essais cliniques ont été publiés et un seul a proposé un essai contrôlé versus rTMS et Placebo. Cette étude, publiée par Kreuzer en 2015 et ciblant le CCA en proposant une stimulation sur le dmPFC n'a montré aucune différence entre les trois bras de traitement en termes de rémission et de réponse mais une réponse à 3 semaines significativement plus importante entre le groupe rTMS Double-Cône (DC-rTMS) et le groupe rTMS standard(135).

TABLEAU 1 : PRINCIPALES ETUDES DE LA RTMS DOUBLE CONE (DC-RTMS) DANS LA DEPRESSION PHARMACO-RESISTANTE :

Auteurs	cible	Design	CJP	nombre de sujets	protocole stimulation	Résultats
Schulze 2016(136)	dmPFC	ouvert	HAMD	21	20 sessions 120% RMT 10 HZ 5 sec on 10 sec off 6000 pulses in 60 trains	absence de détérioration cognitive. amélioration Stroop test p=0.012 réponse 52.4% rémission 47.6%
Schulze 2017(137)	dmPFC	Rétrospective	BDI II	130 65 1/j 65 2/j	20 à 30 sessions 120%RMT deux fois / jour : 20HZ, 2.5 s on et 10 s off, 30 trains, 6000 pulses/j. une fois/ jour : 10 Hz, 5 s on et 10 s off, 60 trains 6000 pulses/J.	réponse : 1/J = 35,4% p=0.589 2/J = 41,5% rémission : 1/J= 35,4% p=1 2/J =33,8%
Salomon, 2014(138)	dmPFC	ouvert	HAMD	25 bipolaire 4 unipolaire 21	20 sessions neuronavigation 120% RMT 10 HZ 5 sec on 10 sec off 6000 pulses en 60 trains IRM fonctionnelle	↓ 45% HAMD données de connectivité : - Baseline : hyperactivité dmPFC-sub génualACC (sgACC) and sgACC-dorsolateral PFC + hypofonctionnement cortico-thalamique, cortico-striatal, cortico-limbique associé à une meilleure efficacité. - modifications de connectivité : corrélation entre ↓ HAMD et ↑ dmPFC-thalamique ($r=0,50$) et ↓ sgACC - cortex-caudé ($r=-0,47$).

Kreuzer(135),2015	dmPFC	3 bras	HAMD BDI CGF GAF	papillon: 15 DC: 13 Sham: 12	15 sessions 4000 pulses/j 110% RMT 10 Hz	résultats HAMD : réponse : p=0.290 sham :25% DC :46% papillon : 27% remission p=0.717 sham :25% DC : 38,5% papillon : 20% Group X temps interaction pour ↓ HAMD p=0.049 Effets non maintenus à 12 semaines
Bakker(139) 2015	dmPFC	Chart review	HAMD BDI-II	ACDC 185 10 HZ : 98 ITBS : 87	20-30 sessions 120% RMT standard : 10_HZ 5 sec on 10 sec off 6000 PULSES /J ITBS : 1200 PULSES/J 2sec on 8 sec off repérage neuronavigué IRM	BDI II HAMD17 réponse : p=0.76 réponse : p=0.86 10 HZ : 40,6% 50% ITBS : 43% 48 ,5% rémission : p=0.87 rémission : p=0.157 10 HZ : 29,2% 38.5% ITBS : 31% 27%
Downar 2014	dmPFC	ouvert	HAMD	47 Répondeurs : 24 Non-répondeurs : 23	20 sessions IRM fonctionnelle	non répondeurs : <ul style="list-style-type: none"> • Anhédonie • vmPFC gauche +++ répondeurs : <ul style="list-style-type: none"> • absence d'anhédonie • dorso-hypoactifs PFC r anhédonie/réponse = -0.61, p= 0,1 10^-6

Ces résultats préliminaires sont encourageants mais un certain nombre de données reste à déterminer. La plupart des essais sont ouverts et aucune étude n'a comparé l'efficacité de la DC-rTMS vs rTMS standard sur le dlPFC gauche (140).

Au total, l'étude de la littérature identifie majoritairement des essais ouverts. Les études en double aveugle contrôlées sont encore peu nombreuses et pourtant nécessaires (versus placebo, versus rTMS standard et versus DC-rTMS). L'efficacité antidépressive de la rTMS profonde doit être évaluée non seulement à partir d'échelles psychométriques, mais également à partir de marqueurs biologiques et notamment de l'imagerie. En effet, les essais cliniques contrôlés en rTMS associés à l'imagerie (IRMf ou nucléaire) ont un double

intérêt. Le premier est d'identifier le matériel et le protocole le plus efficace et le mieux toléré. Le deuxième est d'obtenir des informations sur des marqueurs prédictifs de réponse mais aussi d'aboutir une classification plus précise des symptômes dépressifs en les corrélant à des biomarqueurs biologiques et d'imagerie.

2. METHODE

2.1 Les objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité antidépressive de la stimulation par une bobine Double-Cône (DC-rTMS) utilisée en add-on par rapport à la rTMS standard de référence dans une population de patients pharmaco-résistants. Nous avons cherché ainsi un effet thérapeutique potentiellement supérieur sur la dépression de la DC-rTMS.

L'objectif secondaire était de déterminer des marqueurs métaboliques de réponse à la rTMS. D'autres objectifs étaient également évalués au cours de l'étude :

- Comparer l'impact de la DC-rTMS à la rTMS standard sur la qualité de vie ;
- Comparer les effets secondaires mesurés par une échelle spécifique ;
- Etudier le métabolisme des patients inclus dans l'étude en réalisant des analyses comparatives en sous-groupes.

2.2 Description des critères d'évaluation

2.2.1 Critère de jugement principal :

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) est une échelle d'hétéroévaluation de la sémiologie dépressive en 10 items avec une cotation maximale de 60 points. Elle est courte et d'un emploi relativement facile (Montgomery et Asberg 1979 ; validation française Pellet, 1987). Elle fournit un bon indice de gravité globale de la dépression et elle est sensible aux changements. Le critère de réponse est défini par une diminution supérieure ou égale à 50% de ce score. Le critère de rémission est défini par un score MADRS inférieur ou égal à 10(141).

2.2.2 Critères de jugement secondaire :

- Auto-questionnaire court sur les symptômes de la dépression, QIDS-SR-16

(Rush et al., 2003). Il comporte 16 items gradués de 0 à 3. Cette échelle fournit une note globale d'intensité du syndrome dépressif allant de 0 à 48 de la semaine écoulée. Il s'agit d'une échelle brève, sensible, valide, facile à remplir et dont la structure factorielle est bien documentée et validée en français.

- ***Medical Outcome Study Short Form (SF-12)*** (Gandek, Ware et al. 1998) : échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie est une version réduite du SF-36. La SF-12 permet d'obtenir deux scores : un score de qualité de vie mentale et sociale et un score de qualité de vie physique. Ces deux scores ont été construits de façon que la moyenne en population générale soit de 50. Le score de qualité de vie mentale et sociale est compris entre 5,89058 et 71,96825. Le score de qualité de vie physique est compris entre 9,94738 et 70,02246.

- ***L'échelle UKU*** permet d'évaluer les effets secondaires. Elle est constituée de 48 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définie et en 3 degrés d'imputabilité. Dix variables correspondent à des effets secondaires psychiques, 8 à des signes neurologiques, 11 à des troubles neurovégétatifs et 19 à des troubles divers : cutanés, pondéraux, sexuels et gynécologiques, maux de tête et dépendance (psychique et physique)(142).

2.3 Le plan expérimental

Il s'agissait d'une étude monocentrique (CHU de Marseille) prospective, comparative et randomisée, en deux bras de traitement : DC-rTMS et rTMS standard (Promoteur : APHM, Appel d'Offre Recherche Clinique junior 2014, enregistrée sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT02559466).

2.3.1 Mesures prévues pour réduire les biais

La randomisation était faite à l'inclusion du sujet par l'équipe médicale, après avoir vérifié l'éligibilité du patient et obtenu son consentement. Les listes de randomisation étaient établies de manière centralisée par le Service de Santé Publique du CHU de Marseille, qui fournissait les enveloppes de randomisation, la méthode retenue étant celle des blocs de patients permuts. Chaque sujet bénéficiait de l'une des deux modalités de prise en charge tirées au sort. L'étude était conduite en double aveugle (les patients et les évaluateurs ne savent pas s'ils reçoivent une stimulation profonde ou standard). Les évaluations cliniques (initiales et finales) et les sessions de rTMS étaient réalisées par des investigateurs différents. L'investigateur réalisant la rTMS connaissait le type de stimulation (rTMS/DC-rTMS). En revanche, les évaluations cliniques étaient réalisées en double aveugle (l'investigateur en charge des évaluations cliniques ne connaît pas le type de stimulation reçue par le patient).

2.3.2 Population

Le recrutement de l'échantillon de sujets était prévu lors d'une consultation spécialisée avec un médecin psychiatre du Pôle Psychiatrie au CHU de Marseille. Ce dernier confirmait le diagnostic d'EDC (selon les critères DSM). Ce recrutement s'est déroulé entre octobre 2015 et mars 2018.

- Critères d'inclusion :

- Sujets volontaires répondant au diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (EDC).
- Sujet droitier.
- Hommes et femmes de plus de 18 ans présentant un épisode dépressif majeur (selon les critères du DSM), isolé ou récurrent.
- Critères de résistance définie comme l'échec de deux antidépresseurs à dose efficace pendant une durée de six semaines.
- Traitement médicamenteux stable depuis au moins deux semaines.

- Critères de non-inclusion :

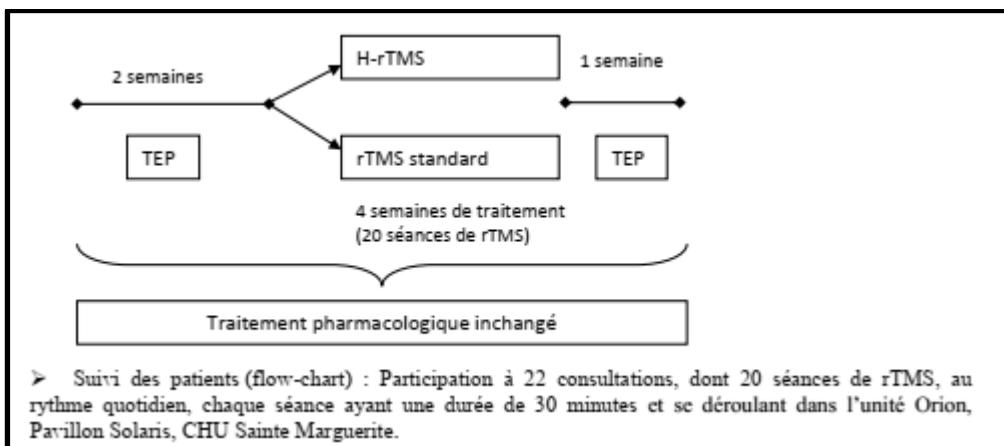
- Trouble bipolaire de type I ou II
- Dépression avec caractéristiques psychotiques
- Diagnostic comorbide de schizophrénie selon l'axe I DSM
- Malade hospitalisé sous contrainte ou sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle).
- Contre-indication à la pratique de la rTMS.
- Grossesse ou allaitement en cours
- Affection somatique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales (ex : SEP, Lupus, maladie de Parkinson, épilepsie, démences...).
- Prise de benzodiazépines

- Nombre de sujets nécessaires et durée de participation à l'étude : 30.

- La durée de participation à l'étude de chaque personne : 4 semaines.

2.3.3 Schéma et conduite de la recherche

FIGURE 13 : PROTOCOLE



La séance 0 correspondait à la vérification des critères d'inclusion et de recueil du consentement et à la réalisation du TEP-18FDG cérébral. La séance 1 correspondait à une nouvelle vérification des critères d'inclusion, au remplissage des différents questionnaires, à la détermination du seuil moteur (au niveau du dIPFC gauche à la fréquence de 10 Hz, intensité à 120% du seuil moteur, 2000 stimulations par séance). De la séance 2 à la séance 19 se déroulaient les séances de rTMS. La séance 20 était consacrée au remplissage des différents questionnaires et à la dernière séance de rTMS. La séance 21 correspondait à la réalisation du TEP-18FDG cérébral.

2.3.4 Protocole TEP-18FDG

La consommation de glucose cérébrale est un bon marqueur de l'activité neuronale puisqu'environ 95 % de l'énergie en adénosine triphosphate nécessaire au fonctionnement cérébral provient du métabolisme glycolytique. La TEP cérébrale au 18FDG est une technique d'imagerie nucléaire permettant d'étudier cette consommation. Bien qu'irradiante et moins performante sur la résolution spatiale que l'IRM, la TEP est beaucoup plus sensible et permet une détection précoce des altérations du fonctionnement cérébral. Elle est également moins associée au risque de claustrophobie. Ses indications en pratique courante concernent la prise en charge des troubles neurocognitifs, de l'épilepsie, des pathologies neuro-oncologiques, des symptômes parkinsoniens, des encéphalites... Elle a d'ailleurs montré sa supériorité en termes de sensibilité et de spécificité à la scintigraphie de perfusion cérébrale pour la prise en charge des maladies neurodégénératives(143–146). Elle

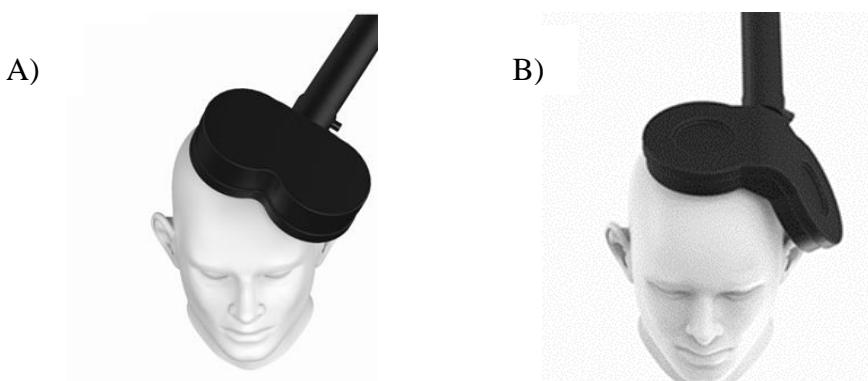
offre une aussi meilleure résolution spatiale que la scintigraphie de perfusion cérébrale et est l'examen moléculaire de référence dans le bilan des encéphalites et des tumeurs cérébrales(147–149). En psychiatrie, il s'agit d'une technique intéressante pour explorer les diagnostics différentiels en cas de résistance pharmacologique. En recherche, elle permet l'étude des mécanismes neuro-fonctionnels impliqués dans les troubles mentaux, l'effet neuro-fonctionnel de certaines thérapeutiques (pharmacologiques, psychothérapeutique, stimulation cérébrale) et l'étude de marqueurs prédictifs de réponse à ces dernières(150–152).

Les TEP-18FDG cérébraux ont été effectuées dans le service de médecine nucléaire du CHU de Marseille. Les sujets inclus ont été soumis au même protocole d'acquisition des images, à partir de la même caméra (Discovery 710, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). Les patients devaient être à jeun 6h au moins avant l'examen et éviter les efforts physiques intenses la veille et le jour de l'examen. Le radiotraceur Fludesoxyglucose-18F (18-FDG) était injecté aux patients 30 minutes avant l'acquisition des images. Les patients injectés étaient allongés au repos dans un box dédié avant l'acquisition. La durée de l'acquisition était de 15 minutes, et incluait une reconstruction des images dans les plans de l'espace, suivant l'axe bi-commissural. Les images étaient enregistrées sous format DICOM pour les analyses statistiques.

2.3.5 Protocole de rTMS

Les stimulations ont été délivrées à l'aide d'un appareil Mag pro 100 (MagVenture). Ce stimulateur, aux normes CE permet de délivrer des stimulations à haute fréquence, 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 rTMS sont réalisées quotidiennement du lundi au vendredi sur une durée de 4 semaines. Deux types de bobines étaient refroidies par le dispositif de refroidissement externe étaient utilisées : la cool DB80 pour la DC-rTMS et la cool B65 pour la rTMS standard (figure-en-huit), distribuées également par MagVenture.

FIGURE 14 : BOBINE STANDARD(A) ET ACDC (B) (CF. ARTICLE EN ANNEXE)



Les critères de stimulation étaient adaptés en fonction des connaissances actuelles de la littérature, conformément à ceux employés lors des études récemment publiées et en respect des recommandations :

- fréquence 10 Hz ;
- intensité de stimulation 120% du seuil moteur (MT) ;
- nombre de séances : 20 ;
- nombre de trains par séance 40 ;
- durée d'un train individuel 5 secondes (période "on") ;
- durée d'un intervalle inter-train 25 secondes (période "off") ;
- nombre total d'impulsions par séance 2000 ;

Afin de déterminer les critères d'intensité thérapeutique, il était nécessaire, lors de la première séance de réaliser une « titration » c'est-à-dire de mesurer le seuil moteur des sujets : ce seuil correspond à l'intensité minimale permettant d'obtenir, dans 50 % des cas au moins, une contraction de l'abducteur du pouce par stimulation TMS du cortex moteur. Cette mesure était renouvelée le premier jour de chaque semaine.

Les principaux travaux évaluant l'efficacité de la rTMS dans le traitement des EDC ont utilisé des paramètres anatomiques pour localiser l'emplacement de la bobine de stimulation. Conformément aux données de la littérature, la bobine était placée au regard du cortex dorso-latéro préfrontal gauche(dIPFC). Cette «cible» est située 7 cm en avant, dans un plan para sagittal, du point de stimulation optimal déterminé lors de la titration du seuil moteur

du long abducteur du pouce (111). La bobine était placée tangentielle au crâne, et orientée à 45° par rapport au plan sagittal.

2.4 Gestion des données et statistiques

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé en prenant en compte le score de l'échelle MADRS. Le calcul reposait sur le fait que la différence attendue cliniquement pertinente du score total de l'échelle MADRS entre 2 groupes correspondait à 15% du total (60 points), soit une valeur de 9 points. De plus, la différence attendue devait être mise en évidence avec un risque alpha de 5%. Sous ces hypothèses, en situation bilatérale, avec une puissance de 80% et un écart-type de 9, le nombre de sujets à inclure par groupe était alors de 13 par groupe. Afin de prévenir les effets des perdus de vue cet effectif est augmenté de 10 %, soit 15 sujets. Ainsi, le nombre de sujets nécessaires était estimé à 30.

L'analyse principale portait sur la population en intention de traitée (ITT). Les variables qualitatives étaient présentées sous la forme de proportions et effectifs, les variables quantitatives à l'aide des moyennes et écart-types. Pour chaque variable était précisée la proportion de données manquantes. La comparabilité des 2 groupes a été réalisée sur l'ensemble des variables disponibles à l'inclusion afin de s'assurer de la comparabilité initiale et l'homogénéité des variances. Les analyses de régression logistiques présentées ont concerné les variables pour lesquelles une différence statistiquement significative a été mise en évidence. L'analyse comparative a été réalisée en aveugle, c'est-à-dire que ni le statisticien, ni l'investigateur principal ne connaissaient l'identification des groupes. Une fois que l'analyse comparative à l'inclusion a été faite, l'analyse comparative portant sur les critères d'évaluation a été réalisée. Les variations de score à la MADRS (critère principal) ont été comparées entre les 2 groupes par un test du chi-deux. La même procédure a été suivie pour comparer les 2 groupes sur les critères de jugement secondaires (variables quantitatives) en utilisant le test de comparaison de moyenne adapté aux conditions d'application.

Les analyses secondaires intégraient les données de TEP-18FDG. Elles ont été conduites à partir du logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London, U.K) sur cerveau-entier et à l'échelle du voxel pour étudier les différences de métabolisme entre les groupes et au cours du temps. Le

logiciel SPM est un logiciel internationalement validé pour réaliser des analyses voxel à voxel(153). L'avantage de cette procédure est l'entièvre automatisation du traitement. La première étape du traitement des données est l'étape de normalisation spatiale qui va « déformer » les images de chaque cerveau afin de les replacer dans un repère anatomique standard, appelé « template ». La seconde partie de cette analyse quantitative consiste en une analyse statistique voxel-à-voxel, qui permet une comparaison des valeurs de chaque voxel cérébral entre des groupes d'individus. Dans notre étude, toutes les images ont été normalisées dans le template proposé par SPM8, puis lissées par un filtre gaussien FWHM à 8mm. Les analyses ANOVA étaient prévues pour effectuer les comparaisons en sous-groupes. Elles prenaient en compte le type de protocole (rTMS ou DC-RTMS), le critère de jugement principal (réponse ou non réponse), et la session (avant, après rTMS). Les analyses étaient ajustées sur l'âge et certaines caractéristiques cliniques (durée de l'épisode, chronicité, trouble anxieux comorbide, nombre d'épisodes...). Les cartes SPM obtenues reposaient sur un seuil de significativité défini par un T à 2.66, pour un p=0.005. Le nombre de voxel attendu par cluster était de 154.509. Les corrections pour le volume ont été effectuées après simulation Monte Carlo avec un nombre de voxel attendu par cluster supérieur à 154 pour contrôler les erreurs de type 1 (faux positifs). Les analyses SPM8 ont été complétées par des analyses statistiques sur logiciel SPSS. Ces analyses avaient deux objectifs. Le premier était de décrire et de comparer les sous-groupes pour lesquels des clusters avaient été identifiés en incluant les variables d'imagerie obtenues en SPM8 (index de métabolisme glucidiques). Le deuxième était de réaliser des analyses de corrélation (coefficient de corrélation de Pearson) pour identifier des facteurs prédictifs de réponse. La taille de l'échantillon étant insuffisante pour réaliser des analyses intra-groupes, les analyses de corrélation ont été effectuées sur l'ensemble de l'échantillon.

3. RESULTATS

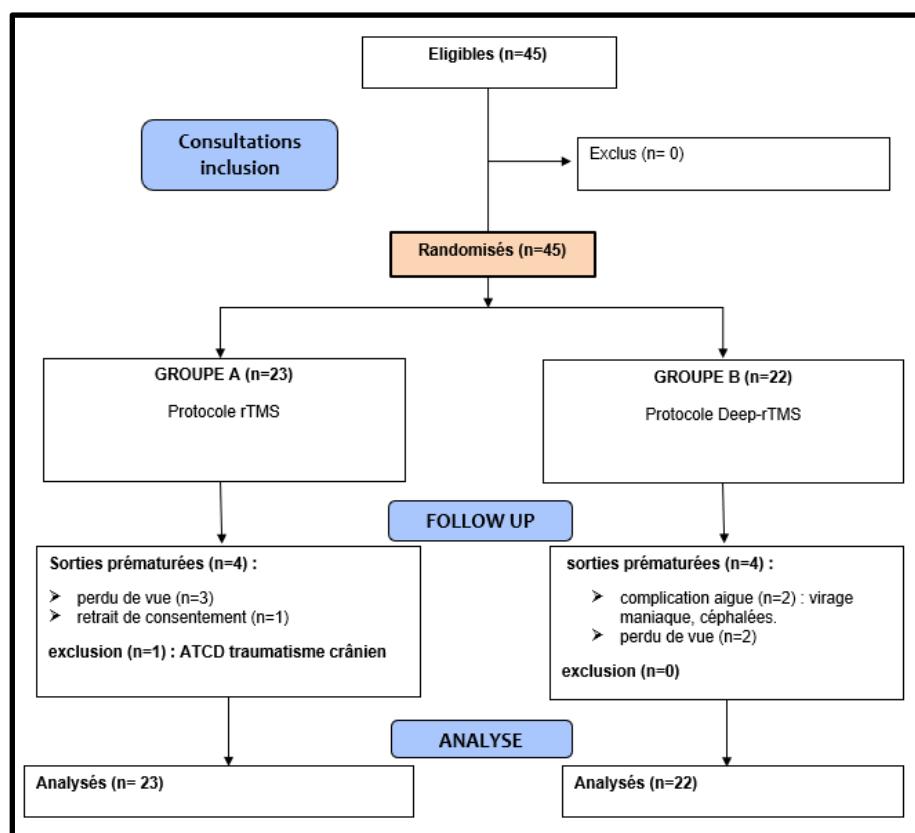
3.1 Flow-Chart

45 sujets ont été inclus dans l'étude. 23 ont été randomisés dans le groupe A (protocole rTMS standard, bobine figure-en-huit) et 22 ont été randomisés dans le groupe B (protocole Deep-rTMS, bobine Double-Cône).

Au cours du protocole, 8 patients sont sortis prématurément de l'étude et un patient a été exclu après la randomisation.

L'analyse statistique principale a été réalisée en ITT sur les 45 patients initialement randomisés. Les analyses secondaires ont été effectuées sur les 36 patients qui ont bénéficié de l'intégralité du protocole.

FIGURE 15 : FLOW-CHART (D'APRES LE CONSORT 2010 FLOW DIAGRAM)

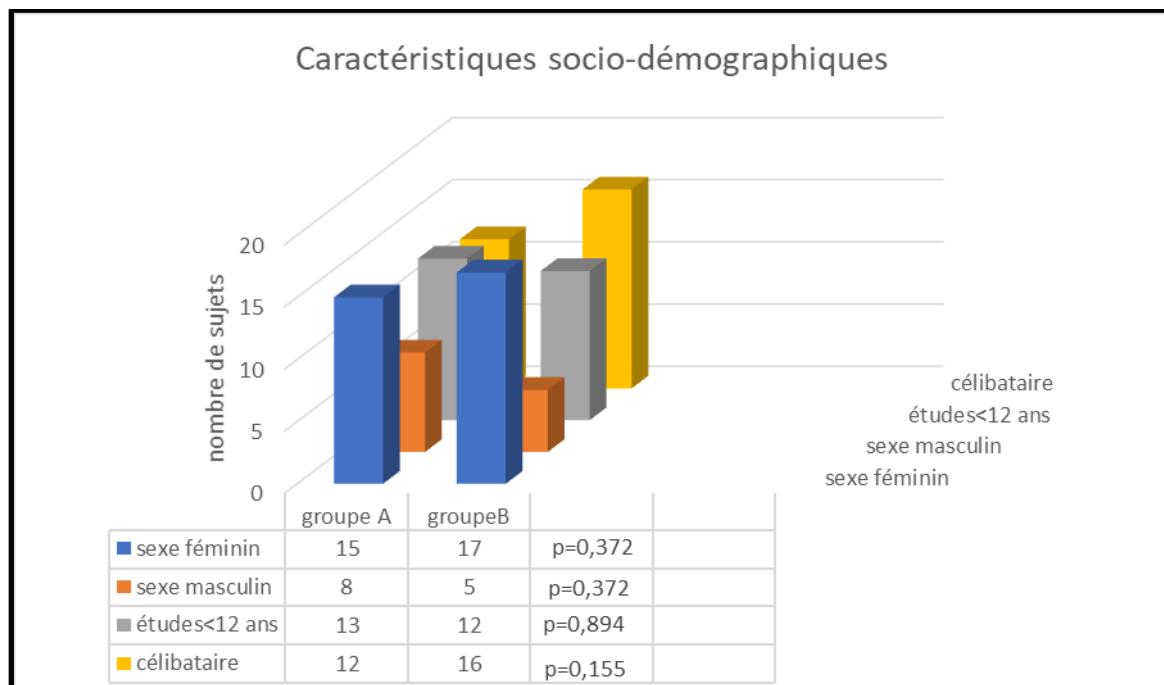


3.2 Caractéristiques générales de la population

L'âge moyen des 45 sujets inclus était de 48 ans (DS=12). La population de cette étude se composait de 13 hommes et de 32 femmes. Les sujets présentaient tous des critères cliniques de dépression résistante d'intensité modérée (score de Maudsley 9,42±1,76) avec un score MADRS moyen de 31,87 (DS=11), traduisant un épisode en cours d'intensité moyenne. 73,3% (n=33, IC95% [60%-86%]) des sujets présentaient un épisode actuel chronique et 42,2% (n=19, IC95% [28%-56%]) souffraient également d'un trouble anxieux, comorbidité psychiatrique fréquemment associée à la dépression et facteur de risque de résistance.

3.3 Caractéristiques socio-démographiques

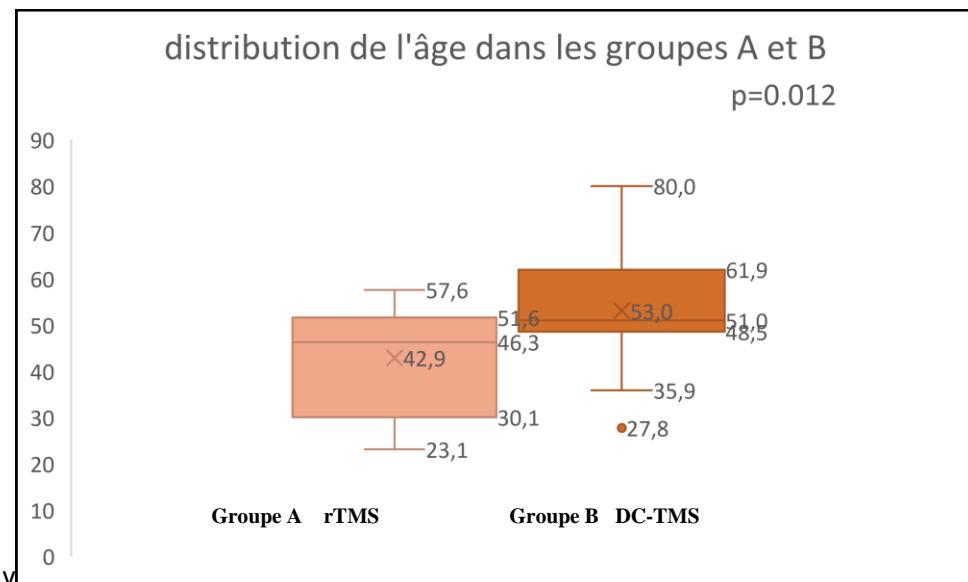
FIGURE 16 : CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES (VARIABLES QUALITATIVES)



Les groupes A et B étaient tous deux constitués de 15 femmes et 8 hommes pour le groupe A et 17 femmes et 5 hommes pour le groupe B. Les proportions de sujets avec un faible niveau d'étude étaient non négligeables dans les deux groupes : 56,5% (IC95% [36,5%-76,5%]) des sujets du groupe A et 54,5% (IC95% [35,5%-73,5%]) des sujets du groupe B. Il en était de même pour le nombre de sujets célibataires : 52,2% (IC95% [22,2%-82,2%]) des sujets du groupe A et 72,7% (IC95% [54,7%-92,7%]) des sujets du groupe B. Le genre féminin, le bas niveau d'étude et le statut marital sont des facteurs de risque de dépression résistante. De

plus, la prévalence de la dépression en France est deux fois plus importante chez la femme en France. Il n'est donc pas inhabituel d'obtenir un échantillon comportant proportionnellement plus de sujets féminins, célibataires et n'ayant pas fait d'études supérieures.

FIGURE 17 : DISTRIBUTION DE L'ÂGE DANS LES GROUPES A (RTMS) ET B (DC-RTMS)



Les deux groupes ne semblaient pas comparables pour l'âge ($p=0,012$). Chez les 45 sujets inclus ainsi que dans les deux groupes, l'âge moyen s'inscrivait dans la tranche d'âge 35-55 ans pour laquelle la prévalence la dépression est l'une des plus élevée en France (estimée à 9% selon INSERM, 2014). Le groupe A était constitué de sujets plus jeunes avec un âge moyen de 43 ans (DS=12) contre 53 ans pour le groupe B (DS=12). Le groupe A était un peu moins représentatif de la population cible, la dépression résistante étant plus à risque chez les sujets de plus de 60 ans. Environ un quart des patients avaient plus de 60 ans dans le groupe B alors qu'aucun sujet âgé (de plus de 60 ans) n'a été randomisé dans le groupe A. Cependant, compte-tenu du faible effectif, cette différence pouvait être due à un artéfact d'échantillonnage. Les groupes A et B étaient comparables sur l'ensemble des autres critères : genre, niveau d'étude et statut marital.

3.4 Caractéristiques cliniques de la population

TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET SCORES PSYCHOMETRIQUES A L'INCLUSION

	sujets (n=45)	groupe A rTMS (n=23)	groupe B DC-rTMS (n=22)	p-valeur
Durée de la maladie (années)	13,75±12,87	11,71 ±8,63	15,88 ±16,11	0,759
nombre d'épisodes dépressifs	1,55±1,27	1,35±0,775	1,76±1,64	0,556
Chronicité de l'épisode en cours	33 (73,3%)	18 (78,3%)	15 (68,2%)	0,420
MAUDSLEY Staging Method (refractory scale)	9,42±1,76	9,61 ±1.61	9,23 ±1,92	0,510
Trouble anxieux	19 (42.2%)	12 (52.2%)	7 (31.8%)	0,167
MADRS score	31,87±11	32,87±11,39	30,82 ±10,87	0.311
QIDS-SR16 score	17,39±5	18,09±4,63	16,68 ±5,48	0.480
SF-12 score physique	38,67±10,69	39,60 ±8.94	37,65 ±12,50	0.332
SF-12 score mental	45,15±7,42	44,35±5,99	46,02 ±8,81	0.521

Dans les deux groupes, les caractéristiques cliniques étaient comparables. La durée moyenne de la maladie était de plus de dix ans. L'épisode en cours était chronique pour 70% des sujets. L'intensité de la dépression était modérée sur les échelles d'auto et d'hétéro-évaluation. Le score de Maudsley correspondait à une résistance modérément sévère. Plus de la moitié des patients du groupe A avaient un trouble anxieux comorbide (52,2%, IC95% [22,2%-82,2%]) contre un peu moins d'un tiers pour le groupe B (31,8%, IC95% [12,8%-50,8%]). L'évaluation de la qualité de vie était comparable entre les deux groupes et les scores étaient discrètement inférieurs à 50, le score SF-12 moyen de la population générale française.

3.5 Caractéristiques pharmacologiques

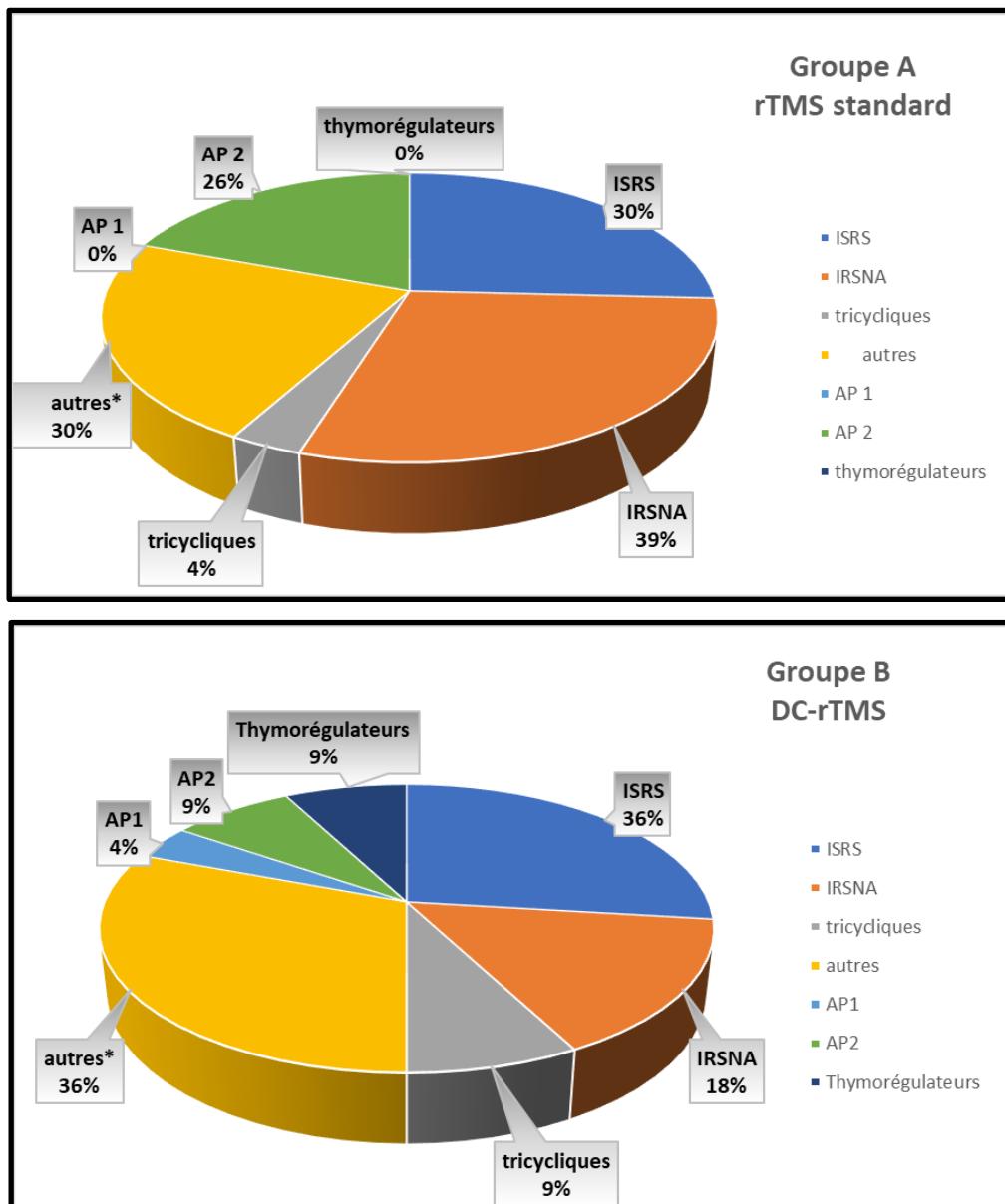
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES A L'INCLUSION

	sujets (n=45)	groupe A (n=23)	groupe B (n=22)	p-valeur
Antidepresseurs				
<i>ISRS</i>	15 (33,3%)	8 (30,4%)	7 (36,4%)	0,673
<i>IRSNA</i>	13 (33,3%)	9 (39,1%)	4 (18,2%)	0,121
<i>tricycliques</i>	3 (6,7%)	1 (4,3%)	2 (9,1%)	0,608
<i>autres</i>	15 (33,3%)	7 (30,4%)	8 (36,4%)	0,673
Antipsychotiques				
<i>première génération</i>	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0,489
<i>deuxième génération</i>	8(17,8%)	6 (26,1%)	2 (9,1%)	0,243
thymorégulateurs				
<i>lamotrigine</i>	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0,489
<i>lithium</i>	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0,489

Tous les patients ont bénéficié de sessions de r-TMS en add-on d'un traitement pharmacologique. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes.

Dans le groupe A, 3 patients étaient traités en bithérapie (IRSNA+autre antidépresseur). Vingt-six pour cent des patients (5 patients traités par IRSNA et 1 patient traité par ISRS) bénéficiaient d'un traitement par AP de type 2 (stratégie d'augmentation). 16/23 patients étaient traités par antidépresseurs en monothérapie (7 ISRS, 4 IRSNA, 1 tricyclique, 4 autres). Dans le groupe B, 3 patients étaient sous stratégies d'augmentation : 1 patients sous thymorégulateurs et IRSNA, 1 patients sous AP de type 2 et autre antidépresseur, 1 patient sous tricyclique associé à un traitement antipsychotique et thymorégulateur. 19 patients étaient traités en monothérapie (7 ISRS, 4 IRSNA, 1 tricyclique et 7 autres).

FIGURE 18 : PSYCHOTROPES GROUPES A ET B



*mianserine, mirtazapine, agomelatine, tianeptine...

3.6 Réponse au traitement

TABLEAU 4 : TAUX DE REMISSION ET DE REONSE

	GROUPE A rTMS n=23	GROUPE B DC-rTMS n=22	p-valeur
REPONSE (%)	44.4 IC95% [24.4-64.4]	33.3 IC95% [13.3-43.3]	0.45
REMISSION (%)	16.7 IC95% [1.7-31.7]	16.7 IC95% [0.7-32.7]	1

L'efficacité des séances de rTMS était définie par une réponse (diminution supérieure ou égale à 50% du score MADRS lors de la 20^{ème} séance) et/ou une rémission (score MADRS < ou égal à 10). A la fin du protocole, 36 patients ont bénéficié de l'intégralité des sessions de TMS. Dans le groupe A, 8 patients ont répondu au traitement, 3 d'entre eux étaient en rémission clinique. Dans le groupe B, 6 patients ont répondu au traitement, 3 d'entre eux étaient en rémission clinique. La différence attendue entre les scores MADRS totaux entre les deux groupes (de 9 points) n'a pas été mise en évidence avec une différence moyenne retrouvée de 3.5 entre les patients des deux groupes. Aucune différence statistiquement significative sur la variation totale du score entre les deux groupes a été identifiée ($p=0.584$) (cf ANNEXE table 2)

Le deuxième critère de réponse utilisé dans l'étude était la variation du score QIDS-SR16. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la variation du score entre les deux groupes ($p=0.610$). (cf ANNEXE, table 2)

3.7 Qualité de vie

Les scores de qualités de vie SF-12 ont augmenté de 10.7 points (10.9 DS) dans le groupe A rTMS et de 7.2 (11.3 DS) dans le groupe B DC-rTMS pour la composante mentale. L'augmentation en termes de qualité de vie physique est moins importante dans les deux groupes avec une augmentation de 2.1 (5.5 DS) points pour le groupe A rTMS et de 2.2 (9.1 DS) pour le groupe B. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (cf. ANNEXE, table 2).

3.8 Tolérance

Au cours du protocole DC-rTMS, deux patients ont présenté des complications aigues :

- Virage maniaque
- Céphalées

Dans le protocole rTMS standard, deux patients ont présenté des complications aigues :

- Céphalées
- Attaque de panique

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes sur l'échelle UKU.

TABLEAU 5 : SCORES UKU EN PRE ET POST RTMS

		Groupe A	Groupe B	p-value
UKU pré-TMS	I	13.4±4	10.78±5	p=0.1
	II	2.72±1.5	2.22±2.7	p=0.509
	III	6.33±3.1	5.56±3.7	p=0.50
	IV	6.84±4.6	5.17±3.9	p=0.232
UKU post- TMS	I	9.28±4.4	8.39±3.8	p=0.52
	II	1.8±1.8	2.28±2.9	p=0.53
	III	5.39±3.4	4.67±4.2	p=0.58
	IV	6.17±3.8	4.11±3.4	p=0.105
différence moyenne (Δ UKU)	I	-4.1±4.7	-2.4±4.0	p=0.242
	II	-0.9±1.9	0.1±2.2	p=0.146
	III	-0.9±2.2	-0.9±1.9	p=0.937
	IV	-0.7±2.1	-1.1±2.6 DS	p=0.675

3.9 Analyses TEP-18FDG

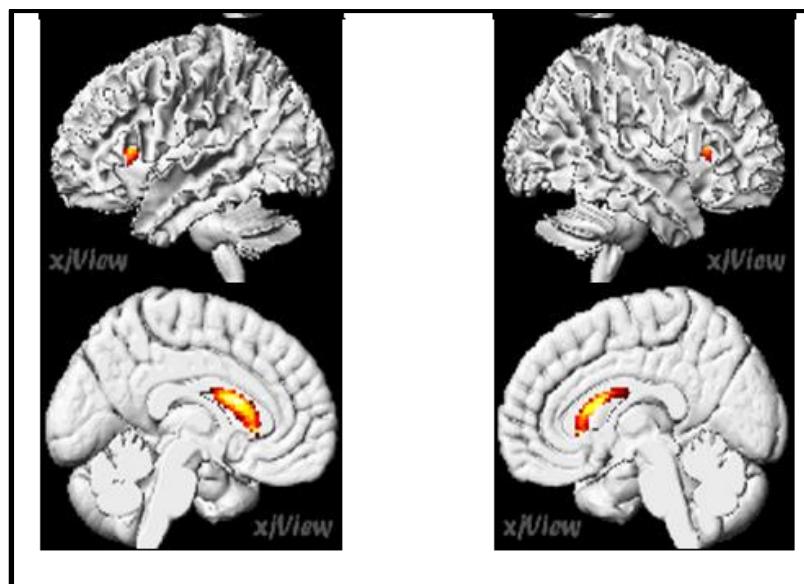
Les analyses TEP-18FDG voxel par voxel ont été conduites sur logiciel SPM8 (Statistical Parametric Mapping version 8) et concernaient les 36 patients ayant bénéficié de l'imagerie TEP-18FDG en pré et en post rTMS. Nous avons réalisé les analyses pour un nombre attendu de voxel=154.509, une significativité pour un $T=2.66$ et un $p < 0.05$, corrigé de la comparaison multiple par méthode FDR. Nous n'avons pas identifié de clusters significatifs sur le comparatif des deux bobines en pré ou en post thérapeutique.

Les analyses comparatives sur le critère de réponse (répondeurs versus non répondreurs) ont identifié plusieurs régions d'intérêts.

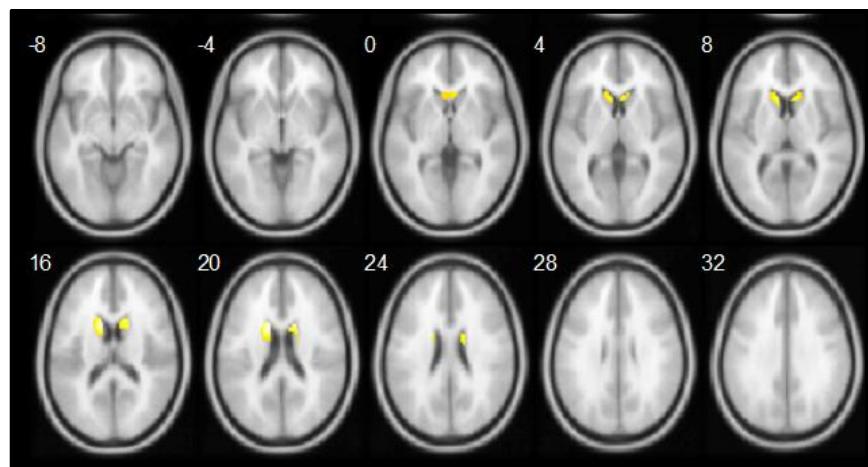
Comparativement aux répondreurs, tous les non répondreurs présentaient en pré-thérapeutique un hypométabolisme du **noyau caudé bilatéral** (Nombre de voxel : 601, Peak MNI coordinate : -12 10 20, Z=4.25, T=4.6).

FIGURE 19 : HYPOMETABOLISME DU NOYAU CAUDE BILATERAL CHEZ LES NON REPONDEURS EN PRE-THERAPEUTIQUE (ZONE COLOREE SUR LES COUPES A ET B).

A) Coupes 3D

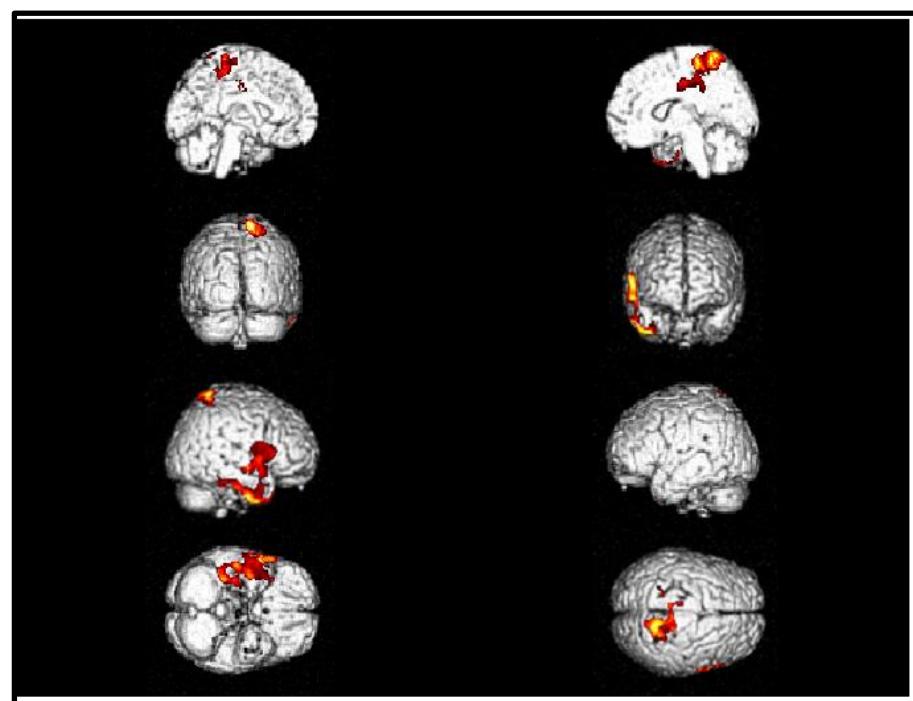


B) Coupes axiales



Les principales modifications du métabolisme en post cure chez les répondeurs concernaient une augmentation du métabolisme du **précunéus** (Nombre de voxel :1645, Peak MNI coordonnées :46,6,-44 Z= 3.79, T= 4.04) et du **lobe temporal droit** (Nombre de voxel :1481, Peak MNI coordonnées :12,-50, 72 Z= 3.67, T= 3.90).

FIGURE 20 : AUGMENTATION DU METABOLISME DU PRECUNEUS ET LOBE TEMPORAL DROIT CHEZ LES REPONDEURS EN COUPE 3D (EN ROUGE).



Les répondeurs et non répondeurs étaient comparables à l'inclusion sur les données cliniques et sociodémographiques (cf tableau).

TABLEAU 6 : DONNEES CLINIQUES A L'INCLUSION DES R ET NR (N=36)

	R (n=14)	NR (n=22)	T(n=36)	p-value
<u>Caractéristiques socio-démographiques</u>				
Hommes	5 (37.5%)	5 (22.7%)	10 (27.8%)	p=0,462
Femmes	9(64.3%)	17(77.3%)	26 (72.2%)	
seul	10(71.4%)	14(63.6%)	24 (66.7%)	p=0.727
Niveau d'études > BAC	11(78.6%)	16(72.7%)	27 (75%)	p=1
âge (années)	44.85±11.5	49.75±14.8	47.84±13.7	p=0.20
<u>Caractéristiques cliniques</u>				
Chronicité	11 (78.6%)	15(68.2%)	26(72.2%)	p=0.767
Nombre d'épisodes	1.29±0.469	1.95±1.7	1.69±1.36	p=0.255
Durée de la maladie (années)	13.17±12.4	12.36±13	12.7±12	p=0.935
Trouble anxieux	7 (50%)	7(31.8%)	14 (38.9%)	p=0.275
MSM	9.79±1.8	9.32±1.8	9.50±1.81	p=0.457
<u>Traitements</u>				
ISRS	6(42.9%)	9 (40.9%)	15 (41.7%)	p=0.908
IRSNA	5 (35.7%)	7(31.8%)	12 (33.3%)	p=1
TRICYCLIQUES	1 (7.1%)	2 (9.1%)	3 (8.3%)	p=1
AUTRES	3 (21.4%)	7 (31.8%)	10 (27.8%)	p=0.706
AP1G	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (2.8%)	p=1
AP2G	3 (21.4%)	4 (18.2%)	7 (19.4%)	p=1
LAMICTAL	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (2.8%)	p=1
LITHIUM	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)	p=0.389
<u>Scores cliniques</u>				
MADRS	31.14±9.5	32±10	31.9.71	p=0.745
QIDS-SR16	17.86±4.5	16.27±5.6	16.9±5.1	p=0.445
SF12 (physique)	40.2±8.34	41.5±11.67	41.02±10.4	p=0.417
SF12 (mental)	28.8±7.12	27.6±12	28.05±10.3	p=0.2

Les résultats de l'analyse comparative des variables métaboliques figurent dans le tableau 7 et confirment les clusters identifiés en SPM8. En effet, on retrouve une différence

statistiquement significative sur le noyau caudé avec un hypométabolisme en pré-rTMS plus important chez les NR ($p<0.0001$). En post-rTMS, les NR présentent un hypométabolisme du lobe temporal droit ($p<0.0001$) et du précunéus ($p<0.0001$) comparativement aux R. Une augmentation significative du métabolisme lobe temporal droit (Δ TEMPORAL DT= 5.23 ± 6.34 , $p=0,002$) et du précunéus (Δ PRECUNEUS= 5.06 ± 6.60 , $p=0,002$) est également retrouvée après traitement par rTMS.

TABLEAU 7 : CONSOMMATION METABOLIQUE DE GLUCOSE CHEZ LES R ET NR

	R (n=14)	NR (n=22)	p-valeur
TEMPORAL DT POST	60.12 ± 4.70	48.4 ± 5.44	$p<0.0001$
Δ^* TEMPORAL DT	5.23 ± 6.34	-3.19 ± 7.40	$p=0.002$
RATIO* TEMPORAL DT	0.10 ± 0.13	-0.06 ± 0.14	$p=0.002$
PRECUNEUS POST	62.63 ± 5.14	50.27 ± 5.89	$p<0.0001$
Δ PRECUNEUS	5.06 ± 6.60	-4.04 ± 7.06	$p=0.002$
RATIO PRECUNEUS	0.10 ± 0.12	-0.70 ± 0.14	$p=0.001$
NOYAU CAUDE PRE	42.70 ± 4.93	33.94 ± 5.03	$p<0.0001$

*Les variables Δ (différence POST-PRE rTMS) et ratio (rapport (POST-PRE) /PRE rTMS) reflètent les modifications métaboliques après rTMS.

Chez les patients en rémission, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée à l'inclusion. Une augmentation significative du métabolisme du précunéus (Δ PRECUNEUS= $7,146\pm8.3$, $p=0,007$) et du lobe temporal (Δ TEMPORAL= $16\pm0,14$, $p=0,007$) était également retrouvée. Comparativement aux sujets en rémission, l'hypométabolisme du noyau caudé chez les sujets qui n'étaient pas en rémission était à la limite de la significativité ($p=0,051$).

TABLEAU 8 : CONSOMMATION METABOLIQUE DE GLUCOSE CHEZ LES SUJETS EN REMISSION ET EN NON-REMISSION.

	<u>Rémission (n=6)</u>	<u>non rémission (n=30)</u>	<u>p valeur</u>
TEMPORAL DT POST	59,78±6,7	51,63±7,20	0,022
Δ*TEMPORAL	7,95±6,4	-1,49±7,4	0,007
RATIO* TEMPORAL	0,16±0,14	-0,02±0,14	0,011
 PRECUNEUS POST	 61,49±8,93	 53,80±7,62	 0,056
ΔPRECUNEUS	7,146±8,3	-2,03±7,49	0,024
PRECUNEUS RATIO	0,14±0,16	-0,033±0,13	0,024
 NOYAU CAUDE PRE	 42,37±6,29	 36,35±5,04	 0,051
NOYAU CAUDE POST	43,43±5,04	34,36±6,11	0,004

*Les variables Δ (différence POST-PRE rTMS) et ratio (rapport (POST-PRE) /PRE rTMS) reflètent les modifications métaboliques après rTMS.

Les analyses de corrélation de Pearson ont concerné l'ensemble des 36 patients ayant effectué l'intégralité du protocole. Des corrélations significatives ont été mises en évidence entre les modifications post-rTMS du métabolisme du lobe temporal droit ainsi que du précunéus et les variations des scores MADRS, QIDS-SR-16 et SF-12m. Au total, dans notre étude, à la fin des 20 séances de rTMS, l'augmentation du métabolisme du lobe temporal droit était corrélé à la diminution du score MADRS ($r = -0,466$; $p=0,004$), du score QIDS-SR-16($r = -0,530$, $p=0,001$) et à une augmentation du score SF-12mental ($r=0,337$, $p=0,045$). De même, l'augmentation du métabolisme du précunéus était corrélé à une diminution des scores MADRS ($r= -0,456$, $p=0,005$) et QIDS-SR-16 ($r=-0,577$, $p<0,001$) et une augmentation du score SF-12mental ($r=0,353$, $p=0,035$).

Le métabolisme du noyau caudé en pré-thérapeutique était négativement corrélée aux scores MADRS ($r=-0,418$, $p=0,011$) et QIDS-SR-16 ($r=-0,428$, $p=0,009$) post-thérapeutiques ainsi qu'aux variations de ces scores. Le métabolisme du noyau caudé pré-thérapeutique était également positivement corrélée au score SF12mental après le traitement par rTMS ($r=0,417$, $p=0,011$).

Ainsi, il semble donc qu'une stimulation efficace du dlPFC gauche sur les scores de sévérité de la dépression et sur la qualité de vie se traduise par une augmentation du métabolisme du précunéus et du lobe temporal droit, et ce, quelle que soit la bobine utilisée. De plus, le métabolisme pré-thérapeutique du noyau caudé bilatéral pourrait être un marqueur de réponse intéressant dans le cadre d'un traitement par rTMS.

TABLEAU 9 : CORRELATIONS SIGNIFICATIVES CHEZ LES 36 SUJETS AYANT EFFECTUE L'INTEGRALITE DU PROTOCOLE.

	Δ MADRS	Δ QIDS-SR16	Δ SF-12mental
Δ TEMPORAL DT	-,370*	-,474**	,365*
Δ PRECUNEUS	-,390*	-,519**	,407*

	ratio MADRS	ratio QIDS-SR16	ratio SF-12mental
ratio TEMPORAL DT	-,466**	-,530**	,337*
ratio PRECUNEUS	-,456**	-,577**	,353*

	MADRS POST	Δ MADRS	ratio MADRS	QIDS POST	Δ QIDS	ratio QIDS	SF12 mental POST	Δ SF12 mental	ratio SF12 mental
NOYAU CAUDE PRE	-,418*	-595**	-695**	-,428**	-509**	-557**	,417*	NS	NS

**La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral)* La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral)NS= non significatif.

4. DISCUSSION

4.1 Les limites de l'étude

L'étude était monocentrique. La taille de l'échantillon était de 45 patients pour un NSN estimé à 30. Un échantillon plus important aurait cependant augmenté la puissance statistique de l'étude. Sept patients ont été perdus de vue au cours de l'étude. Certaines contraintes liées au protocole telles que la réalisation de deux TEP-18FDG et la nécessité de déplacements quotidiens à l'hôpital pendant un mois peuvent expliquer ces chiffres. Le nombre d'évaluations psychométriques prévues était limité. Une évaluation hebdomadaire aurait pu être intéressante pour comparer la cinétique de la réponse. L'absence de suivi, à court, moyen et long terme n'a pas permis d'évaluer les éventuels effets retardés de la rTMS, le taux de guérison, de rechute ou de récidive des sujets traités. Des séances de consolidation chez les sujets répondeurs à la fin des séances n'ont pas été prévues dans le protocole. L'intérêt de l'entretien de l'effet après par un traitement antidépresseur ou des séances de rTMS plus espacées (en moyenne 22 séances en 6 semaines), a été peu évalué. Les études sont contradictoires pour l'intérêt d'un entretien par antidépresseur. Une seule étude comparative a évalué l'intérêt du maintien des effets versus placebo(154) et les résultats étaient encourageants. Nous avons utilisé la méthode standard dite des « sept centimètres » de localisation du site de repérage. Une localisation neuro-naviguée aurait permis un repérage plus précis de la zone et une meilleure reproductibilité de la stimulation à chaque séance. Plusieurs études ont confirmé l'imprécision de cette méthode versus un repérage neuro-navigué(155–157). Une évaluation neurologique et neuropsychologique mieux standardisée (notamment réalisation de tests cognitifs) aurait pu être intégrée dans le protocole. Bien que la recherche d'antécédents neurodégénératifs fût prévue de façon systématique lors de la consultation d'inclusion et que le TEP-FDG cérébral pré-thérapeutique était réalisé par la suite, une telle évaluation aurait conforté l'absence de ce diagnostic différentiel dans notre échantillon. Aussi, intégrer des échelles cognitives comme CJ secondaires aurait pu être intéressant pour tester l'efficacité de la rTMS sur les fonctions cognitives, atteintes dans la dépression(158–160). Concernant la comparabilité des groupes, elle semble discutable sur le critère âge, le groupe B apparaît significativement plus âgé que le groupe A. Cependant, d'une part cette différence bien que statistiquement significative

peut être un artefact d'échantillonnage, d'autre part, les analyses de régression logistiques n'ont pas montré d'influence de l'âge sur la réponse ou la rémission clinique.

Concernant les analyses des données TEP-18FDG, l'échantillon était trop faible pour effectuer les analyses intra-groupes (comparer les R et NR du groupe rTMS standard et les NR et R du groupe DC-rTMS). De plus, une comparaison des variables métaboliques à l'inclusion avec un groupe de sujets sains aurait permis d'augmenter la puissance statistique des analyses TEP. Elle aurait pu nous fournir des informations sur le métabolisme de l'ensemble des sujets dépressifs résistants inclus dans l'étude pour les confronter aux données de la littérature. Cette fonctionnalité n'était pas incluse dans le logiciel SPM8 (le radiotraceur utilisé pour les modèles sains par SPM8 étant différent de celui utilisé dans notre étude).

4.2. Efficacité de la stimulation Double-Cône (DC)

Lors de cet essai, nous avons évalué l'efficacité antidépressive de la rTMS profonde haute fréquence DC au niveau du dlPFC gauche comparativement à la rTMS standard dans un groupe de 45 patients pharmaco-résistants. Pour le groupe rTMS standard, les taux de réponse et de rémission sont équivalents à ceux de la littérature (entre 29 et 60% pour la réponse et 15-20% pour la rémission)(2,161). Concernant le groupe rTMS profonde, les taux de réponse et de rémission de notre étude sont dans la lignée de ceux retrouvés dans la littérature (29 -60% pour la réponse et 15 -29% pour la rémission) (2,3,161). Néanmoins, l'efficacité de la rTMS profonde sur le dlPFC gauche n'a été évaluée que pour les bobines H1-coils. De plus, nos taux demeurent inférieurs à ceux des bobines DC qui sont estimés entre 40 et 52% pour la réponse et 34,7-47,6% pour la rémission(131). Mais là encore, la cible de stimulation était différente puisque les bobines DC n'ont été évaluées que pour une stimulation du dmPFC.

4.3 Effets de la bobine Double-Cône (DC) sur le fonctionnement cérébral.

A ce jour, aucune autre étude n'a publié les effets métaboliques en TEP-18FDG de la stimulation DC. Une étude publiée en 2014 par Salomons et al incluant 25 patients (cf. Tableau 1) a étudié les modifications de la connectivité cérébrale de la stimulation DC en

IRM fonctionnelle en mode par défaut. En pré-thérapeutique, le profil de connectivité corrélé à une meilleure efficacité clinique était le suivant :

- Une **hyperconnectivité cortico-sous-corticale** entre le dmPFC et le sgACC ($r=0,53$) ainsi que le sgACC et le dIPFC ($r=0.56$).
- une **hypoconnectivité cortico-thalamique** (dmPFC-thalamus, $r=-0,51$) **cortico-striatale** (dmPFC-putamen, $r= -0,52$) et **cortico-limbique** (sgACC-insula, $r=-0,54$; sgACC-amygdale, $r=-0,39$).

Les modifications de la connectivité cérébrale par une stimulation efficace (c'est-à-dire associée à une diminution du score HAMD supérieur ou égal à 50 %) constatées lors de cette étude étaient corrélées à :

- Une diminution de la connectivité **cortico-sous-corticale** entre le sgACC et le noyau caudé($r=-0,50$) et le SgACC- CCM ($r=0,47$)
- Une augmentation de la connectivité **cortico-thalamique** impliquant le dmPFC et le thalamus ($r = 0.51$),
- Et une diminution de la connectivité **cortico-limbique** entre le dmPFC et les régions insulaires. ($r=-0,51$).

Downar et al dans une étude publiée en 2014 incluant 24 répondeurs et 23 non répondeurs (cf tableau1) ont étudié la connectivité pré-thérapeutique des patients stimulés par une bobine DC. Le Betweenness Centrality (paramètre issue de la théorie des graphes) permet de caractériser la topologie des réseaux neuronaux en IRMf de repos. L'évaluation de ce paramètre a permis de localiser une zone avec un haut niveau de connexions chez les non répondeurs : **le vmPFC**. Les auteurs ont montré une latéralisation anormale de connectivité concernant les circuits liés à cette région chez les non répondeurs. La connectivité fonctionnelle liée au vmPFC des non répondeurs se caractérise par une latéralisation gauche de l'activité du vmPFC (contrairement à une implication bilatérale décrite chez les sujets sains). Les auteurs ont constaté aussi une **hyperconnectivité** du vmPFC gauche vers plusieurs **régions droites** notamment le dmPFC, le dIPFC, le cortex cingulaire postérieur. Il existe une hypoconnectivité entre le vmPFC gauche et l'ATV, le striatum ventral (Nac) et le noyau caudé (donc une hypoconnectivité **du circuit dopaminergique** relié au vmPFC). La connectivité fonctionnelle est diminuée à gauche entre le vmPFC et le dIPFC, le dmPFC et la

partie antérieure de l'insula. Parallèlement, les auteurs ont montré que les non répondeurs étaient plus anhédoniques que les répondeurs et formulent l'hypothèse de deux sous types de patients dépressifs : les premiers, non anhédoniques dorso-hypoactifs qui sont sensibles à la stimulation du dmPFC et les deuxièmes anhédoniques, ventro-hyperactifs qui seraient sensibles à la stimulation profonde (DBS du Nac ou du sgACC). Cependant, les auteurs n'ont pas étudié les modifications de la connectivité à la fin du protocole(162).

4.4 Le noyau caudé comme marqueur de réponse métabolique ?

Plusieurs études ont décrit que comparativement aux non répondeurs, en pré-thérapeutique, pour les stimulations à haute fréquences, le métabolisme glucidique cérébral était plus important chez les répondeurs au niveau du vmCPF bilatéral, du dlPFC, du CCA rostral. Aussi, par rapport aux non répondeurs, les répondeurs présentaient initialement un hypométabolisme parahippocampique gauche (129,163,164).

Une étude de Paillère-Martinot publiée en 2011 s'est intéressée au métabolisme glucidique cérébral de 17 patients répondeurs et de 14 patients non répondeurs à la rTMS haute fréquence du dlPFC gauche (bobine standard). Comparativement aux non-répondeurs, les sujets sains présentaient un hypométabolisme de l'amygdale gauche et de l'uncus bilatéral. De plus, comparativement aux sujets sains, les non répondeurs présentaient un hypométabolisme des régions insulaires bilatérales, de l'OFC gauche, du dlPFC gauche (129). Le noyau caudé est en interaction étroite avec le dlPFC dans les boucles cortico-sous corticales ainsi que le CCA. L'étude de Li *et al.* en 2010, décrivaient un hypométabolisme striatal chez tous les sujets sains comparativement aux dépressifs résistants. Mais, il n'existait pas dans les analyses une différence statistiquement significative sur le métabolisme du striatum entre les répondeurs et les non répondeurs(164). Dans l'étude de Downar et al (2014), les analyses en IRMf ont identifié une hypoconnectivité en baseline chez les non répondeurs entre le vmPFC gauche et l'ATV, le striatum ventral (Nac) et le noyau caudé (162).

4.5 Les modifications de la fonction cérébrale en rTMS standard et profonde.

Dans notre étude, la stimulation du dlPFC en rTMS avec la bobine DC et la rTMS ont eu un effet similaire sur le métabolisme cérébral. Les zones d'intérêt identifiées par SPM8 étaient le lobe temporal droit et le précunéus. Nous avons préalablement présenté le DMN (69) et

le précunéus fait partie de ce circuit. Au sein de ce réseau, il jouerait un rôle clé dans les mécanismes de représentation mentale (introspection : représentation de soi, estime de soi) mais également dans les fonctions visuo-spatiales et la créativité (165). Les récentes hypothèses neurodéveloppementales et anthropologiques lui confèrent même un rôle clé dans la spécialisation des fonctions cognitives chez l'homme (166), en contraste avec certaines hypothèses d'exaptation impliquant majoritairement le cortex préfrontal (167).

En ce qui concerne son implication dans la dépression, Shi et al ont montré en IRMf une corrélation négative entre la MADRS, la HAMD et l'activité du précunéus chez des sujets ayant présenté un premier épisode dépressif(168). En 2012, une corrélation négative entre la perfusion cérébrale du précunéus post rTMS et l'amélioration sur les scores de qualité de vie a été mise en évidence. Les patients avaient été stimulés à basses fréquences sur le dlPFC droit. La diminution de la perfusion du précunéus après la stimulation était probablement due aux effets inhibiteurs de la stimulation à basse fréquence(169).

Nous avons précédemment montré que des altérations du lobe temporal étaient constatées aussi bien en termes de volumétrie, qu'en connectivité IRMf ou en imagerie nucléaire et que l'asymétrie fonctionnelle droite-gauche demeure discutable(51,52,63,68,129,170). D'autres études ont relaté un hypométabolisme temporal droit plus important chez les patients avec des idées suicidaires(171,172). Concernant l'effet de la rTMS sur les lobes temporaux, Paillère-Martinot et al en 2011, ont montré que les non répondeurs à la rTMS (stimulation standard dlPFC gauche 10HZ) présentaient à l'inclusion un hypermétabolisme temporal gauche(129). En 2010, Li et al ont mis en évidence une diminution après 3 mois de cure de rTMS standard (dlPFC gauche, 10 HZ) chez les répondeurs du métabolisme temporal gauche et une augmentation du métabolisme dans le précunéus. L'effet sur les non répondeurs était une augmentation bilatérale du métabolisme temporal(164). Il serait donc possible que l'asymétrie du métabolisme temporal et un hypermétabolisme du précunéus en fin de traitement soient associés à une stimulation efficace.

4.6 Autres cibles et autres protocoles de stimulation

Aucune étude n'a évalué l'efficacité de la bobine DC sur le dlPFC. L'efficacité de la bobine DC a été évaluée sur une stimulation médio-frontale qui théoriquement permettrait de stimuler plus efficacement l'ACC. L'ACC est impliqué dans certains processus cognitifs, comme

l'évaluation de la pertinence des informations émotionnelles et dans la régulation émotionnelle, mais aussi dans le contrôle de la motivation, dans la modulation de l'attention et des fonctions exécutives.

Parmi les études disponibles sur la stimulation médio-frontale, une étude comparative à 3 bras (DC-rTMS, rTMS standard et placebo) publiée en 2015, incluant 45 patients, a évalué l'efficacité antidépressive de la stimulation en médio-frontale. Les résultats trouvaient un meilleur taux de réponse avec la bobine DC mais sans significativité statistique par rapport aux deux autres bras (6/13 répondeurs dans le groupe DC, 5/13 en rémission, 3/12 répondeurs pour la bobine standard et le groupe placebo, 4/12 en rémission dans le groupe standard et 3/12 en rémission dans le groupe placebo). Cependant, il existait une significativité statistique sur la variation du score à l'échelle de Hamilton HAMD 21, surtout à la troisième semaine de postcure, avec une variation de plus de 10 points pour le groupe DC contre 5 points pour le groupe standard. Cette significativité restait néanmoins transitoire (45).

Une méta-analyse de 2017 a comparé l'efficacité de 8 différents protocoles de stimulation : la **theta burst** rTMS, la rTMS **accélérée** avec plus de 1 session par jour (par exemple : 2 par jour pendant 2 semaines, ou 3 par jour sur 3 jours la première semaine, puis 3 par jour la deuxième semaine, 3 sur une journée la 3eme semaine...)(173), la rTMS **synchronisée** (qui consiste à stimuler à 1HZ de plus que la fréquence individuelle en bande alpha préalablement calculée en EEG)(174), la rTMS **haute fréquence** sur dIPFC gauche, la rTMS **basse fréquence** sur le dIPFC droit, la rTMS **basse fréquence avec stimulation d'amorçage**, dite « priming » à 6Hz sur le dIPFC droit (pTMS)(175), la stimulation **bilatérale** (combinant une stimulation basse fréquence sur dIPFC droit et haute fréquence sur le dIPFC gauche, TMS synchronisée) et la rTMS **profonde** comprenant toutes les bobines actuellement disponibles dans cette indication.

Les auteurs ont inclus 81 études comparatives. Les protocoles de stimulation avec la meilleure efficacité sur les scores cliniques de sévérité comparativement à une stimulation placebo étaient la stimulation bilatérale et la pTMS. Aucune différence avec la stimulation placebo n'a été mise en évidence avec toutes les autres modalités de stimulation. Cependant, ces résultats sont à nuancer, particulièrement pour la pTMS où seules 2 RCT sont disponibles dans la littérature. De plus, les auteurs n'ont pas effectué les analyses

statistiques comparatives qu'en versus placebo, faute de RCT versus d'autres modalités de stimulation(176).

4.7 La bobine de stimulation

Bien que les taux de réponse paraissent sensiblement équivalents pour les bobines Hesed 1 (ou H1) et DC (entre 30 et 60%) et que les taux de rémission semblent supérieurs pour les DC (34,7-47,6% versus 15-20 %), la bobine H1 est la seule bobine reconnue par la FDA pour la rTMS profonde dans la dépression résistante.

Mai lu et Ueno ont montré que les bobines doubles cônes pénètreraient plus profondément que les H1-coil mais augmenteraient le risque de toucher le nerf optique(104). En revanche, les H1-coils auraient une pénétrance plus focale et donc seraient possiblement mieux tolérées par les patients. D'autres auteurs, tels que Deng et al seraient plus favorables à l'utilisation des bobines double cône en rTMS profonde qui nécessiteraient moins d'énergie pour une stimulation efficace et plus profonde car les bobines sont plus larges(99,177). Néanmoins, ces études ont comparé les propriétés physiques des bobines (caractéristiques des champs électriques) à partir d'un modèle de tête factice (sphère aux dimensions et propriétés physiques proches du cerveau) permettant d'enregistrer les courants électriques avec des logiciels spécifiques. Ils ne s'agissaient pas d'études *in vivo*.

Actuellement, il n'existe aucune étude clinique comparative H1 versus DC. De plus, les études d'efficacité de la bobine DC sont moins nombreuses (avec peu d'essais comparatifs et aucune méta-analyse disponible), et concernent une autre cible de stimulation, le dmPFC.

4.8 Perspectives

4.8.1 autres critères de jugement

En plus de ses propriétés anxiolytique et antidépressive, Kedzior et al, se sont intéressés à l'impact cognitif de la rTMS profonde, notamment dans la dépression. Cinq études ouvertes regroupant 46 patients ont retrouvé une amélioration des performances cognitives dans plusieurs domaines incluant les capacités visuospatiales, la mémoire de travail, la vitesse de traitement des informations et l'orientation après la réalisation de 20 séances de D-rTMS(178,179). Une nouvelle échelle valide est actuellement étudiée pour évaluer la

cognition chez les patients dépressifs, la THINC-it (incluant notamment le TMT-B, le DSST, le test de n-back, CRT)(180,181).

Mc Ginn et al se sont évalué l'impact des traits de personnalité sur la réponse thérapeutique de la rTMS profonde chez 15 patients. La rémission clinique serait associée à des taux élevés d'agréabilité et de conscienciosité en pré-stimulation. Le niveau d'agréabilité et d'extraversion étaient linéairement associés à la réponse antidépressive, ce qui n'était pas le cas du névrotisme(182).

4.8.2 Population cible

Chez la personne âgée, 10 à 20 % des hospitalisations seraient liées à des effets iatrogènes de mécanismes toxiques (surdosage relatif) (171–173). En effet, le vieillissement physiologique entraîne des modifications de la **pharmacocinétique** (lenteur de la résorption, modification de la répartition des médicaments, diminution des clairances hépatiques et rénales, augmentation de la biodisponibilité) et de la **pharmacodynamie** (altération du système végétatif, augmentation du risque confusionnel, modification des récepteurs...). De plus, la **polymédication**, favorise les interactions médicamenteuses et la iatrogénie concerne presque la moitié des personnes âgées en France(183,184). Enfin, les psychotropes appartiennent aux classes pharmacologiques les plus pourvoyeuses d'effets iatrogènes chez la personne âgée, avec les médicaments cardio-vasculaires (anticoagulants, statines, anti-arythmiques...), les AINS et anti-infectieux ainsi que les médicaments anticholinergiques prescrits dans les démences (donepezil, rivastigmine...)(185). Tous ces éléments favorisent les effets iatrogènes des psychotropes et participent à une moins bonne efficacité pharmacologique justifiant l'intérêt d'un traitement par rTMS chez ces patients.

Cependant, l'utilisation de la rTMS standard demeure discutable chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Une atténuation de ses effets à partir de l'âge de 45 ans a été décrite (186). Aussi, la rTMS serait inefficace chez les personnes âgées dépressives avec une atrophie cérébrale conséquente (187). Une autre hypothèse est que les paramètres de stimulation pour cette tranche d'âge sont inadaptés. Certains auteurs ont proposé d'augmenter l'intensité de stimulation jusqu'à 140%, proportionnellement au degré d'atrophie corticale(188). Dans ce contexte, une étude plus récente a évalué l'efficacité de la rTMS profonde avec la H1 coil avec un protocole de stimulation « forte dose » sur la dépression des sujets âgés dans une étude contrôlée versus placebo. Les paramètres se composaient de 6012 impulsions par

séance, appliquées à haute fréquence (18 Hz), à une intensité à 120% du seuil moteur. La stimulation était appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral. 52 sujets étaient randomisés et 25 patients ont bénéficié de la stimulation H1 coil (versus 27 dans le groupe placebo). A la fin de la cure, le H1 coil était significativement plus efficace avec des taux de réponse à la MADRS de 44% (vs 18.5%) et de rémission de 40% (vs 14,8%)(189).

La rTMS standard (figure-en-huit sur le dIPFC gauche) semble être efficace dans la dépression parkinsonienne. Shin et al ont constaté une amélioration significative des scores de la MADRS dès la 10^{ème} séance, avec 70% des patients en rémission dès la deuxième semaine ($p>0,05$) et un effet maintenu à 6 semaines après la cure. Le groupe placebo n'a présenté aucune amélioration significative. Les scores moteurs n'ont pas été améliorés(190). Une étude contrôlée de 2016 en rTMS profonde Crown-coil appliquée sur le cortex pré-moteur incluant 46 patients (23 patients dans le groupe placebo/ 23 dans le groupe rTMS) a montré une amélioration significative de la MADRS et des échelles de qualité de vie ($p<0,001$) mais aussi sur les symptômes moteurs sur la MDS-UPDRS ($p>0,05$)(191). Dans la maladie d'Alzheimer, les résultats sont disparates. Une première méta-analyse publiée en 2018, incluant 148 patients, a montré une efficacité significative de la stimulation haute fréquence en rTMS standard figure en huit du dIPFC (gauche ou bilatéral) ou multisite (DLPFC, cortex somato-sensoriel, Broca, Wernicke) sur l'ADAS-Cog non retrouvée sur le MMSE, ainsi qu'aucune amélioration significative sur l'humeur comparativement à une stimulation placebo (192). Une deuxième méta-analyse de 2019, qui incluait 231 patients a montré une amélioration cognitive sur les différentes échelles cognitives (MOCA, MMSE et ADAS-COG) chez les patients avec une maladie d'Alzheimer légère à modérée et recommandaient une stimulation multisite (1 heure par session, 20 minutes de stimulation par site) à haute fréquence(193). Les auteurs n'ont pas montré d'efficacité supérieure de la rTMS standard en add-on de la réhabilitation cognitive ou d'un traitement par mémantine ou anticholinestérasique. Cependant une autre méta-analyse de 2018 avait montré une supériorité de la rTMS standard couplée à la réhabilitation cognitive(194).

Au total, l'absence de détérioration cognitive et l'amélioration des symptômes cognitifs chez les patients dépressifs résistants ou atteints de maladie d'Alzheimer, l'efficacité de la rTMS sur les symptômes psychiatriques et moteurs en cas de maladie de Parkinson, sont encourageants pour le traitement des troubles neurocognitifs (113). Les études contrôlées doivent être poursuivies.

4.8.3 L'étude des marqueurs pour guider les indications

Depuis 2008, l'approche translationnelle de la dépression préconisée par le NIHM dans le projet RDoc, consiste à prendre en compte toutes les variations entre le normal et le pathologique en s'appuyant sur des comportements directement observables et des mesures neurobiologiques.

L'objectif premier de ce modèle n'était pas de reconsidérer les diagnostics mais d'aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent la dépression (physiopathologie, réponse et résistance thérapeutique). Plusieurs auteurs ont évalué ces mécanismes pour différencier certains sous-types cliniques du DSM telles que la dépression mélancolique et la dépression atypique(195–197). Néanmoins, l'étude de ces biomarqueurs ont conduit les chercheurs à s'affranchir progressivement de la classification DSM qui n'intégrait pas suffisamment toute l'hétérogénéité symptomatique de la dépression (symptômes cognitifs, fonctions instinctuelles, comorbidités somatiques, profil métabolique...) et les données socio-démographiques (âge, sexe...).

La méthode d'analyse par classe latente ou LCA est une technique de machine learning permettant une classification non supervisée. Le but est de déterminer des groupes d'occurrence naturelle pour des pathologies ayant des présentations hétérogènes. Elle permet une structuration des données sans hypothèse de classification préalable. Plusieurs articles avec ce modèle statistique de classification ont déjà été publiés. On peut identifier dans la littérature trois principales classes : la « moderate-severe class », la « severe-melancholic class » et « l'atypical class » (198,199). La classe atypique concerne plus particulièrement des sujets jeunes, de sexe féminin, des patients présentant un syndrome métabolique, une augmentation de l'appétit et de la prise de poids avec un IMC plus élevé que dans les deux autres classes. D'autres études ont défini la « mild class » où les symptômes somatiques et anxieux prédominent(200). La classe modérée est caractérisée par des symptômes moins sévères et la présence de troubles anxieux comorbides diverge selon les études. La classe mélancolique se caractérise par une perte de poids, d'appétit, un manque de sommeil, beaucoup plus de symptômes psychomoteurs et moins de pathologies cardio-vasculaires comorbides. Elle concernerait plutôt les hommes avec un âge de début tardif de la maladie(198–200). Néanmoins, plusieurs récentes revues de la littérature

soulignent le manque d'homogénéité des résultats en partie liée à la multitude de modèles statistiques LCA disponibles. De plus, La prise en compte d'autres dimensions de la dépression que la symptomatologie, permettrait une discrimination plus importante(201,202).

Ainsi, d'autres modèles d'apprentissage semi-supervisé ou supervisé, c'est à dire avec une méthode plus prédictive (hypothèses pré-établies), pourraient contribuer également à la classification des pathologies mentales en prenant en compte plusieurs dimensions. En 2017, Drysdale et al ont proposé avec cette méthode, une classification en 4 biotypes issus des données de 333 patients dépressifs. Les auteurs ont relié les données de connectivité en IRMf avec les symptômes et les scores à la HAMD ainsi que les critères de réponse à la rTMS :

- **Le biotype 1** est défini par une connectivité réduite des réseaux fronto-amygdaux 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 rTMS (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 HAMD de 15 à 16% inférieurs aux autres biotypes et à un taux de réponse à la rTMS de 20%.
- **Le biotype 3** est caractérisé par une hyperconnectivité des réseaux fronto-amygdaux et fronto-striataux associés à l'anhédonie et au ralentissement psychomoteur. Le taux de réponse à la rTMS est de 60%.
- **Le biotype 4** se définit par une connectivité réduite des réseaux fronto-amygdaux, une hyperconnectivité des réseaux fronto-amygdaux 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 rTMS et au plus faible taux de diminution du score HAMDS à la fin de la cure(203).

La taille de notre échantillon était insuffisante pour retrouver certains des biotypes définis ci-dessus à partir de nos variables d'imagerie, ou pour envisager des clusters cliniques à l'inclusion. Il est possible que l'hétérogénéité clinique et du profil TEP-18FDG cérébral des sujets notre étude ait pu avoir un impact sur l'efficacité clinique de la stimulation. Cependant, il aurait pu être intéressant de lister les symptômes et les comorbidités

somatiques ainsi que de prélever le matériel biologique des patients (CRP ultra-sensible, glycémie, hormones thyroïdiennes, marqueurs de l'inflammation, profil pharmacogénétique métabolique...) pour enrichir les bases de données, en vue d'études ultérieures. A ce jour, aucune étude de classification en machine learning n'a intégré simultanément les biomarqueurs, les marqueurs de neuro-imagerie et de neurophysiologie et les symptômes cliniques.

CONCLUSION

Notre étude ne montre pas la supériorité thérapeutique de la rTMS profonde Double-Cône sur la rTMS standard au regard des échelles d'évaluation de la dépression et de la qualité de vie. Le manque de comparabilité initiale entre les groupes et l'absence de suivi à long terme des sujets impactent en partie la puissance statistique. Les analyses des données de l'imagerie par TEP-18FDG cérébrale offrent des perspectives intéressantes. Ainsi, les patients qui présentent en fin de stimulation, une augmentation du métabolisme du lobe temporal droit et du précunéus sont ceux qui obtiennent de façon corrélée une meilleure réponse clinique et plus grande amélioration de la qualité de vie. De plus, le métabolisme initial du noyau caudé bilatéral est négativement corrélé aux scores de sévérité cliniques post-thérapeutique. Ainsi, un hypométabolisme pré-thérapeutique du noyau caudé pourrait suggérer une résistance à la rTMS. A notre connaissance, cette étude est la seule ayant comparé l'efficacité dans la dépression résistante de ces deux bobines sur la même cible de stimulation : le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Dans cette indication, les données actuelles de la littérature présentent les résultats de nombreux protocoles différents tant pour les types de matériel utilisé, de méthode de repérage que de paramétrage. Même si cette diversité semble prometteuse en proposant des schémas thérapeutiques adaptables au cas par cas, elle limite tout comme le manque d'essais contrôlés la puissance statistique des méta-analyses. Ici, la poursuite d'essais comparatifs de tout ou partie de ces protocoles sur des populations cibles mieux définies améliorerait les recommandations. Au regard des effets positifs de la rTMS sur la cognition dans la maladie d'Alzheimer et dans la dépression, l'évaluation de son efficacité ne doit plus se limiter aux échelles cliniques de sévérité et de qualité de vie. Ainsi, la rTMS pourrait être indiquée dans la symptomatologie dépressive des troubles neurocognitifs. Par ailleurs, une étude récente a mis en évidence une efficacité simultanée de la rTMS profonde sur la dépression parkinsonienne et sur les symptômes extra-pyramidaux. Enfin, l'étude des marqueurs de réponse contribuerait à guider les indications thérapeutiques et l'adaptation personnalisée des protocoles de stimulation en rTMS.

REFERENCES

1. Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé [Internet]. [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr>
2. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* janv 2014;44(2):225-39.
3. Kedzior KK, Gellersen HM, Brachetti AK, Berlim MT. Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: An exploratory systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 15 nov 2015;187:73-83.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand.* 1 juin 2004;109(s420):21-7.
5. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord.* août 1997;45(1-2):19-30.
6. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ.* 17 févr 2001;322(7283):419-21.
7. DSM-5 [Internet]. [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
8. John Rush A, Giles DE, Schlessier MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. The inventory for depressive symptomatology (IDS): Preliminary findings. *Psychiatry Res.* 1 mai 1986;18(1):65-87.
9. 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.
10. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* déc 1967;6(4):278-96.
11. 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.
12. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1961;4:561-71.
13. Schotte CKW, Van Den Bossche B, De Doncker D, Claes S, Cosyns P. A biopsychosocial model as a guide for psychoeducation and treatment of depression. *Depress Anxiety.* 2006;23(5):312-24.

14. Ghaemi SN. The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juill 2009;195(1):3-4.
15. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 8 avr 1977;196(4286):129-36.
16. Papadimitriou G. The « Biopsychosocial Model »: 40 years of application in Psychiatry. *Psychiatr Psychiatr.* juin 2017;28(2):107-10.
17. 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.
18. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry.* nov 1958;115(5):459-64.
19. Coppen A. The Biochemistry of Affective Disorders. *Br J Psychiatry.* nov 1967;113(504):1237-64.
20. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet Lond Engl.* 18 janv 1969;1(7586):132-6.
21. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965;122(5):509-22.
22. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci.* 2012;21(4):366-92.
23. 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/>
24. 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.
25. 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.
26. Ogłodek E, Szota A, Just M, Moś D, Araszkiewicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacol Rep PR.* oct 2014;66(5):776-81.
27. 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.
28. 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.

29. Newhouse P, Albert K. Estrogen, Stress, and Depression: A Neurocognitive Model. *JAMA Psychiatry*. juill 2015;72(7):727-9.
30. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 29 août 2013;246:199-229.
31. 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.
32. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. févr 2018;30(1):1-16.
33. Zaki NFW, Spence DW, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. mars 2018;268(2):107-18.
34. 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.
35. 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.
36. Mouillet-Richard S, Baudry A, Launay J-M, Kellermann O. MicroRNAs and depression. *Neurobiol Dis*. mai 2012;46(2):272-8.
37. Karpova NN. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology*. janv 2014;76 Pt C:709-18.
38. Moriam S, Sobhani ME. Epigenetic effect of chronic stress on dopamine signaling and depression. *Genet Epigenetics*. 2013;5:11-6.
39. Booij L, Szyf M, Carballido 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.
40. 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*. 11 juin 2013;3:e269.
41. Uddin M, Koenen KC, Aiello AE, Wildman DE, de los Santos R, Galea S. Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample. *Psychol Med*. mai 2011;41(5):997-1007.
42. 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.
43. 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.

44. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 16 juin 2004;24(24):5603-10.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*. sept 2009;117(1-2):1-17.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Baxter null, Saxena null, Brody null, Ackermann null, Colgan null, Schwartz null, et al. Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From

Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate. Semin Clin Neuropsychiatry. janv 1996;1(1):32-47.

57. 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.
58. 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. 1 août 2001;50(3):171-8.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240898/>
64. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. Psychol Med. août 1993;23(3):579-90.
65. Millet B. Hypothèses neuro-développementales de la dépression. Datarevues0013700600334-C2655 [Internet]. 9 avr 2008 [cité 24 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/137723>
66. Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. Neuroimaging Clin N Am. nov 2003;13(4):805-15.
67. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. Nat Rev Neurosci. 06 2011;12(8):467-77.
68. 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.

69. 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.
70. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 juill 2005;102(27):9673-8.
71. 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.
72. 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.
73. NIMH » Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/index.shtml>
74. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 14 mai 2013;11:126.
75. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* nov 2007;17(11):696-707.
76. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaili N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? *Presse Médicale.* 1 mars 2016;45(3):323-8.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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):e754.
81. 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.

82. Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524421/>
83. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
84. 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.
85. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 11 2018;18(1):100.
86. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. juill 2009;70(7):952-7.
87. 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-cgwave0725/documents>
88. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. juin 2012;16(2):77-84.
89. 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.
90. Jiang J, Wang J, Li C. Potential Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Electroconvulsive Therapy. *Neurosci Bull*. 28 déc 2016;33(3):339-47.
91. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT*. juin 2008;24(2):141-5.
92. Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav*. mai 2012;2(3):283-344.
93. Berry SM, Broglie 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.
94. 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.
95. 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.

96. 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.
97. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl*. 11 mai 1985;1(8437):1106-7.
98. Etcheverrigaray F, Samuel B, Machon L-O, Riche V-P, Mauduit N, Leux C, et al. Traitement de la dépression par stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) : quelles pistes pour le remboursement d'une activité de pointe en psychiatrie ? *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 mars 2017;65.
99. 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.
100. 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.
101. Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys*. 15 nov 1988;64(10):5862-4.
102. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wierck TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulat*. 2016;9(3):336-46.
103. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2011;167(4):291-316.
104. Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. *PLoS ONE* [Internet]. 6 juin 2017 [cité 8 avr 2019];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460812/>
105. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depress Anxiety*. mars 2015;32(3):182-92.
106. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 20 janv 2005;45(2):201-6.
107. Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, et al. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulat*. déc 2016;9(6):859-66.
108. 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.

109. 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.
110. McClinton 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 [Internet].* 2018 [cité 8 avr 2019];79(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846193/>
111. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J Neurol.* août 1994;117 (Pt 4):847-58.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Silberman EK, Weingartner H. Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn.* juill 1986;5(3):322-53.
120. 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.

121. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. déc 2006;117(12):2584-96.
122. 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.
123. Paillère Martinot M-L, Galinowski A, Ringuenet D, Gallarda T, Lefaucheur J-P, Bellivier F, et al. 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*. févr 2010;13(1):45-59.
124. Dell'Osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso N, et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. oct 2012;27(7):513-7.
125. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*. sept 2007;116(3):165-73.
126. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety*. juill 2013;30(7):614-23.
127. 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.
128. 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 STIMULATION IN DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW. *Depress Anxiety*. déc 2015;32(12):871-91.
129. Martinot M-LP, Martinot J-L, Ringuenet D, Galinowski A, Gallarda T, Bellivier F, et al. Baseline Brain Metabolism in Resistant Depression and Response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuropsychopharmacology*. déc 2011;36(13):2710-9.
130. Richieri R, Boyer L, Farisse J, Colavolpe C, Mundler O, Lancon C, et al. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2011;38(9):1715-22.
131. Monteiro DC, Cantilino A. Use of a Double-Cone Coil in Transcranial Magnetic Stimulation for Depression Treatment. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc*. 2 déc 2018;

132. Kreuzer PM, Downar J, de Ridder D, Schwarzbach J, Schecklmann M, Langguth B. A Comprehensive Review of Dorsomedial Prefrontal Cortex rTMS Utilizing a Double Cone Coil. *J Int Neuromodulation Soc.* 8 nov 2018;
133. Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N, Roth Y, Zangen A. Application of transcranial magnetic stimulation for major depression: Coil design and neuroanatomical variability considerations. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 5 juill 2019;
134. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res.* juill 2019;114:113-9.
135. 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.
136. Schulze L, Wheeler S, McAndrews MP, Solomon CJE, Giacobbe P, Downar J. Cognitive safety of dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2016;26(7):1213-26.
137. Schulze L, Feffer K, Lozano C, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, et al. Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. *Brain Stimulat. avr* 2018;11(2):327-36.
138. Salomons TV, Dunlop K, Kennedy SH, Flint A, Geraci J, Giacobbe P, et al. Resting-State Cortico-Thalamic-Striatal Connectivity Predicts Response to Dorsomedial Prefrontal rTMS in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* janv 2014;39(2):488-98.
139. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, et al. rTMS of the Dorsomedial Prefrontal Cortex for Major Depression: Safety, Tolerability, Effectiveness, and Outcome Predictors for 10 Hz Versus Intermittent Theta-burst Stimulation. *Brain Stimulat.* 1 mars 2015;8(2):208-15.
140. Nordenskjöld A, Mårtensson B, Pettersson A, Heintz E, Landén M. Effects of Hesel-coil deep transcranial magnetic stimulation for depression - a systematic review. *Nord J Psychiatry.* oct 2016;70(7):492-7.
141. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T, Hertfordshire Neuroscience Research group. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord.* nov 2002;72(2):177-84.
142. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1-100.

143. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. ^{18}F -FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 28 janv 2015;1:CD010632.
144. Yuan Y, Gu Z-X, Wei W-S. Fluorodeoxyglucose–Positron-Emission Tomography, Single-Photon Emission Tomography, and Structural MR Imaging for Prediction of Rapid Conversion to Alzheimer Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. Am J Neuroradiol. 1 févr 2009;30(2):404-10.
145. Ergün EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in Epilepsy and Clinical Approach in Evaluation. Semin Nucl Med. 2016;46(4):294-307.
146. Theodore WH. Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT. Semin Nucl Med. janv 2017;47(1):44-53.
147. Novy J, Allenbach G, Bien CG, Guedj E, Prior JO, Rossetti AO. FDG-PET hyperactivity pattern in anti-NMDAr encephalitis. J Neuroimmunol. 15 2016;297:156-8.
148. Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, Pattanayak P, Nalluri A, Venkatesan A, et al. Diagnostic Value of ^{18}F -FDG PET/CT Versus MRI in the Setting of Antibody-Specific Autoimmune Encephalitis. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2017;58(8):1307-13.
149. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. sept 2007;48(9):1468-81.
150. Power BD, Nguyen T, Hayhow B, Looi J. Neuroimaging in psychiatry: an update on neuroimaging in the clinical setting. Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr. avr 2016;24(2):157-63.
151. Yahata N, Kasai K, Kawato M. Computational neuroscience approach to biomarkers and treatments for mental disorders. Psychiatry Clin Neurosci. avr 2017;71(4):215-37.
152. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. J Affect Disord. 2018;233:21-35.
153. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [^{18}F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage. janv 1999;9(1):63-80.
154. Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, et al. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: A propensity-adjusted analysis. J Affect Disord. 18 juin 2013;151.
155. 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.

156. Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur J-P, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* mars 2010;40(1):37-43.
157. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage.* 1 févr 2009;44(3):790-5.
158. Mollon J, Mathias SR, Knowles EEM, Rodrigue A, Koenis MMG, Pearson 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.
159. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry.* 2014;5:179.
160. 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.
161. Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 7 mai 2019;19(1):139.
162. Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, et al. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry.* 1 août 2014;76(3):176-85.
163. 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.* août 2009;14(8):439-48.
164. Li C-T, Wang S-J, Hirvonen J, Hsieh J-C, Bai Y-M, Hong C-J, et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord.* déc 2010;127(1-3):219-29.
165. Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, et al. Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 avr 2004;101(17):6827-32.
166. Bruner E, Preuss TM, Chen X, Rilling JK. Evidence for expansion of the precuneus in human evolution. *Brain Struct Funct.* 2017;222(2):1053-60.
167. Teffer K, Semendeferi K. Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. *Prog Brain Res.* 2012;195:191-218.
168. Shi Y, Li J, Feng Z, Xie H, Duan J, Chen F, et al. Abnormal functional connectivity strength in first-episode, drug-naïve adult patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 6 sept 2019;109759.

169. Dumas R, Richieri R, Guedj E, Auquier P, Lancon C, Boyer L. Improvement of health-related quality of life in depression after transcranial magnetic stimulation in a naturalistic trial is associated with decreased perfusion in precuneus. *Health Qual Life Outcomes*. 28 juill 2012;10:87.
170. Zhang F, Peng W, Sweeney JA, Jia Z, Gong Q. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*. 5 mars 2018;24(11):994-1003.
171. Peng H, Wu K, Li J, Qi H, Guo S, Chi M, et al. Increased suicide attempts in young depressed patients with abnormal temporal-parietal-limbic gray matter volume. *J Affect Disord*. août 2014;165:69-73.
172. Wei S, Chang M, Zhang R, Jiang X, Wang F, Tang Y. Amygdala functional connectivity in female patients with major depressive disorder with and without suicidal ideation. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:37.
173. Baeken C. Accelerated rTMS: A Potential Treatment to Alleviate Refractory Depression. *Front Psychol*. 2018;9:2017.
174. Leuchter AF, Cook IA, Feifel D, Goethe JW, Husain M, Carpenter LL, et al. Efficacy and Safety of Low-field Synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for Treatment of Major Depression. *Brain Stimulat*. août 2015;8(4):787-94.
175. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2008;28(1):52-8.
176. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 févr 2017;74(2):143-52.
177. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil Design Considerations for Deep Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. juin 2014;125(6):1202-12.
178. Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, Berlim MT. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: A systematic review. *J Psychiatr Res*. avr 2016;75:107-15.
179. Kedzior KK, Schuchinsky M, Gerkensmeier I, Loo C. Challenges in comparing the acute cognitive outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) vs. electroconvulsive therapy (ECT) in major depression: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2017;91:14-7.
180. Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Mansur RB, Lee Y, Hon Lee J, et al. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017;222:14-20.

181. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *J Clin Psychiatry*. déc 2017;78(9):1383-94.
182. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MPA, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. *J Affect Disord*. 1 mars 2015;173:216-20.
183. Herr M, Robine J-M, Pinot J, Arvieu J-J, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2015;24(6):637-46.
184. Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289-98.
185. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gerontol Soc*. 2002;25 / n° 103(4):93-106.
186. Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord*. mai 2011;130(3):466-9.
187. Jalenques I, Legrand G, Vaille-Perret E, Tourtauchaux R, Galland F. [Therapeutic efficacy and safety of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in depressions of the elderly: a review]. *L'Encephale*. juin 2010;36 Suppl 2:D105-118.
188. Nahas Z, Li X, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K, et al. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):249-56.
189. 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.
190. Shin H-W, Youn YC, Chung SJ, Sohn YH. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. juill 2016;263(7):1442-8.
191. Makkos A, Pál E, Aschermann Z, Janszky J, Balázs É, Takács K, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychobiology*. 2016;73(3):169-77.
192. Dong X, Yan L, Huang L, Guan X, Dong C, Tao H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2018;13(10):e0205704.
193. Lin Y, Jiang W-J, Shan P-Y, Lu M, Wang T, Li R-H, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in

patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 15 mars 2019;398:184-91.

194. Cheng CPW, Wong CSM, Lee KK, Chan APK, Yeung JWF, Chan WC. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* janv 2018;33(1):e1-13.
195. Bosaipo NB, Foss MP, Young AH, Juruena MF. Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* févr 2017;73:309-25.
196. Yang C, Tiemessen KM, Bosker FJ, Wardenaar KJ, Lie J, Schoevers RA. Interleukin, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2018;111:58-68.
197. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;233:45-67.
198. Veltman EM, Lamers F, Comijs HC, de Waal MWM, Stek ML, van der Mast RC, et al. Depressive subtypes in an elderly cohort identified using latent class analysis. *J Affect Disord.* 15 2017;218:123-30.
199. Lamers F, de Jonge P, Nolen WA, Smit JH, Zitman FG, Beekman ATF, et al. Identifying Depressive Subtypes in a Large Cohort Study: Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry.* 15 déc 2010;71(12):1582-9.
200. Liao L, Wu Z, Mellor D, Peng D, Zhang C, Xu J, et al. Subtypes of treatment-resistant depression determined by a latent class analysis in a Chinese clinical population. *J Affect Disord.* 15 avr 2019;249:82-9.
201. van Loo HM, Wanders RBK, Wardenaar KJ, Fried EI. Problems with latent class analysis to detect data-driven subtypes of depression. *Mol Psychiatry.* 2018;23(3):495-6.
202. Ulbricht CM, Chrysanthopoulou SA, Levin L, Lapane KL. The use of latent class analysis for identifying subtypes of depression: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2018;266:228-46.
203. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.* janv 2017;23(1):28-38.

ANNEXE

ARTICLE IN PRESS

Brain Stimulation xxx (xxxx) xxx



Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial

Dear Editor,

Major depressive disorder is the first cause of ill health and disability worldwide and more than 300 million people are affected according to World Health Organization. Moreover, it has been estimated that 30–50% of patients are resistant to antidepressants and cognitive behavioral treatment. In this regard, the development of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an alternative approach is interesting [1]. Indeed, rTMS consists of a non-invasive cerebral stimulation not requiring general anesthesia. In treatment resistant depression (TRD), the usual technique using figure-of-8 (or butterfly) coils is currently efficient in 30–40% of cases [2,3]. Recent development of rTMS called deep-rTMS provides several coils with different shapes which could stimulate deeper in [4].

However, the lack of comparative studies between conventional coils and deep coils, does not permit to conclude about the safest and the most efficient one. In this context, we conducted a double blind randomized rTMS controlled trial to investigate the therapeutic effectiveness of the Magventure cool D-B80 coil (DC coil), applied daily during an acute phase of 4 weeks in TRD.

Patients suffering a TRD were recruited between October 2015 and March 2018 from the Department of Psychiatry at Sainte Marguerite University Hospital, in Marseille, France. This study was approved by the institutional Ethics Committee, and registered at ClinicalTrials.gov (NCT02559466).

Inclusion criteria were participants over the age of 18 who met the DSM-5 criteria of major depressive episode and treatment resistant criteria (failure of two successive trials of antidepressants at an adequate dose for six weeks each). Exclusion criteria were psychotic symptoms, schizophrenia or bipolar disorder, ECT during the current episode, r-TMS contraindications and pregnancy.

The patients enrolled were randomized by electronic group allocation to receive either conventional r-TMS (r-TMS group) or double cone r-TMS (DC-TMS group). The left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was targeted according to the Beam F3 algorithm [5]. Conventional rTMS was applied daily during an acute phase of 4 weeks (20 sessions), at 10 Hz frequency with a figure-of-eight coil (Cool-B65, Magventure A/S) at an angle of 45° from the midsagittal plane (Fig. 1A). 2000 stimuli by session were delivered at 120% resting motor threshold in trains of 10 s stimulation followed by 25 s rest. DC coil rTMS was performed at equal location, duration and frequency sagittally (Cool-D-B80, Magventure A/S) (Fig. 1B). All two devices were realized by a MagPro 100 stimulator (Magventure A/S). TMS was performed as add-on treatment. Pre-treatment medication had to be stable for at least 4 weeks prior to entry in

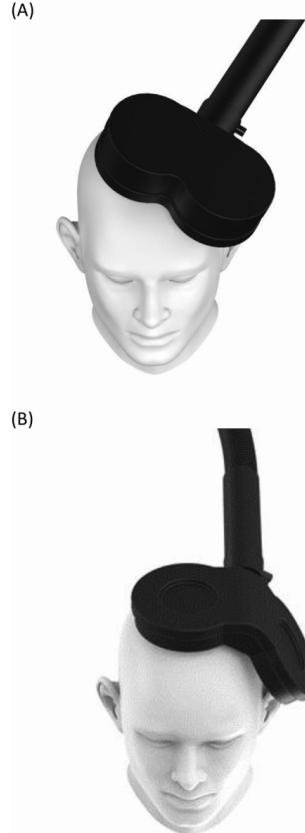


Fig. 1. The conventional coil (Cool-B65, Magventure A/S) is placed over the left dorsolateral prefrontal cortex according to the Beam F3 algorithm, at an angle of 45° from the midsagittal plane (A). The DC coil (Cool-D-B80, Magventure A/S) is placed sagittally over the same spot (B).

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.009>
1935-861X/© 2019 Published by Elsevier Inc.

Please cite this article as: Tastevin M et al., Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial, *Brain Stimulation*, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.009>

Table 1
Baseline characteristics.

	All (n = 45)	r-TMS group (n = 23)	DC-TMS group (n = 22)	p-value
Demographic characteristics				
Gender (male)	13 (28.9%)	8 (34.8%)	5 (22.7%)	0.372
Gender (female)	32 (71.1%)	15 (65.2%)	17 (77.3%)	0.372
Age (years), mean ± SD	47.9 ± 12.6	42.9 ± 11.5	53.1 ± 11.9	0.012
Education level (>12 years)	20 (45.5%)	10 (43.5%)	10 (45.5%)	0.735
Marital status				
Single	28 (66.7%)	12 (52.2%)	16 (72.7%)	0.155
Couple	17 (37.8%)	11 (47.8%)	6 (27.3%)	
Clinical characteristics				
Depression duration (Years)	13.8 ± 12.9	11.7 ± 8.6	15.9 ± 16.1	0.759
Number of depressive episodes	1.6 ± 1.3	1.4 ± 0.8	1.8 ± 1.6	0.556
Current episode chronicity	33 (73.3%)	18 (78.3%)	15 (68.2%)	0.420
MAUDSLEY Staging method	9.4 ± 1.8	9.6 ± 1.6	9.2 ± 1.9	0.510
Comorbid anxiety disorder	19 (42.2%)	12 (52.2%)	7 (31.8%)	0.167
Treatments				
Antidepressant				
SSRI	15 (33.3%)	8 (30.4%)	7 (36.4%)	0.673
SNRI	13 (33.3%)	9 (39.1%)	4 (18.2%)	0.121
tricyclics	3 (6.7%)	1 (4.3%)	2 (9.1%)	0.608
Others	15 (33.3%)	7 (30.4%)	8 (36.4%)	0.673
Antipsychotic				
first generation	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0.489
second generation	8 (17.8%)	6 (26.1%)	2 (9.1%)	0.243
Mood stabilizers				
lamotrigine	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0.489
lithium	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0.489
Baseline symptoms scores (mean ± SD)				
MADRS score	31.8 ± 11.0	32.9 ± 11.4	30.8 ± 10.9	0.311
QIDS-SR16 score	17.4 ± 5.0	18.1 ± 4.6	16.7 ± 5.5	0.480
SF-12 physical score	38.7 ± 10.7	39.6 ± 8.9	37.7 ± 12.5	0.332
SF-12 mental score	45.2 ± 7.4	44.4 ± 6.0	46.0 ± 8.8	0.521

Table 2
Post-treatment characteristics.

	All (n = 36)	r-TMS group (n = 18)	DC-TMS group (n = 18)	p-value
MADRS				
Mean change (mean ± SD)	-9.4 ± 10.5	-11.2 ± 10.6	-7.7 ± 10.3	0.584
Responder n (%)	14 (38.9%)	8 (44.4%)	6 (33.3%)	0.494
Remitter n (%)	6 (16.7%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)	1.000
QIDS-SR16 mean change				
(mean ± SD)	-4.3 ± 5.8	-4.8 ± 5.4	-3.8 ± 6.2	0.610
SF-12 mean change				
Mental composite (mean ± SD)	8.9 ± 11.1	10.7 ± 10.9	7.2 ± 11.3	0.364
Physical composite (mean ± SD)	2.1 ± 7.6	2.1 ± 5.5	2.2 ± 9.1	0.936

the study and to have remained unchanged throughout the course of the study. Treatment was carried out by paramedical personnel not involved in rating procedures.

The primary outcome was the change of Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score (MADRS) (from baseline to 4-weeks post-inclusion). Secondary outcomes measures were the proportion of patients achieving response defined as a reduction of 50% MADRS score, remission defined as a MADRS score < 10, changes in the Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report-16 items (QIDS-SR16) and the Medical Outcome Study Short Form (SF-12).

The sample size was determined to detect, between groups, a 5-point difference (standard deviation: 5) in MADRS change defined as clinically pertinent. With a significant p-value of 0.05, a 80%

power, a potential 5% lost to follow-up, a total of 18 patients per group were needed.

The analysis was performed on the intention-to-treat (ITT) population. The MADRS change was compared between groups using Mann-Whitney test. The secondary endpoints were compared between the 2 groups: using χ^2 test or Fisher's exact test for binary variables; using Student t-test or Mann-Whitney test for continuous variables as appropriate. Adjustment for unbalanced baseline characteristics was performed.

We randomly assigned 45 patients to the r-TMS group (n = 22) and the DC-TMS group (n = 23). Finally, 36 patients achieved the treatment (n = 18 in each group), 9 patients discontinued (not stable psychotropic regimen n = 3; withdrawn consent n = 2; drop out n = 4). Baseline characteristics were the same in the two groups except from the age (Table 1). In ITT population, the MADRS change

Please cite this article as: Tastevin M et al., Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial, *Brain Stimulation*, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.009>

did not differ between groups (11.2 ± 10.6 vs. 7.7 ± 10.3 , respectively for r-TMS group and DC-TMS, $p = 0.584$). Eight patients (44.4%) were responders in the r-TMS group versus 6 patients (33.3%) in the DC-TMS group with no significant differences between two groups ($p = 0.494$). Moreover, there was no difference in terms of remission and score changes with MADRS between the two groups after treatment. Secondary outcome measures involving other assessments of depression severity (QIDS SR-16) and quality of life (SF-12) did not differ between groups after treatment (Table 2). Adjustment for age did not change these results. Overall tolerability was good without spontaneous reported side-effects except for 4 patients who dropped out after pain at the application site (r-TMS group: 1; DC-TMS: 1), panic attack (r-TMS group) and induction of hypomanic episode (DC-TMS).

Although no significant differences between two groups were detected, the response rates were in line with the usual rTMS treatment response outcome for TRD patient in both protocols [3]. Likewise, our remission rate was in line with previous studies using conventional rTMS [2], but rather low regarding other reports using DC-TMS (34.7–47.6%) [6]. The follow-up duration and assessments were insufficient to evaluate potential time impact and delayed effects on remission or response rates. In addition, our study targeted the same area in both groups. Other promising targets are currently proposed with deep-TMS, in particular the medial region of the prefrontal cortex [7]. Deep-rTMS trials were most often associated with H1-coils, which obtained FDA approval [7,8]. DC-TMS trials are very few and only one comparative study has been published [7,9]. In this latter, DC-TMS was applied to the anterior cingulate cortex and showed a significant group \times time interaction effect regarding the change in depression score. DC-TMS at 3 weeks was significantly superior than conventional rTMS, but this effect was transient lasting in between 3 and 12 weeks [10]. Overall, our trial confirmed the safety and the efficiency of DC coils but did not conclude to a significant superiority compared to figure-in-8 coils. Other variables such as cost-effectiveness, time-effect, stimulation targets and parameters should be systematically considered in future comparative studies to better discriminate the most interesting stimulation protocol.

Role of the funding source

This study was supported by the Public Assistance Marseille Hospitals (AORC junior 2014) and a research grant from a French foundation for health research and innovation "Fondation de l'Avenir".

Declaration of competing interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- [1] Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wierckx TS. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul* 2016;9(3):336–46. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>.
- [2] Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014;44(2):225–39. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>.
- [3] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(2):143–52. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3111>.
- [4] Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. *PLoS One* 2017;12(6):e0178422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178422>.
- [5] Beam WI, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul* 2009;2(1):50–4. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.09.006>.
- [6] Monteiro DC, Cantilino A. Use of a double-cone coil in transcranial magnetic stimulation for depression treatment. *Neuromodulation Soc* 2018. <https://doi.org/10.1111/ner.12896>.
- [7] Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul* 2013;6(3):231–40. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.006>.
- [8] Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety* 2018;35(5):468–80. <https://doi.org/10.1002/da.22746>.
- [9] Kreuzer PM, Scheichmann M, Lehner A, Wetter TC, Poeppl 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* 2015;8(2):240–6. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.014>.
- [10] Kreuzer PM, Scheichmann M, Lehner A, Wetter TC, Poeppl 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* 2015;8(2):240–6. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.014>.

Maud Tastevin

Department of Psychiatry, Sainte Marguerite University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Karine Baumstarck

Department of Public Health, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Florence Groppi

Department of Psychiatry, Sainte Marguerite University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Michel Cermolacce

Department of Psychiatry, Sainte Marguerite University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Guillaume Lagrange

Department of Psychiatry, Sainte Marguerite University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Christophe Lançon

Department of Psychiatry, Sainte Marguerite University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Department of Public Health, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Raphaëlle Richieri*

Department of Psychiatry, Sainte Marguerite University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Aix-Marseille Université, CNRS, Ecole Centrale Marseille, UMR, 7249, Institut Fresnel, Marseille, France

* Corresponding author. Pôle Psychiatrie, Addictologie et Pédiopsychiatrie, Hôpital Sainte Marguerite, 270 Avenue Sainte Marguerite, 13009, Marseille, France.
E-mail address: raphaelmarie.richieri@ap-hm.fr (R. Richieri).

17 July 2019

Available online xxx

Please cite this article as: Tastevin M et al., Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial, *Brain Stimulation*, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.009>

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 moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverais 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.