



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

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

Validé par le Collège le 21 juillet 2022

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte</b>
<b>Méthode de travail</b>	Sélection des revues systématiques existantes de qualité méthodologique suffisante et répondant aux questions cliniques préalablement formulées par la HAS. Mise à jour documentaire à caractère systématique des études pertinentes et actualisation des méta-analyses. Consultation des professionnels de santé et d'associations de patients concernés par la présente évaluation (groupe d'experts externes, organismes parties prenantes).
<b>Objectif(s)</b>	Évaluer la balance bénéfico-risque de l'adjonction de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte. Interpréter médicalement les résultats en les contextualisant au moyen de la littérature spécialisée internationale, d'experts externes français et d'une consultation nationale de professionnels de santé et d'association de patients
<b>Cibles concernées</b>	Assurance Maladie (payeur), professionnels de santé concernés (psychiatres)
<b>Demandeur</b>	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Service évaluation des actes professionnels (SEAP) Coordination : Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante SEAP
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille, et Christine DEVAUD, adjointe à la cheffe de service
<b>Auteurs</b>	Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI adjointe au chef de service SEAP
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 21 juillet 2022
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – juillet 2022 – ISBN : 978-2-11-167539-1

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>1. Contexte de la demande</b>	<b>12</b>
1.1. Préambule	12
1.1.1. Rappel de l'historique au niveau de la HAS	12
1.1.2. Controverses actuelles sur l'intérêt de la rTMS dans la dépression	12
1.2. Rationnel de l'évaluation	12
1.3. Acte à évaluer : la rTMS	13
1.4. Délimitation du champ d'évaluation : indications, place dans la stratégie et paramètres de stimulation	13
1.4.1. Conditions habituelles du recours à la rTMS dans la dépression	13
1.4.2. Paramètres techniques et nombre de séances actuellement préconisés dans la dépression	15
1.5. Analyse descriptive des évaluations étrangères	15
1.6. Objectifs de l'évaluation	17
<b>2. Méthode de travail</b>	<b>19</b>
2.1. Généralités	19
2.2. Sélection et analyse des études retenues	19
2.2.1. Recherche documentaire	19
2.3. Critères explicites de sélection	19
2.3.1. Analyse du risque de biais des études retenues	20
2.4. Modalités de réalisation des méta-analyses	20
2.4.1. Analyses principales	20
2.4.2. Analyses secondaires exploratoires	20
2.4.3. Critères de jugement	21
2.4.4. Analyses statistiques	22
2.5. Consultation des experts du groupe de travail	22
2.5.1. Composition qualitative	22
2.5.2. Déclarations d'intérêts	22
2.5.3. Recueil de la position argumentée des experts	23
2.6. Consultation à distance des parties prenantes	23
2.6.1. Constitution	23
2.6.2. Modalités de consultation	23
<b>3. Résultats de l'évaluation</b>	<b>25</b>
3.1. Recherche documentaire	25

3.1.1.	Recherche principale	25
3.1.2.	Recherches secondaires et exploratoires	25
3.2.	Question 1 : efficacité en phase aigüe de dépression de la rTMS en comparaison d'une procédure factice	27
3.2.1.	Caractéristiques des études	27
3.2.2.	Caractéristiques des patients	27
3.2.3.	Paramètres techniques	27
3.2.4.	Critères et délais d'évaluation	28
3.2.5.	Analyses quantitatives : rTMS versus procédure factice	31
3.3.	Question 2 : efficacité en phase aigüe de dépression de la rTMS en comparaison de la sismothérapie	39
3.3.1.	Caractéristiques des études	39
3.3.2.	Caractéristiques des patients	40
3.3.3.	Paramètres techniques	40
3.3.4.	Critères et délais d'évaluation	40
3.3.5.	Analyses quantitatives : rTMS versus sismothérapie	42
3.4.	Question 3 : efficacité de la rTMS pour prévenir la rechute en comparaison d'une procédure factice	45
3.4.1.	Résultat de la recherche documentaire	45
3.4.2.	Tour d'horizon des études disponibles	45
3.4.3.	État des lieux actuel concernant les programmes d'entretien	45
<b>4.</b>	<b>Estimation de l'impact organisationnel</b>	<b>47</b>
4.1.	Impact sur le processus de soins (macro-critère 1)	47
4.2.	Impact sur les capacités et les compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins (macro-critère 2)	49
4.3.	Impact sur la société ou la collectivité (macro-critère 3)	50
<b>5.</b>	<b>Synthèse de la réunion avec le groupe de travail</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Synthèse de la consultation des parties prenantes</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>61</b>
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>66</b>
	<b>Participants</b>	<b>72</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>73</b>

# Synthèse

## Demande d'évaluation

Sur une demande de la Caisse nationale de l'Assurance maladie datant de juin 2019, la HAS a inscrit à son programme de travail 2020 afin d'émettre un avis sur le bienfondé d'inscrire cet acte à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), conformément à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, l'évaluation de l'acte de stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans le traitement de la dépression résistante chez l'adulte.

## Objectif de l'évaluation

L'objectif de l'évaluation était :

i/ d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'adjonction de la rTMS à la stratégie de prise en charge habituelle d'une dépression résistante (c-à-d en complément des médicaments et de la psychothérapie) dans deux situations cliniques différentes : phase aiguë (cure) et phase de consolidation (séances d'entretien) ;

ii/ de comparer la stratégie de prise en charge intégrant la rTMS (en complément des médicaments et de la psychothérapie) aux deux stratégies de référence existantes dans la dépression résistante : l'optimisation pharmacologique<sup>1</sup> plus psychothérapie le plus souvent ou le recours à la sismothérapie dans des cas particuliers<sup>2</sup> ;

iii/ de comparer l'impact organisationnel de la nouvelle stratégie avec rTMS aux stratégies de référence existantes.

## Méthode d'évaluation

La HAS ayant identifié une hétérogénéité de variantes en matière de protocoles et/ou de matériels de stimulation dans le traitement de la dépression a retenu dans la note de cadrage, le champ d'évaluation ci-dessous en s'appuyant sur la littérature synthétique et sur l'avis des experts externes consultés :

- ➔ *Population cible* : dépression unipolaire, résistance à au moins deux lignes de traitements pharmacologiques bien conduits ;
- ➔ *Utilisation de la rTMS dans deux situations cliniques* : adjonction de la rTMS en phase aiguë de dépression pour potentialiser les effets insuffisants des traitements pharmaco-psychothérapeutiques déjà en place ou en phase de consolidation par des séances d'entretien pour prévenir la rechute ;
- ➔ *Protocole de stimulation conventionnel* : cure complète d'au moins 15 et jusqu'à 30 séances uniques quotidiennes sur 3 à 6 semaines de stimulations magnétiques de haute fréquence<sup>3</sup> du cortex préfrontal dorsolatéral gauche au moyen d'une bobine F8 (HF-G) ; ce protocole est selon les professionnels celui qui présente actuellement le plus haut niveau de preuves.
- ➔ *Les comparateurs diffèrent selon les situations* : pour la phase aiguë, le comparateur est soit une procédure factice de rTMS, soit une stratégie de référence existante qui consiste en une

<sup>1</sup> Optimisation posologique et/ou de l'observance pour les traitements pharmacologiques déjà en place, changement ou association de classes d'antidépresseurs, potentialisation des antidépresseurs par autre classe pharmacologique.

<sup>2</sup> Ultrarésistance médicamenteuse, altération de l'état général associée à la dépression notamment chez les sujets âgés, signes psychotiques associés, refus ou contre-indication aux psychotropes...

<sup>3</sup> Une séance par jour ouvrable chaque semaine, fréquence de stimulation de 10 à 20 Hz ; intensité de 100 à 120 % du seuil moteur ; train de pulsations ≤ 5 secondes ; ≥ 1 000-1 200 pulsations par séance

optimisation pharmacologique<sup>4</sup> ou un recours à la sismothérapie. Pour la phase de consolidation, le comparateur consiste au maintien du traitement pharmacologique efficace sur plusieurs mois ou années ;

→ *Etudes comparatives randomisées* : répondant aux critères d'éligibilité ci-dessus.

La méthode générale d'évaluation a consisté en :

- une *recherche systématique* de la littérature synthétique récente, de qualité méthodologique suffisante et répondant aux questions cliniques que la HAS a préalablement définies dans la note de cadrage ;
- une *réactualisation des données* issues des travaux synthétiques antérieurs en réalisant une revue systématique quantitative (méta-analyse) intégrant les données des dernières études randomisées publiées jusqu'au 26 novembre 2021. Dans un souci d'exhaustivité, la HAS a contacté les auteurs des études retenues dont les résultats jugés importants, n'avaient pas été rapportés initialement dans la publication ;
- la *consultation d'experts* impliqués dans le domaine concerné ; réunis dans le cadre d'un groupe de travail afin de recueillir leurs avis argumentés au regard des données de la littérature et de leurs pratiques ;
- la *consultation des organismes professionnels et associations de patients et de familles de patients* sollicités au titre des parties prenantes afin i) de recueillir leurs points de vue sur les éléments contextuels liés notamment aux aspects organisationnels entourant l'acte ii) de relire la version provisoire du rapport contenant les méta-analyses et la position des experts externes ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique.

## Résultats d'évaluation

La HAS a identifié dans le cadre de sa méta-analyse, quatre études randomisées récentes non prises en compte dans les nombreuses revues systématiques antérieures et qu'elle a également complété par des données importantes recueillies auprès des auteurs des articles. Dans un souci d'homogénéité méthodologique et d'applicabilité clinique des résultats, les nombreuses études randomisées ayant évalué des protocoles anciens ne correspondant plus aux préconisations et à la pratique actuelle ont été exclues des analyses.

### Concernant l'efficacité spécifique du protocole conventionnel de rTMS par rapport à une procédure factice dans la dépression résistante (8 études, 475 patients)

En phase aigüe de dépression, les résultats des méta-analyses comparant les deux stratégies de traitement, l'une intégrant la rTMS (réalisée selon un protocole conventionnel) et l'autre, la procédure factice, montrent qu'il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité spécifique de la rTMS comparé à la procédure factice.

**L'amplitude d'effet constatée sur la réduction de la sévérité de la dépression n'est pas statistiquement significative** ; de la même manière que pour la rémission et la réponse clinique.

En matière de signification clinique, cette amplitude d'effet constatée est par ailleurs faible ; elle est de - 2,02 points ; IC 95% [-4,93 ; +0,88] ; p=0,17 sur une échelle HDRS17 allant de 0 à 52 points ; **ces valeurs n'ont donc pas de traduction clinique pertinente.**

<sup>4</sup> Optimisation de la posologie et de l'observance du traitement pharmacologique en place, changement de classe ou association de deux classes d'antidépresseurs, potentialisation des antidépresseurs par une autre classe pharmacologique.

À noter, qu'un effet non spécifique (c-à-d non lié à la stimulation magnétique corticale) est toutefois probable car il a été observé dans le bras factice. Cet effet non spécifique a été interprété par certains experts du groupe de travail de même que dans la littérature internationale comme étant en relation avec le soutien psychologique associé et l'interaction sociale quotidienne avec le personnel soignant lors des semaines de cure.

Le groupe de travail est d'accord pour considérer que sur le plan de la pertinence clinique, une réduction de sévérité de la dépression d'une magnitude d'effet  $\Delta \leq 2$  points sur l'échelle de score HDRS<sub>17</sub> peut être jugée « faible », « non cliniquement significative » ou « non perceptible ». En accord avec plusieurs travaux internationaux<sup>5</sup>, le seuil de pertinence préalablement fixé par la HAS était de plus de 3 points (cf. § 2.4.3.1 du rapport).

Des analyses secondaires à caractère exploratoire ont été réalisées pour rechercher d'éventuels conditions susceptibles de modifier l'efficacité de la rTMS en phase aiguë de dépression. Les effets liés à cinq paramètres ont ainsi été analysés :

- la potentialisation du traitement pharmacologique (analyse des études de potentialisation versus en monothérapie),
- le recours à la neuronavigation pour repérer le site de stimulation (par rapport à un repérage anatomique traditionnel),
- le risque de biais des études,
- la nature de la procédure factice (optimale ou inadaptée),
- la durée du traitement reçu.

Les données disponibles à ce jour ne suggèrent ni d'interaction de la rTMS vis-à-vis des traitements pharmacologiques laissés en place (hétérogénéité nulle ; test d'interaction non significatif entre sous-groupes), ni de valeur ajoutée significativement attribuable à la neuronavigation (différence standardisée de -0,13 ; IC 95% [-0,48 ; + 0,22] ; p=0,47).

Une surestimation de l'effet observé de la rTMS (protocole conventionnel), pourtant faible, est suggérée par les analyses exploratoires secondairement réalisées. Elle serait en lien avec les résultats de certaines études monocentriques à risque élevé de biais et de faible effectif parmi les publications retenues. **L'efficacité de la rTMS sur la réduction des psychotropes, la satisfaction, la qualité de vie ou la rémission fonctionnelle des patients n'a pas été rapportée dans les études retenues.**

Concernant l'efficacité de la rTMS (protocole conventionnel) en phase de consolidation, les données publiées à ce jour ne permettent pas d'évaluer, par rapport à la prise en charge habituelle, la valeur ajoutée d'un programme de prévention de la rechute par des séances d'entretien de rTMS instaurées sur 6 mois et au-delà (cf. question 3 du rapport).

### **Concernant le positionnement du protocole conventionnel de rTMS par rapport aux stratégies de référence existantes dans la dépression résistante**

Compte tenu de l'analyse de la littérature et de la position du groupe d'experts, il n'a pas été possible de déterminer la place et la valeur ajoutée thérapeutique de l'adjonction la rTMS (protocole

---

<sup>5</sup> Partant des recherches visant à quantifier la perception clinique de l'amélioration des symptômes de dépression (1-4), des différences minimales efficaces retenues pour élaborer des études importantes ayant évalué l'effet d'une stimulation neuro-modulatrice dans la dépression (5-10), des seuils retenus dans des rapports d'évaluation technologique étrangers (dont celui d'EunetHTA en 2017) (11-14) et du fruit du ressenti des experts sur ce qu'est une taille d'effet « cliniquement perceptible » sur une échelle de dépression en phase de cadrage et d'évaluation.

conventionnel) par rapport à la stratégie d'optimisation pharmacologique (référence existante), à défaut de données comparatives robustes identifiées.

Les études comparant la rTMS à la sismothérapie (autre référence existante) suggèrent une efficacité inférieure de la rTMS chez ces patients plus sévères qui présentent une indication initiale de sismothérapie. En accord avec les données de l'analyse de la littérature, le groupe d'experts a considéré que la rTMS ne constitue pas une alternative acceptable à la sismothérapie.

### **Concernant la sécurité du protocole conventionnel dans la dépression résistante**

La sécurité intrinsèque d'un protocole conventionnel réalisé dans le respect des contres indications<sup>6</sup> et du cadre des paramètres techniques préconisées ne paraît pas inquiétante au vu des données disponibles. Ces données suggèrent qu'un protocole conventionnel de rTMS est une procédure relativement bien acceptée présentant des effets secondaires mineures. La proportion de patients ayant décidé d'arrêter prématurément leurs cures est de l'ordre de 5 à 15% dans les études analysées. Les raisons rapportées relèvent plus des contraintes personnelles que d'un désagrément physique lié au traitement. Selon les experts du groupe de travail, le profil de sécurité de l'acte est satisfaisant et les événements indésirables observés (douleur au site de stimulation, céphalées post-intervention) ne seraient pas un motif fréquent d'arrêt de cure.

### **Concernant également la balance bénéfice risque du protocole conventionnel de rTMS dans la dépression résistante au regard des contraintes organisationnelles identifiées**

La balance bénéfice risque de cet acte dans l'indication de dépression résistante en phase aiguë est appréciée au regard des contraintes organisationnelles qu'il impose comparé à la stratégie de référence existante (optimisation pharmacologique).

L'analyse de la littérature internationale (révélant des débats intra spécialité auxquels participent quelques équipes françaises), le recueil de la position du groupe de travail et celui des parties prenantes consultées, a permis de montrer que du fait de la réalisation de séances quotidiennes sur 4 à 6 semaines, des contraintes organisationnelles réelles sont générées dans le cadre d'un protocole conventionnel. Elles apparaissent défavorables à la technologie de santé en matière d'impact supplémentaire :

- sur le processus de soins (lourdeur des équipements et de l'installation, de la préparation à la réalisation de la nouvelle prise en charge),
- sur la capacité ainsi que les compétences requises des « acteurs » que sont les patients, les familles de patients et les professionnels de santé (complexité technique, temps présentiel de soignant et impact financier de la nouvelle prise en charge).
- sur la société dans son ensemble, la population cible étant épidémiologiquement très importante<sup>7</sup> (si l'on se réfère aux critères d'éligibilité assez large dans les études), une problématique d'équité et de difficultés d'accès en ambulatoire aux centres spécialisés devient de fait dépendante du lieu de résidence ou du degré d'autonomie de ces patients plutôt vulnérables. De même, le retentissement socio-professionnel et financier de cette nouvelle stratégie sur le patient et son entourage est aussi à prendre en compte (transport quotidien requis). Des hospitalisations supplémentaires peuvent être nécessaires pour rendre possible chez certains patients fragiles la réalisation d'une cure complète.

<sup>6</sup> En particulier présence d'un implant cochléaire ou métallique/électronique à proximité du site de stimulation, d'une grossesse en cours ou d'une maladie épileptique documentée

<sup>7</sup> Prévalence annuelle de 120 000 à 200 000 patients, incidence de 25 000 à 45 000 nouveaux cas supplémentaires par an (données françaises 2012-2014)



## Position des associations de patients :

Si le recours à un protocole conventionnel de rTMS pourrait faire partie des alternatives envisageables du point de vue des associations, la mise en œuvre concrète sous sa forme actuelle (séances quotidiennes sur plusieurs semaines) semble particulièrement exigeante pour les patients et leurs familles au regard du profil de fragilité des patients concernés, des difficultés prévisibles d'accès aux centres spécialisés, des contraintes organisationnelles et financières supplémentaires (transport quotidien) et du manque de ressources médicales constaté actuellement sur le terrain par les associations pour le suivi psychiatrique classique.

## Conclusion et perspectives

Au regard de l'ensemble des éléments recueillis :

- pour l'efficacité, les données de la méta-analyse suggèrent qu'en phase aigüe de dépression, la rTMS (protocole conventionnel) présente une faible magnitude d'effet, sans traduction clinique significative ; la position du groupe de travail est en accord avec cette méta-analyse et son interprétation;
- pour la sécurité, les données de la littérature et la position du groupe de travail suggèrent que la technique est relativement bien acceptée et présente des effets secondaires mineurs.
- pour la place dans la stratégie de prise en charge, la difficulté de positionner la rTMS en raison de l'absence de données comparatives ou de son infériorité d'efficacité vis-à-vis des stratégies de référence existantes ;
- pour l'impact organisationnel, celui-ci est globalement défavorable pour la nouvelle prise en charge intégrant la rTMS comparé à la stratégie de référence existante en cas de dépression résistante (médicaments seuls plus psychothérapie).

**Au total, dans l'indication de traitement de la dépression résistante chez l'adulte, malgré un profil de sécurité rassurant, les données retenues liées à la rTMS (protocole conventionnel HF-G) ne montrent pas un impact clinique favorable (absence de valeur ajoutée clinique pertinente par rapport à une procédure factice, absence de détermination de sa place par rapport à la stratégie de référence existante d'optimisation pharmacologique, alternative non acceptable à la sismothérapie). L'impact organisationnel lié à l'utilisation de la rTMS comme traitement d'appoint par rapport à l'optimisation pharmacologique seule (stratégie existante la plus fréquente) est défavorable.**

Quant aux autres protocoles de stimulation, ils ne peuvent encore être validés dans cette indication, faute de données comparatives probantes suffisantes ; ils ne doivent donc pas être utilisés en soins courants mais uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

L'attention des professionnels et des patients doit être attirée sur la diffusion déjà large de la rTMS sur le territoire depuis de nombreuses années (210 centres équipés dont 150 en psychiatrie selon un organisme national de psychiatrie<sup>8</sup>), associée à une pratique hétérogène qui ne tient pas toujours compte des recommandations professionnelles.

<sup>8</sup> Cf. Note de cadrage - retour de l'organisme de psychiatrie - Question 4 p31 - Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression pharmacorésistante de l'adulte - 07 octobre 2020

Le retour des professionnels de santé a fait remonter les différents usages cliniques de la rTMS en pratique :

- sur des patients dépressifs non résistants (échec d'un seul antidépresseur) ; cet élargissement de la population cible pourrait avoir un impact très important sur le terrain ;
- sur la réalisation de séances de sevrage et d'entretien étalées sur plusieurs mois ou années en phase de consolidation d'une dépression (par ex : 2 séances par mois) et en absence de recommandations les préconisant pour le moment ;
- l'utilisation, quelquefois en 1ère ligne, de protocoles plus rapides toujours en cours d'investigation ;
- sur le recours par mutualisation des équipements à la rTMS dans d'autres indications de psychiatrie (comme de neurologie), pour le moment non évaluées par la HAS et pour certaines d'entre elles non recommandées par les professionnels ;
- sur l'utilisation de multiples variantes de matériels de stimulation peu évaluées (bobine H1, bobine H7, stimulateur faible champs...).

Le recueil de données probantes dans le cadre d'essais cliniques permettant de comparer les différents protocoles de stimulation à la stratégie de référence existante<sup>9</sup> est nécessaire afin d'optimiser les protocoles de stimulation actuels et de sélectionner au mieux les patients réellement susceptibles de répondre à la rTMS dans l'indication de dépression résistante.

Il est à noter à ce sujet l'existence de nombreux travaux de recherche clinique en cours qui expérimentent des protocoles plus rapides ou qui ont pour objectifs d'optimiser la prise en charge dans la dépression résistante en utilisant notamment l'imagerie fonctionnelle et d'autres examens électrophysiologiques sophistiqués. Ces protocoles plus rapides et faciles à mettre en œuvre, qui sont en cours de développement, pourraient faire l'objet d'une évaluation ultérieure par la HAS, une fois certaines données françaises publiées<sup>10</sup>.

---

<sup>9</sup> A ce titre, la HAS a identifié un essai clinique américain comparant justement le protocole conventionnel à une stratégie d'optimisation pharmacologique (NCT02977299)

<sup>10</sup> Etude ACOUSTIM (NCT03701724) évaluant actuellement le protocole stimulant le cortex préfrontal dorsolatérale droit dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé financé par une enveloppe ministérielle (PRME). D'autres protocoles plus rapides pourront être évalués à cette occasion (théta burst, séances accélérées).

# Introduction

La Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM) a demandé à la Haute Autorité de Santé (HAS) d'évaluer le bienfondé d'une inscription à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) de l'acte thérapeutique non invasif de stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans la prise en charge de la dépression résistante de l'adulte en vue de statuer sur son remboursement par l'Assurance Maladie. Dans une logique de pertinence des actes et de juste prescription, le demandeur a souhaité que soit apportée une définition claire des indications et des modalités de réalisation de cet acte à destination de l'Assurance Maladie et des professionnels concernés (psychiatres), en s'appuyant sur des connaissances scientifiques et médicales actualisées.

# 1. Contexte de la demande

## 1.1. Préambule

### 1.1.1. Rappel de l'historique au niveau de la HAS

Cette évaluation technologique s'appuie sur les éléments médico-scientifiques préalablement définis dans la note de cadrage de la HAS consultable en ligne depuis le 08 octobre 2020 (15). Dans ce premier document ont été argumentés : le rationnel des choix médicaux retenus (population cible, indications, choix du protocole de stimulation, paramètres techniques préconisés) en accord avec les questions cliniques préalablement définies par la HAS de même que la méthode d'évaluation générale pour y répondre. Cette note de cadrage a été élaborée en tenant compte, dès ce stade, de l'avis d'experts externes (psychiatres) et du point de vue de parties prenantes.

### 1.1.2. Controverses actuelles sur l'intérêt de la rTMS dans la dépression

#### 1.1.2.1. Au niveau international

Le nombre important de revues systématiques publiées ces dix dernières années pour déterminer l'efficacité de la rTMS dans la dépression ne semble pas avoir fait pleinement consensus au sein de la communauté internationale des psychiatres (16, 17). L'hétérogénéité des protocoles de rTMS et des profils de patients étudiés dans la dépression de même que le faible effectif des études publiées ont généré des résultats d'efficacité variables, ou difficilement reproductibles pour certaines équipes (11, 13, 16, 18-23). En conséquence, la littérature la plus récente fait état de controverses récentes au sujet de la séquence d'approbation de la *Food and Drugs Administration* (FDA) en 2008 (20, 24, 25) ou de divergences d'interprétation de résultats entre différentes équipes. En Australie et en Nouvelle Zélande par exemple, la controverse au sein même de la société savante de psychiatrie dans son ensemble concerne actuellement I/ la population à qui réserver ce traitement ; II/ la preuve du bénéfice de la rTMS dans la dépression résistante par rapport aux alternatives existantes (16, 19, 26-28).

#### 1.1.2.2. Au niveau national

Le contexte français ne fait pas exception à cette controverse internationale (17-19, 23, 29, 30). Le document de consensus de la société savante française de psychiatrie<sup>11</sup> sur la place de la rTMS dans la stratégie existante n'est pas en complète adéquation avec la position de sa section d'experts pratiquant la rTMS (31-33). En 2018, l'enquête nationale de Bourla *et al.*, réalisée auprès des psychiatres français, soulignait l'existence « *d'obstacles au développement* » de la rTMS au sein de la spécialité dans son ensemble. Le niveau d'acceptabilité de cet acte auprès des 476 praticiens ayant répondu à l'enquête était dans 54% des cas d'un niveau « *faible à modérée* ». Sur cet échantillon<sup>12</sup>, près de 51 % pensaient que l'effet observable de la rTMS restait principalement « *placebo* » (34).

## 1.2. Rationnel de l'évaluation

La prévalence de la dépression résistante dans la population française est estimée entre 120 000 et 200 000 personnes. Chaque année, entre 25 et 45 000 patients seraient concernés par un nouvel épisode de ce type (35). La dépression résistante se définit comme un échec à au moins deux lignes

<sup>11</sup> Sur 36 experts de la dépression résistante impliqués dans ce travail, 11 % du panel réalisaient la rTMS dans leur pratique au sein de l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie (AFPBN).

<sup>12</sup> Composé pour 23%, de psychiatres pratiquant pourtant la rTMS

pharmacologiques bien conduites et de durée suffisante (31, 33). Elle présente un risque relativement élevé de chronicisation de l'épisode (20 %) ou de rechute en cas de rémission initiale des symptômes (31). En l'absence de réponse suffisante, l'escalade thérapeutique requise pour obtenir une rémission clinique expose les patients aux intolérances médicamenteuses ou au recours à la sismothérapie ; une neurostimulation non invasive « convulsivante » réalisée sous anesthésie générale. Des problèmes de refus de soins et/ou de suivi au long cours des patients chroniques peuvent être rencontrés (36). Ces facteurs fragilisants ont un impact médico-social significatif<sup>13</sup> sur le patient, sa famille et la société dans son ensemble. Chez ces patients en échec thérapeutique (résistants ou intolérants aux psychotropes et ne répondant pas à la psychothérapie), la rTMS pourrait répondre à un besoin mal couvert. L'amélioration de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles de ces patients favorise la réinsertion socio-professionnelle (37).

### 1.3. Acte à évaluer : la rTMS

La rTMS est un acte non invasif de neurostimulation cérébrale « non convulsivant » réalisé sans anesthésie. Comme décrit dans la note de cadrage (15), il consiste à moduler l'activité électrique d'une zone cible du cerveau par un champ magnétique focalisé de haute intensité, induit par une bobine placée au contact du scalp. La rTMS est étudiée depuis plus de 25 ans dans le traitement de la dépression. Le matériel nécessaire à sa pratique se constitue d'un fauteuil adapté et d'un appareil de stimulation avec son bras de fixation pour la bobine inductrice associée à son module de refroidissement, tous deux placés au contact du scalp du patient. Un équipement de neuronavigation est également utilisé dans certaines équipes (logiciel, matériel de repérage). Un personnel dédié et formé est nécessaire à la réalisation des séances quotidiennes qui reste sous la responsabilité d'un psychiatre référent. Le mécanisme d'action de la rTMS sur les symptômes de la dépression est à ce jour mal connu.

### 1.4. Délimitation du champ d'évaluation : indications, place dans la stratégie et paramètres de stimulation

Le champ d'évaluation de la rTMS dans le traitement de la dépression de l'adulte a été clairement établi au moment du cadrage. Il devait être en accord avec I/ les conditions habituelles d'utilisation de la rTMS dans la dépression ; II/ le choix d'un protocole de stimulation conventionnel et suffisamment mature respectant les préconisations actuelles en matière de paramètres techniques et de nombre de séances. Le rationnel médical soutenant ces choix est bien documenté dans la note de cadrage. Ce cadre restreint mais cliniquement pertinent souhaite favoriser la cohérence médicale et méthodologique<sup>14</sup> afin d'être en mesure d'établir des conclusions fiables et applicables à la pratique réelle dans un climat persistant de controverses (§1.1.2) (16, 38).

#### 1.4.1. Conditions habituelles du recours à la rTMS dans la dépression

Les conditions cliniques d'utilisation de la rTMS dans la dépression résistante reposent sur les éléments suivants :

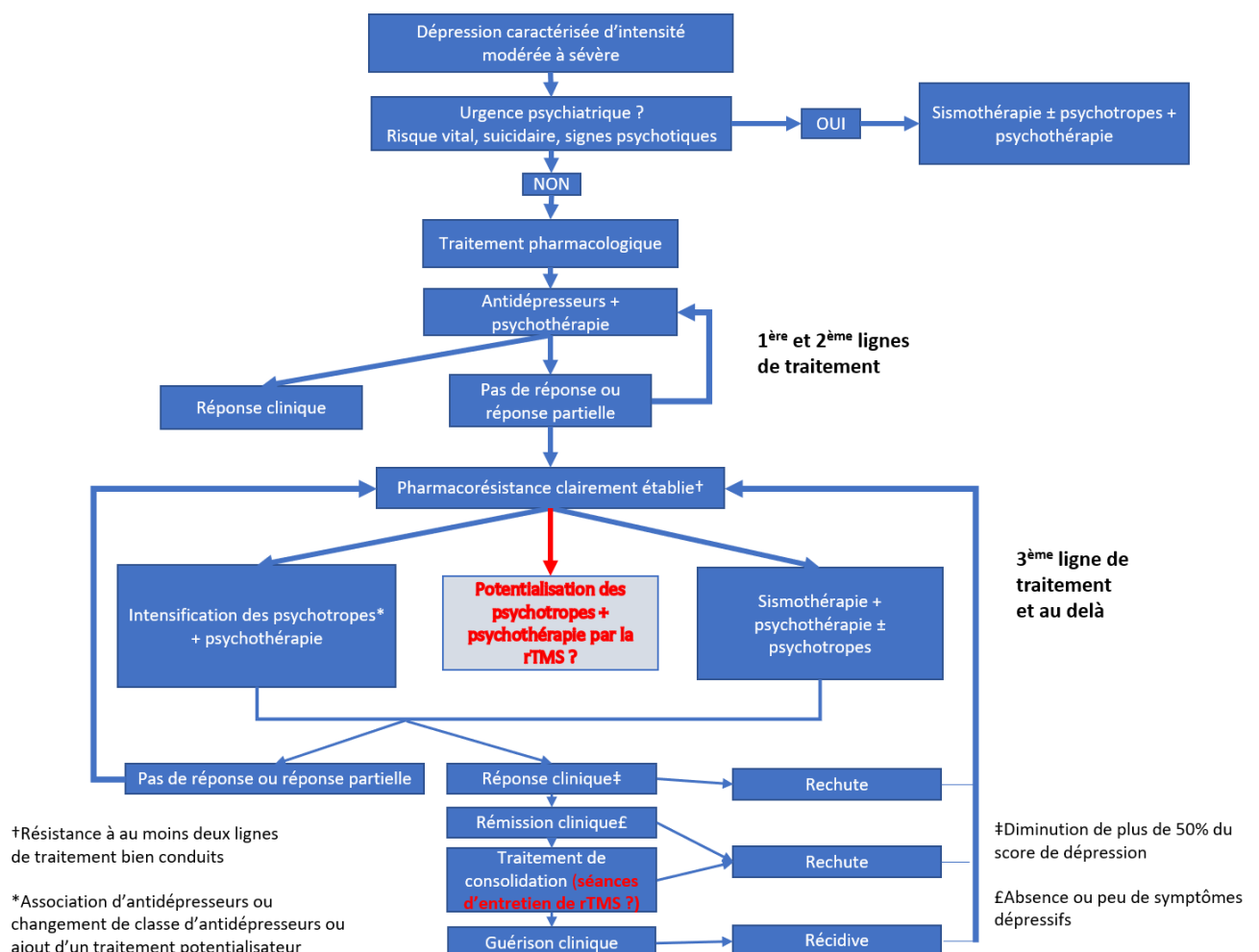
- ➔ la rTMS est utilisée en phase aigüe d'une dépression caractérisée d'intensité modérée à sévère de l'adulte, de nature unipolaire<sup>15</sup>, chez des patients :

<sup>13</sup> Risque suicidaire, hospitalisations à répétition, invalidité ou arrêt de travail prolongé, désocialisation...

<sup>14</sup> Afin de réduire au maximum l'hétérogénéité liée à des stratégies différentes d'utilisation de la rTMS (en monothérapie, en potentialisation, en co-initiation/accélération) de même qu'à des formes multiples de dépression et de résistance, à des paramètres de stimulation évoluant au fil du temps

<sup>15</sup> La maladie bipolaire n'est pas concernée par la présente évaluation

- présentant une résistance pharmaco-psychothérapeutique clairement établie (cas fréquents) ;
- relevant de certaines indications de sismothérapie (non urgentes) comme une alternative non convulsivante à celle-ci (traitement d'attente) ;
- présentant une intolérance médicamenteuse réfractaire bien documentée (cas plus rares) ;
- ➔ la rTMS est alors introduite en troisième ligne thérapeutique au moins dans la stratégie habituelle pour potentialiser un traitement pharmaco-psychothérapeutique bien conduit déjà en place dont la réponse serait jugée insuffisante (32, 38) (cf. Algorithme en Figure 1.) ;
- ➔ l'utilisation en phase aigüe de la rTMS que ce soit en monothérapie stricte au décours d'un sevrage pharmacologique complet (effet propre) ou en initiation concomitante avec une nouvelle molécule pharmacologique (effet synergique) constitue des conditions inhabituelles moins pragmatiques (et plus expérimentales) pour les patients par rapport la stratégie de potentialisation décrite ci-dessus<sup>16</sup> ;
- ➔ la rTMS peut être utilisée également en séances d'entretien espacées lors de la phase de consolidation d'une rémission en prévention de la rechute sur plusieurs mois (cf. Algorithme en Figure 1).



<sup>16</sup> Selon la littérature synthétique et le point de vue des experts consultés au cadrage et en phase d'évaluation

Figure 1 : Algorithme décisionnel de la prise en charge d'une dépression unipolaire et place potentielle de la rTMS en cas de résistance clairement établie en phase aigüe et de consolidation

### 1.4.2. Paramètres techniques et nombre de séances actuellement préconisés dans la dépression

Les principaux critères techniques de réalisation du traitement définis ci-dessous sont issus des recommandations internationales les plus récentes en accord avec la consultation des experts externes (15) :

- ➔ Ciblage du cortex préfrontal dorsolatéral gauche à l'aide d'un protocole conventionnel de haute fréquence de type HF-G (recommandation européenne de niveau A) (39, 40) ;
- ➔ Paramètres techniques et nombre de séances (aspect d'efficacité) : 1 séance quotidienne, 5 séances par semaine, entre 15 à 30 séances (3 à 6 semaines) ; fréquence de stimulation  $\geq 10\text{Hz}$  à une intensité de 100 à 120 % du seuil moteur ; en général entre 1 200 et 3 000 pulses par séance (32, 40, 41) ;
- ➔ paramètres techniques (aspect de sécurité) : durée du train  $\leq 5\text{s}$  pour un protocole conventionnel de type HF-G (42, 43).

Le protocole de rTMS conventionnel défini ci-dessus est celui concerné par l'évaluation, il est intitulé « HF-G » dans le présent document. Comme établi préalablement dans la note de cadrage, le protocole conventionnel ciblant une zone pré-corticale de l'hémisphère cérébral droit en basse fréquence (BF-D : 1Hz) fait l'objet d'une étude multicentrique randomisée en cours avec un financement ministériel de recherche (PRME 2017) empêchant son évaluation nationale à ce stade. De même, les nouveaux protocoles de rTMS (bobine H1, théta burst, protocole accéléré...) n'étaient, au moment du cadrage, soit non recommandés par les professionnels, soit présentaient des données encore immatures et hétérogènes dans les méta-analyses récentes (32, 44, 45). Ils n'ont pas fait l'objet de la présente évaluation pour cette raison.

## 1.5. Analyse descriptive des évaluations étrangères

La HAS a identifié sept évaluations publiées depuis 2015, conduites par des agences d'évaluation des technologies de santé étrangères, et dont le périmètre est relativement proche du présent rapport. Elles sont hétérogènes entre elles et différent également de celle de la HAS sur la méthode générale d'élaboration, la nature et l'ancienneté des preuves exigées ou encore les conclusions des auteurs.

- **Rapport du NICE (2015)** : c'est une revue rapide (46) s'arrêtant à août 2015 basée sur quatre revues systématiques académiques relativement anciennes (2010 à 2015) dont le périmètre de recherche était peu spécifique d'une évaluation de la rTMS en condition applicable à la vie réelle : tout protocole conventionnel (hémisphère gauche, droit, bilatéraux), tout paramètre technique et toute durée de traitement, toute forme de dépression, qu'elle soit résistante ou non, uni ou bipolaire étaient acceptés et poolés dans une même méta-analyse. La décision favorable du NICE s'accompagnait de limitations en rapport avec « *une réponse variable entre les patients* » et une « *difficulté à correctement estimer la taille d'effet malgré le nombre important de patients dans les études publiées* ».
- **Rapports EUnetHTA, du LBI et du KCE (2017)** : ce premier travail du réseau européen d'évaluation des technologies de santé (EUnetHTA) a consisté à actualiser une méta-analyse canadienne antérieure jusqu'en janvier 2017 (12). Les agences néerlandaise (LBI) et belge (KCE) ont été les auteurs et relecteurs de ce travail collaboratif. Les conclusions qui en sont ressorties ont été que « la rTMS avait une faible amplitude d'effet à court terme en comparaison d'une procédure factice, sans persistance de ce faible effet à plus long terme » et qu'elle a montré « une efficacité

inférieure, et non cliniquement pertinente, par rapport à la sismothérapie ». Enfin, les auteurs relevaient que « le faible niveau de certitude des preuves disponibles pourrait faire en sorte que de nouvelles études modifient considérablement les estimations de l'effet de la rTMS ». Sur la base de ce travail, le LBI a conclu en faveur de la rTMS en la considérant comme « option thérapeutique possible » en émettant néanmoins des réserves en raison du niveau de preuve « *très faible* » des données et du « *risque considérable de modification des estimations de l'effet de la rTMS avec les nouvelles études* » (47). Le KCE n'a fait aucune recommandation sur la base des mêmes données<sup>17</sup>.

- **Rapport du CADTH (2019)** : l'agence du Canada a actualisé sa revue rapide de 2015 en étendant sa recherche documentaire jusqu'en mai 2019 (48). Deux revues systématiques de qualité ont ainsi été rajoutées à l'analyse (13, 22). Ces deux travaux ont été retenus comme revue de référence par la HAS. Aucune recommandation explicite n'a été associée à ce rapport d'évaluation rapide.
- **Rapport du MSAC (2019)** : après deux avis défavorables émis en 2014 et 2018, l'agence australienne a rendu un avis favorable en 2019 concernant la rTMS en phase aiguë de dépression et un avis défavorable concernant son utilisation prolongée en phase de consolidation à l'aide de séances d'entretien (14, 49). Ces derniers avis se sont basés sur une méta-analyse préalablement retenue par la HAS mais dont la recherche de la littérature s'est arrêtée à avril 2017 (22). Ce travail a été secondairement réanalysé par l'agence. Cet avis récent du MSAC a alimenté une controverse scientifique en Australie (toujours active à ce jour), autour de l'efficacité et de la place réelle de la rTMS partant des mêmes méta-analyses entre les dernières recommandations nationales de 2020 au sein de la société savante de psychiatrie et cet avis favorable de remboursement en 2019 (16, 20, 26, 28).
- **Rapport de l'HQO (2021)** : l'agence de l'Ontario a actualisé jusqu'en août 2019 sa propre méta-analyse de 2016 (11, 13). Les conclusions générales du rapport semblent favorables, mais la décision publique n'est pas communiquée à ce jour. Les critères de sélection des études pour ce travail canadien ont été élargis par rapport à ceux de 2016 pour devenir maintenant moins spécifiques des conditions habituelles d'utilisation de la rTMS dans la dépression (cf. critères ci-dessous). Les limitations liées au défaut de transposabilité clinique des études évaluant la rTMS ont été encore soulignées récemment dans le cadre d'une revue systématique réalisée par une équipe française pratiquant la rTMS (23). Selon l'ouvrage de référence de la *Cochrane Collaboration*, l'agrégation d'études de natures fondamentalement différentes n'est pas recommandée dans le cadre d'une méta-analyse et limite considérablement l'applicabilité clinique de ses résultats<sup>18</sup>. Cette méta-analyse de l'Ontario agrège pourtant en un résultat unique :
  - des études sur les patients bipolaires et chez les patients unipolaires ;
  - des études où la rTMS est évaluée à la fois en monothérapie stricte, en adjonction d'un traitement en place (add-on) et en initiation concomitante d'une nouvelle molécule (co-initiation) ;
  - des études évaluant des protocoles de stimulation préconisés et à la fois d'autres avec d'anciens paramètres techniques non généralisables à la pratique actuelle (par ex : intensité < 100% ; fréquence < 10 Hz ; < 1 000 pulses) ;
  - des études anciennes où la cure de rTMS est de 10 séances (sous optimale) ; des études anciennes où des cures de 2 séances par jour sont acceptées (protocole accéléré) ; des études où des cures de 3 séances par semaine sont acceptées.

<sup>17</sup> <https://kce.fgov.be/en/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-treatment-resistant-major-depression-effectiveness> (site consulté le 02/01/2022)

<sup>18</sup> Handbook v6.2, 2021 : <https://training.cochrane.org/handbook/current>



Enfin, ce rapport ne prend pas en compte les dernières études publiées en 2020-2021, et exclut, sans justification médicale<sup>19</sup>, l'étude multicentrique récente de Yesavage *et al.*, bien que méthodologiquement robuste et de relativement grand effectif (50).

En raison des controverses persistantes autour de cette technologie et de son utilisation dans le cadre de la dépression résistante, la HAS a fait le choix de la pertinence médicale et de l'homogénéité méthodologique des études retenues en vue de pouvoir appliquer les résultats agrégés aux conditions habituelle et réelle d'utilisation de la rTMS. La HAS a ainsi réalisé une revue systématique de la littérature originale entre 2017-2021 partant des travaux récents et de qualité repris par d'autres agences étrangères.

Les études retenues doivent répondre ainsi aux exigences cliniques et techniques d'une utilisation pragmatique dans la dépression telle que définie par les professionnels de santé français et les standards d'expertise internationaux. Les conditions cliniques pertinentes ont été formulées sous format PICOTS et la magnitude d'effet cliniquement suffisante a été déterminée en s'appuyant sur les données de la littérature et sur l'avis d'experts externes sollicités lors de l'élaboration du protocole d'évaluation.

Afin de respecter le principe d'exhaustivité et de limiter les risques de biais de la synthèse, la HAS a contacté certains auteurs d'étude retenue pour recueillir les données manquantes et importantes non publiées (afin de ne pas exclure l'étude de l'analyse quantitative).

## 1.6. Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'apport thérapeutique de la rTMS dans ses conditions habituelles d'utilisation chez l'adulte présentant une dépression résistante. Trois questions cliniques ont été traitées dans le présent rapport :

- ➔ Question n°1 (Q1) : déterminer si l'adjonction d'un protocole de la rTMS (HF-G) en phase aiguë d'une dépression résistante est bénéfique pour les patients, tenant compte également de la stratégie habituelle de référence
- ➔ Question n°2 (Q2) : déterminer si la rTMS (HF-G) est une alternative acceptable à la sismothérapie dans les cas de dépression justifiant d'un recours habituel à la sismothérapie (hors situation d'urgence psychiatrique)
- ➔ Question n°3 (Q3) : déterminer si le maintien en phase de consolidation de séances d'entretien de rTMS (HF-G) en prévention de la rechute est bénéfique pour les patients

En parallèle de la balance bénéfique/risque clinique, l'impact organisationnel prévisible de la rTMS/HF-G dans la dépression a été évalué ; ses conditions de réalisation ont été décrites.

**Ce travail de la HAS répond donc une demande réglementaire de l'Assurance Maladie mais aussi à un besoin de clarifications scientifiques en climat de controverses persistantes**

<sup>19</sup> Le taux de rémission était identique entre les deux sous-groupes avec ou sans stress post traumatique (cf. supplément eTable 6 de la publication)

concernant notamment les indications, les bénéfices potentiels, et les modalités de réalisation de la rTMS comme traitement non médicamenteux de la dépression résistante.

## 2. Méthode de travail

### 2.1. Généralités

Ce travail a suivi une méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel à la HAS<sup>20</sup>, c'est-à-dire :

- au stade du cadrage, une recherche systématique de la littérature synthétique récente, de qualité méthodologique suffisante et répondant aux trois questions cliniques que la HAS a préalablement identifiées ;
- au stade d'évaluation, une actualisation des nouvelles études par une revue systématique basée sur des critères explicites de sélection pour compléter les travaux antérieurs ;
- une consultation de professionnels de santé et de patients selon deux modalités complémentaires en vue de contextualiser les résultats d'évaluation :
  1. consultation d'experts externes, de patients et d'usagers *intuitu personae* en groupe de travail en vue de recueillir leurs positions argumentées et indépendantes sur les résultats de la littérature proposés et la pratique actuelle en contexte français, ainsi que le retour d'expérience des patients ;
  2. relecture du rapport d'évaluation à distance par les représentants d'organismes professionnels et d'associations de patients et d'usagers consultés au titre de parties prenantes<sup>21</sup> ;
- compilation de ces différents éléments factuels et contextuels dans le rapport d'évaluation qui est examiné en CNEDiMTS puis validé par le Collège de la HAS.

### 2.2. Sélection et analyse des études retenues

#### 2.2.1. Recherche documentaire

Partant de trois revues systématiques de référence jugées à la fois pertinente et de qualité méthodologique suffisante (12, 22, 51), la HAS a procédé à l'actualisation de ces travaux en effectuant une recherche systématique complémentaire des études randomisées les plus récentes. La recherche bibliographique a été menée sur les bases de données médicales *Medline*, *Embase* et *PsycInfo* à la recherche des références en langue française et anglaise couvrant une période de janvier 2017 à novembre 2020. Une veille bibliographique a été réalisée jusqu'au 26 novembre 2021. La stratégie de recherche est décrite en Annexe 1. Si exclues, les références l'ont été en consultant tout d'abord le « titre et résumé » de la référence, puis, si nécessaire, le contenu *in extenso* de la publication.

### 2.3. Critères explicites de sélection

Partant des résumés tabulés (PICOTS) propres à chacune des trois questions que la HAS s'est posées au moment du cadrage (15) reproduits en Annexes 2 (Q1), Annexe 3 (Q2), Annexe 4 (Q3) du présent rapport, les critères explicites de sélection des études sont les suivants :

- adultes en dépression unipolaire et résistante (Q1, Q3) ou présentant une indication de sismothérapie (Q2) ;
- étude randomisée comparant la rTMS/HF-G à une procédure factice (Q1, Q3) ou à la sismothérapie (Q2) et respectant les modalités techniques recommandées pour la rTMS dans la dépression décrites en § 1.4.2 ;

<sup>20</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels)

<sup>21</sup> Au sens du décret 2013-413 du 21 mai 2013, JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

- cure d'au moins 15 séances - une séance par jour ouvrable - en phase aiguë de dépression (Q1, Q2) ;
- stratégie de potentialisation d'un traitement pharmaco-psychothérapeutique à l'efficacité insuffisante (Q1, Q3)
- critère d'exclusion : co-initiation avec un antidépresseur ou monothérapie stricte, plus de 20 % de patients bipolaires, dépression spécifique (post-partum, saisonnière), comorbidités neuropsychiatriques sévères associées.

### 2.3.1. Analyse du risque de biais des études retenues

La HAS a conduit une analyse scientifique de la littérature selon la grille internationale préconisée par la *Cochrane Collaboration*<sup>22</sup> pour une revue systématique d'essais thérapeutiques randomisés : *Risk of Bias tool v2.0*<sup>23</sup>.

## 2.4. Modalités de réalisation des méta-analyses

La HAS a souhaité conduire une série de méta-analyses originales pour estimer l'efficacité poolée et la sécurité de la rTMS en comparaison d'une procédure factice (Q1, Q3) ou de la sismothérapie (Q2).

### 2.4.1. Analyses principales

Elles portent sur une population en résistance clairement établie dans les conditions d'utilisation habituelles de la rTMS (patients résistants, sans modification du traitement pharmacologique, cure de plus de 15 séances) (41). Les études où la rTMS est pratiquée en monothérapie stricte avec le requis préalable d'un sevrage forcé des antidépresseurs et celles évaluant l'effet de co-initiation de la rTMS avec un nouveau psychotrope sont exclues de l'analyse principale Q1. Ces critères ont été définis précédemment pour chacune des questions cliniques (cf. § 1.4).

### 2.4.2. Analyses secondaires exploratoires

Des analyses de sous-groupes (durée du traitement et du suivi clinique, effet potentialisateur de la rTMS) et des analyses de sensibilité (risque de biais, type de procédure factice) ont été réalisées à titre exploratoire, lorsqu'elles étaient possibles, sur la base de suggestions de certains experts du groupe de travail. Une approche méthodologique dite mixte<sup>24</sup> (*mixed treatment comparison*) a permis d'explorer l'existence d'une modification d'effet de la rTMS liée à la neuronavigation. Une autre analyse secondaire exploratoire a porté sur l'hypothèse d'une extension des critères de sélection à des schémas d'études « acceptés par la FDA<sup>25</sup> aux États-Unis, la CANMAT<sup>26</sup> au Canada et le NICE au Royaume Uni », c'est-à-dire si la rTMS est réalisée également en monothérapie stricte chez des patients globalement moins résistants que dans les conditions d'utilisation habituelles de la rTMS (cf. Annexe 5-Q5) (13, 46, 52).

<sup>22</sup> Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2nd edition. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.

<sup>23</sup> <https://training.cochrane.org/resource/rob-20-webinar>

<sup>24</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite](https://www.has-sante.fr/jcms/c_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite)

<sup>25</sup> Agence de régulation autorisant la commercialisation d'un dispositif médical aux USA mais dont la décision qui ne présage pas de l'accès effective au marché par une décision de remboursement

<sup>26</sup> C'est-à-dire la société savante canadienne de psychiatrie « *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* » établissant des recommandations à destination de professionnels de santé, et n'ayant donc pas les mêmes missions qu'une agence nationale d'évaluation des technologies de santé comme la HAS éclairant les décideurs publics sur le périmètre d'un panier de soin remboursable.

### 2.4.3. Critères de jugement

Le score de dépression HDRS<sub>17</sub> [*Hamilton Depression Rating Scale-17 items* ; score de 0 à 52 points] en fin de traitement (*final score*) a été retenu comme échelle de référence des analyses quantitatives continues et binaires. Lorsque d'autres échelles de score ont été exclusivement rapportées, ces échelles ont alors été standardisées pour pouvoir pooler les résultats. L'effet spécifique de la rTMS a été évalué principalement par la réduction du score de dépression et le taux de rémission clinique. Bien que facile à extraire des études, le taux de réponse clinique restait pour la présente évaluation un critère intermédiaire par rapport aux deux critères ci-dessus en raison de sa difficulté d'interprétation et son manque de pertinence sur le plan clinique (seuil arbitraire) (2, 53-57).

#### 2.4.3.1. Réduction du score de dépression

La réduction brute du score de dépression a été estimée par la méthode de la variance inverse et la réduction standardisée du score (SMD) a été estimée par la méthode de *Hedges*. Aucune technique d'imputation des données manquantes n'a été réalisée à l'échelle d'une étude sur les critères continus. Le seuil de pertinence clinique d'une réduction du score de dépression (*minimal important difference*) a été discutée avec les experts au moment du cadrage puis de la présentation des méta-analyses au groupe de travail. Lors du cadrage, une différence de « *moins de 2 à 3 points* » sur une échelle HDRS<sub>17</sub> de 0 à 52 points semblait cliniquement « *non perceptible* » (cf. Annexe 2 de la note de cadrage - Q9). Au stade de l'évaluation, le groupe de travail a estimé qu'une amplitude d'effet proche de 2 points pouvait être considérée comme « *faible* », « *cliniquement non significative* » et « *non perceptible* » du point de vue du clinicien. S'appuyant conjointement sur l'avis général des experts consultés par la HAS, sur des travaux publiés relatifs à la quantification de l'amélioration clinique dans la dépression (1-4), sur les « *différences minimales efficaces* » définies dans les plus grandes études ayant évalué l'effet de la stimulation neuro-modulatrice dans la dépression (5-10) ou encore sur les rapports d'évaluation technologique réalisés par différentes agences d'évaluation des technologies de santé (dont celui d'EunetHTA en 2017) (11-14), **la HAS a retenu un seuil clinique consensuel de plus de 3 points sur l'échelle HDRS<sub>17</sub> pour distinguer l'effet « faible et cliniquement négligeable » de l'effet « cliniquement significatif ».**

#### 2.4.3.2. Critères binaires

Pour les critères binaires, les estimations d'effet ont été exprimées en termes de risque relatif (RR) par la méthode de Mantel-Haenszel et en intention de traiter (imputation des données manquantes selon la règle donnée manquante = échec). Pour le **taux de rémission ou de réponse**, l'événement d'intérêt est un événement cliniquement favorable dans l'évolution de la dépression, ainsi dans ce cas un RR supérieur à 1 est en faveur de la rTMS. Ce risque relatif doit être converti en effet absolu pour son interprétation clinique ; que ce soit en termes de différence de risque, de nombre de patients nécessaires à traiter ou de bénéfice individuel rapporté sur un effectif théorique de 1 000 patients. La **rémission clinique** est habituellement définie par un score de dépression HDRS<sub>17</sub> ≤ 7 ou HDRS<sub>24</sub> ≤ 10. La **réponse clinique** a été définie par une réduction de plus de 50 % du score initial de dépression. Les événements indésirables ont été analysés qualitativement et quantitativement en termes de sécurité. Plus généralement, le taux d'acceptabilité de l'acte a été défini par le taux de sorties prématurées des patients avant la fin d'une cure complète de rTMS. Pour l'acceptabilité de la rTMS, l'événement d'intérêt est la sortie prématurée d'étude (événement cliniquement défavorable), ainsi dans ce cas un RR de moins de 1 était en faveur de la rTMS.

## 2.4.4. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques et les figures présentées dans le présent rapport ont été éditées à l'aide de l'outil *RevMan* v5.4 (2020) de la *Cochrane Collaboration*, en accès libre sur leur site internet<sup>27</sup>. Un modèle à effet aléatoire a été retenue pour les méta-analyses. Les estimations centrales ont été fournies avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95%). Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0.05 avec un test bilatéral. Le degré d'hétérogénéité entre les études a été exploré en utilisant le I<sup>2</sup> de Higgins<sup>28</sup> et le test Q de *Cochran*. Le cas échéant, cette hétérogénéité a été explorée sur la base de facteurs suggérés par le groupe de travail.

## 2.5. Consultation des experts du groupe de travail

### 2.5.1. Composition qualitative

Les experts externes ont été identifiés par l'intermédiaire des conseils nationaux professionnels (CNP) pour les professionnels de santé, ainsi que par les associations de patients et d'utilisateurs pour les patients (cf. tableau 1). En complément un appel à candidatures a été publié sur le site de la HAS sur la période du 15 octobre au 9 novembre 2020.

**Tableau 1.** : Organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs sollicités

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

**Le groupe de travail s'est composé de trois psychiatres exerçant en établissement de santé public et privé, spécialistes de la dépression résistante et réalisant ou pas la rTMS dans leur pratique. Un neurophysiologiste de même qu'un infirmier de psychiatrie réalisant quotidiennement la rTMS sous la supervision d'un psychiatre ont été invités également. Il est à noter qu'aucun patient n'a répondu à cet appel malgré le relais des deux associations de patients et usagers ci-dessus.**

### 2.5.2. Déclarations d'intérêts

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts du groupe de travail ont toutes été analysées selon le « *Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts* » de la HAS publié en

<sup>27</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020.

<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-non-cochrane-reviews>

<sup>28</sup> I<sup>2</sup> < 30 % (hétérogénéité négligeable) ; I<sup>2</sup> :30 - 50 % (modérée) ; I<sup>2</sup> :50 – 75 % (substantielle) ; I<sup>2</sup> > 75 % (hétérogénéité considérable)

2017<sup>29</sup>. Cette analyse a été complétée par la recherche d'informations complémentaires sur la base de données publique Transparence-Santé<sup>30</sup>. L'ensemble de ces éléments a été examiné et validé par le Comité de validation des déclarations d'intérêt de la HAS. La liste des experts sollicités figure dans la rubrique « participants » à la fin de ce rapport. Aucun expert n'a déclaré d'intérêt majeur en relation avec le sujet de cette évaluation. Les DPI des experts retenus pour ce groupe sont consultables sur le site : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

### 2.5.3. Recueil de la position argumentée des experts

Le groupe de travail s'est réuni le 8 mars 2021 par visioconférence, un questionnaire a préalablement été envoyé aux participants afin de servir de base d'échanges. L'objet de cette réunion a été de discuter avec les experts les résultats de l'analyse de la littérature et les conditions de réalisation de l'acte au regard de leur expérience professionnelle. Le compte rendu de cette réunion a été validé par les experts, il est disponible en Annexe 7. Une synthèse globale a été rédigée au chapitre 5 du présent rapport.

## 2.6. Consultation à distance des parties prenantes

### 2.6.1. Constitution

Cette consultation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>31</sup>. La liste des organismes professionnels et associations de patients et d'usagers contactés est détaillée dans le **Tableau 1**, ci-dessus du paragraphe 2.5.1.

### 2.6.2. Modalités de consultation

Les différents organismes professionnels et associations de patients ont été sollicités en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>32</sup>. En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime un point de vue à titre collectif. Un questionnaire rédigé par la HAS a été adressé à cette fin, de même qu'un exemplaire des documents produits à ce stade par la HAS (rapport d'évaluation provisoire, note de cadrage) contenant une présentation générale du contexte, les résultats de l'analyse de la littérature et le compte-rendu validé du groupe de travail. L'objectif de cette sollicitation a été de recueillir les points de vue respectifs sur le rapport provisoire et ses implications de même que sur les aspects organisationnels de l'acte en question (priorité, acceptabilité, faisabilité, accès aux soins, pratique française, diffusion de l'acte, parc actuel, formations, courbe d'apprentissage) pour pouvoir mieux contextualiser les données disponibles à l'environnement sanitaire français et ses enjeux propres. Le retour d'expérience des associations de patients et d'usagers a été recherché en matière

---

<sup>29</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

<sup>30</sup> <https://www.transparence.sante.gouv.fr> : cette base pilotée par le ministère chargé de la santé rend accessible l'ensemble des informations déclarées par les entreprises sur les liens d'intérêts qu'elles entretiennent avec les acteurs du secteur de la santé. Les relations entre les entreprises et ces acteurs y sont présentées sous la forme d'accords (appelés « conventions »), d'avantages (« en nature » ou « en espèces ») ou encore de rémunérations.

<sup>31</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c\\_2014\\_0115\\_adoption\\_procedure\\_parties\\_prenantes.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf).

<sup>32</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des «parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

organisationnelle au même titre que pour les professionnels de santé (acceptabilité, transport quotidien en ambulatoire, impact socio-professionnel, séances rTMS de sevrage et d'entretien supplémentaires...).

Les réponses des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers sont reproduites *in extenso* en annexe 13. Une synthèse du retour des parties prenantes a été divisé en deux parties ; au niveau du §4 (impact organisationnel) et du §6 (consultation des parties prenantes) du présent rapport.



## 3. Résultats de l'évaluation

### 3.1. Recherche documentaire

#### 3.1.1. Recherche principale

La sélection des références rapportées initialement dans les trois revues systématiques de référence (*cf.* paragraphe 2.2.1) de même que dans des revues complémentaires ou plus récentes (*cf.* Annexe 5) a conduit à retenir cinq études anciennes pertinentes (Q1 : n=4 études ; Q2 : n=1 étude ; Q3 : n=0 étude). La recherche systématique cette fois-ci réalisée par la HAS sur la période allant de janvier 2017 au 26 novembre 2021 a identifié 730 nouvelles références (*cf.* Figure 2. ci-dessous). Cette actualisation documentaire a permis d'identifier cinq références supplémentaires plus récentes (Q1 : n=4 études ; Q2 : n=1 étude ; Q3 : n=0 étude). L'ensemble des études retenues ont comparé la rTMS en condition d'utilisation habituelle à une procédure factice (Q1) ou à la sismothérapie (Q2). **La HAS n'a identifié à ce jour aucune étude randomisée publiée<sup>33</sup> comparant la rTMS (HF-G) au traitement de référence existant consistant à optimiser pharmacologiquement des patients résistants.** Les études randomisées non retenues pour ces analyses avec leur principal motif d'exclusion ont été colligées en Annexe 6.

#### 3.1.2. Recherches secondaires et exploratoires

À l'issue de la réunion du groupe de travail, la HAS a exploré secondairement l'effet spécifique de la rTMS avec ou sans la neuronavigation (n=1 étude) et dans des conditions élargies d'utilisation de la rTMS (*cf.* *paragraphe 2.4.2* ) acceptant également la monothérapie stricte (n=5 études supplémentaires). Le diagramme de sélection des études est présenté dans la Figure 2 ci-dessous :

---

<sup>33</sup> La HAS a identifié néanmoins une étude française (peu concluante selon leurs auteurs) évaluant avec ce schéma d'étude un protocole de rTMS différent (BF-D) de celui retenu par la HAS en raison des investigations cliniques en cours sur un financement ministériel de type PRME (58). Des études évaluant des protocoles de neurostimulation électrique dans la dépression ont également été identifiées avec ce schéma d'étude (8, 10).

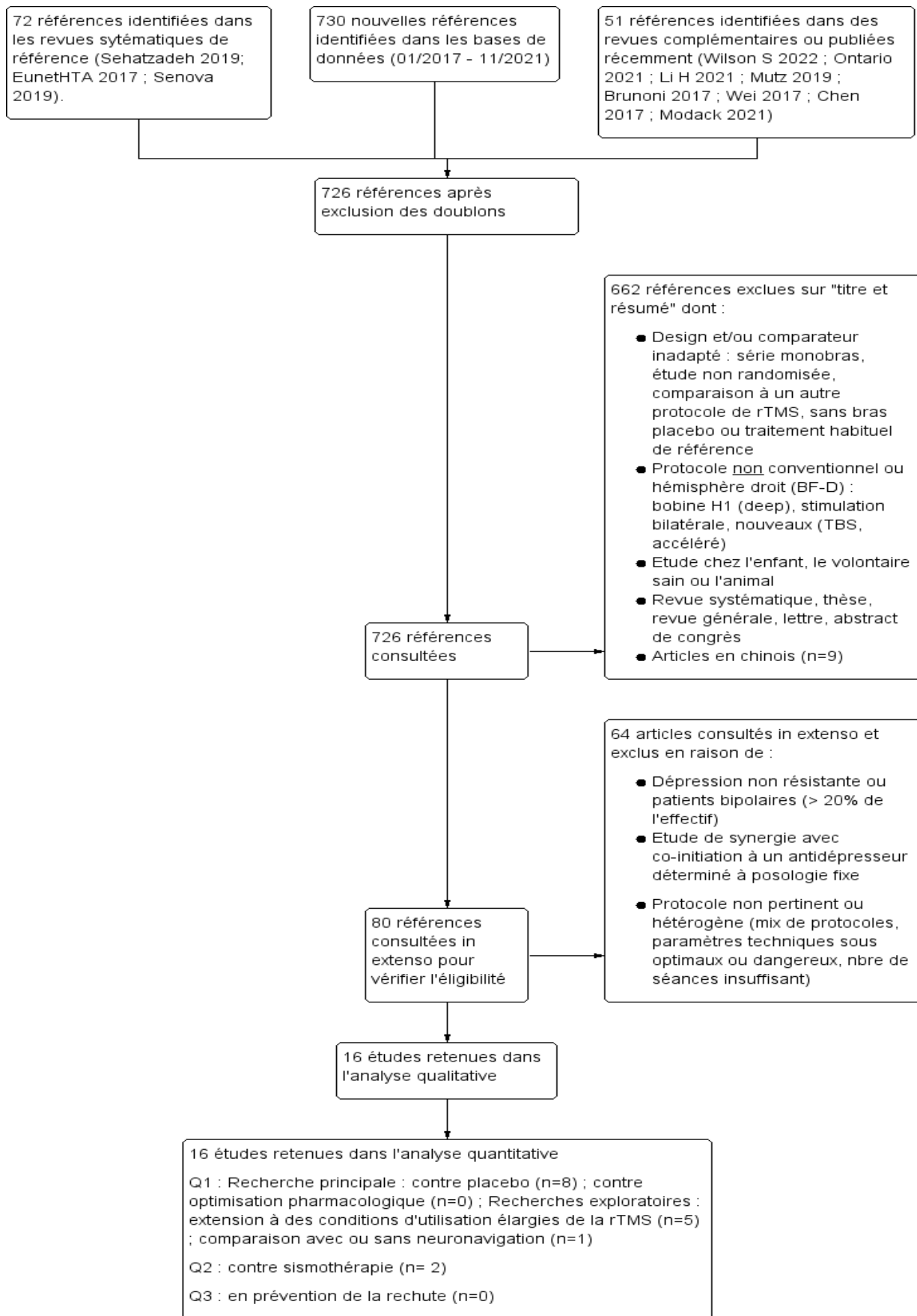


Figure 2 : Diagramme de sélection des études selon les critères explicites établis par la HAS

## 3.2. Question 1 : efficacité en phase aiguë de dépression de la rTMS en comparaison d'une procédure factice

### 3.2.1. Caractéristiques des études

Les principales caractéristiques de ces études sont présentées dans les **Tableau 2** et **Tableau 3**. Cidessous. Huit études<sup>34</sup> publiées entre 2011 et 2020 ont été retenues (5, 50, 59, 61-65) pour un total de 475 patients randomisés (n=242 bras rTMS ; n=233 bras factice). Trois études (37 %) recourraient à la localisation du site par neuronavigation et deux études (25 %) à une comparaison de la rTMS par une bobine factice garantissant réellement un double insu du traitement reçu. Les études présentaient toutes certaines limites ou étaient à risque élevé de biais (cf. Annexe 8 A et B), à l'exception de l'étude de Yesavage *et al.* multicentrique et à risque faible de biais (50).

Les principales caractéristiques des cinq études supplémentaires retenues pour les analyses exploratoires ont comparé, entre 2006 et 2021, la rTMS en monothérapie à une procédure factice (66-70). Ces études comportaient un total de 695 patients randomisés (n=350 bras rTMS ; n=345 bras factice) qui ont donc été combinées aux huit premières dans le cadre d'une analyse exploratoire combinée (toutes conditions d'utilisation confondues). Elles sont présentées en détail en Annexe 9.

### 3.2.2. Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans les tableaux 2 et 3 et en Annexe 9. Dans l'ensemble de ces études, les femmes ont été largement représentées (2/3 des cas) ; exception faite de deux études (50, 59). L'intensité des symptômes des patients inclus était modérée à sévère. L'âge moyen des patients variait de 36 à 55 ans selon les études ; exception faite de l'étude de Croarkin *et al.* (40 % d'adultes ; âge moyen 17,3 ans) (66). Les patients ne présentaient pas de signes psychotiques associés. Les deux populations d'analyse (I/ principale : conditions d'utilisation habituelles de la rTMS ; II/ exploratoire combinée : toutes conditions confondues de la rTMS) se différenciaient par la sévérité de la résistance aux traitements pharmacologiques et par la prise concomitante d'antidépresseurs :

- dans la population principale : le nombre d'échecs médicamenteux antérieurs était  $\geq 2$  ; à l'exception de l'étude de Taylor *et al.* (61) ; un traitement antidépresseur concomitant était poursuivi entre 49 % et 100 % des patients selon les études ;
- dans la population exploratoire : le nombre d'échecs antérieurs était  $\geq 1$  ; aucun patient ne prenait des antidépresseurs à l'exception d'une minorité des patients (29 %) dans l'étude d'Avery *et al.* (70).

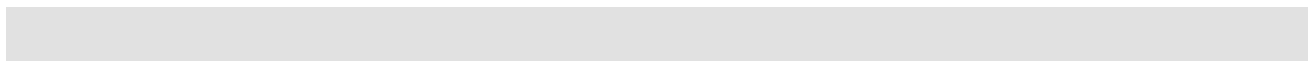
### 3.2.3. Paramètres techniques

Les paramètres techniques du traitement par rTMS appliqué dans les études de l'analyse principale et exploratoire sont présentés dans les **Tableau 2** et **Tableau 3**. La fréquence de stimulation était de 10 Hz (sauf pour l'étude de Theleritis *et al.* (62) : 20 Hz), l'intensité variait de 100 à 120 % du seuil moteur et le nombre de pulses par séance allait de 1 450 à 4 000 (médiane : 3 000). Le nombre de séances variait de 15 à 30 par cure (médiane : 20 séances).

<sup>34</sup> Sept études avaient été présentées au moment de la réunion du groupe de travail en mars 2021. L'étude supplémentaire (59) a été identifiée *a posteriori* dans une revue systématique complémentaire récente (60).

### 3.2.4. Critères et délais d'évaluation

Les critères et délais d'évaluation en fin de traitement appliqués dans les études sont présentés dans les tableaux 2 et 3 de même qu'en Annexe 9. Les scores de dépression HDRS<sub>17</sub>, les taux de rémission et de réponse clinique ont tous été recueillis en analyse principale (lorsque cela a été nécessaire en contactant le correspondant de l'étude en cas de données manquantes non publiées). Les échelles de dépression utilisées dans les études de l'analyse exploratoire étaient plus hétérogènes : HDRS<sub>24</sub> (trois études ; 0 à 75 points) et HDRS<sub>17</sub> (2 études ; 0 à 52 points). Le délai de suivi clinique avant l'évaluation en fin de traitement était comparable entre les deux populations d'analyse allant de 3 à 11 semaines (médiane : 4 à 5 semaines).



**Tableau 2** : Caractéristiques des patients et des paramètres techniques de rTMS dans les études retenues en condition habituelle d'utilisation

1 <sup>er</sup> auteur, année, référence, pays	N patients total et par bras de traitement	Age(A), score moyen HDRS (I), % femmes (F)	Score de dépression	Paramètres techniques						
				Localisation cible	Intensité (% SM)	Fréquence (Hz)	Trains - durée - ITI (en s)	Nbre séances	Pulses/durée par séance	N Pulses (cure)
van Eijndhoven, 2020 (5) (Pays Bas)	31 Act :15/PI:16	A : 48.6 F : 71 I : 23.4	HDRS <sub>17</sub>	Anatomique F3	110	10	50-5-25	20	3 000 (30 mn)	60 000
Yesavage, 2018 (50) (États-Unis)	164 Act :81/PI :83	A : 55.2 F : 19.2 I :26.9*	HDRS <sub>17</sub>	Anatomique Règle des 6cm	120	10	100-4-10	20/30	4 000 (25 mn)	80 000/120 000
Taylor, 2018 (61) (États-Unis)	32 Act : 16 / PI :16	A :45.5 F : 65.6 I : 14.6	HDRS <sub>17</sub>	Neuronavigation IRMf 3T	120	10	75-4-26	20	3 000 (37.5mn)	60 000
Theleiteris, 2017 (62) (Grèce)	47 Act :27/PI :20	A : 38.6 F : 55.3 I : 30.1	HDRS <sub>17</sub>	Hybride Règle 5cm + IRM	100	20	40-2-60	15	1 600 (42mn)	60 000
Blumberger, 2016 (63) (Canada)	81 Act : 40/PI :41	A : 47.3 F : 66.7 I : 25.7	HDRS <sub>17</sub>	Neuronavigation IRM 1.5T	120	10	70-3-30	15/30	2 100 (38mn)	63 000
Fitzgerald, 2012 (64) (Australie)	44 Act :24/PI :20	A : 44.1 F : 52.3 I : 23.3	HDRS <sub>17</sub>	Neuronavigation IRM 1.5T	120	10	30-5-NR	15	1 500 (NR)	22 500
Blumberger, 2012 (65) (Canada)	46 Act :24/PI :22	A : 47.4 F : 61.9 I : 25.6	HDRS <sub>17</sub>	Anatomique règle des 5 cm	100/120§	10	(29/49)§-(5/3)§-30	30	1 450 (16.5/26mn)	43 500
Zhang, 2011 (59) (Chine)	30 Act :15/PI :15	A : 47.3 F : 29 I : 20.1	HDRS <sub>17</sub>	NR	110	10	30 -5-30	20	1 500	30 000

\*HAM-D24 ; Act : actif ; PI : placebo ; § Intensité, nbre et durée des trains selon l'âge du patient (120% et moins de trains si > 60 ans) ; NR : donnée non rapportée ; ITI : intervalle inter-train ; SM : seuil moteur

**Tableau 3** : Caractéristiques des patients et des paramètres techniques de la rTMS dans les études retenues en condition habituelle d'utilisation (suite et fin)

1 <sup>er</sup> auteur, année, référence, pays	Sévérité de la résistance (épisode actuel)	Antécédent de sismothérapie	Traitements concomitants	Procédure factice	Délai de suivi (endpoint)	Définition rémission	Définition réponse	Risque de biais (RoB 2.0)
<b>van Eijndhoven, 2020</b> (5) (Pays Bas)	TRD ≥ 2 Chronicité : 100%	48% (15/31)	ATD : 68% Anxiolytiques :NR	Inclinaison de 45° (bobine active)	5 semaines	HDRS ≤ 8	>50 % de réduction	Limitations
<b>Yesavage, 2018</b> (50) (États-Unis)	TRD ≥ 2	NR	ATD : % NR Anxiolytiques : NR	Bobine factice (stimulation sonore et cutanée)	4 à 11 semaines	HDRS ≤ 7	>50% de diminution	Faible
<b>Taylor, 2018</b> (61) (États-Unis)	TRD ≥ 1 ATHF 2.56/2.94	NR	ATD : 94% Anxiolytiques : NR	Bobine factice (stimulation sonore)	4 semaines	MADRS ≤10	>50% de diminution	Limitations
<b>Theleritis, 2017</b> (62) (Grèce)	TRD ≥ 2	NR	ATD : 49% Anxiolytiques : NR	Inclinaison 90° (bobine active)	5 semaines	HDRS ≤ 7	>50% de diminution	Élevé
<b>Blumberger, 2016</b> (63) (Canada)	TRD ≥ 2 ATHF 5.4/7.8	6%	ATD : 93% Anxiolytiques :40%	Inclinaison 90° (bobine active)	3 à 6 semaines	HDRS ≤ 7	>50% de diminution	Limitations
<b>Fitzgerald, 2012</b> (64) (Australie)	TRD ≥ 2 Nbre d'échecs antérieurs : 5.5/4.9	NR	ATD : 59% Anxiolytiques : NR	Inclinaison 45° (bobine active)	3 semaines	NR	>50% de diminution	Limitations
<b>Blumberger, 2012</b> (65) (Canada)	TRD ≥ 2	14%	ATD : 64% Anxiolytique : 38%	Inclinaison 90° (bobine active)	3 à 6 semaines	HDRS ≤ 10	>50% de diminution	Élevé
<b>Zhang, 2011</b> (59) (Chine)	TRD ≥ 2	NR	ATD : 100% Anxiolytiques : NR	Inclinaison 180° (bobine active)	4 semaines	NR	>50% de diminution	Élevé

ATD : antidépresseurs ; TRD : nombre minimal d'échecs thérapeutiques ; NR : donnée non rapportée

### 3.2.5. Analyses quantitatives : rTMS versus procédure factice

#### Exploration préliminaire des taux de rémission et de réponse clinique à la demande de certains experts du groupe de travail :

*En condition habituelle d'utilisation de la rTMS (analyse principale), les taux de rémission et de réponse clinique dans le bras rTMS des études recevables étaient très variables, s'étendant respectivement entre 0 à 30 % (cf. figure 5) et entre 0 à 53 % (cf. figure 6).*

*Pour une utilisation de la rTMS en monothérapie stricte chez des patients peu résistants par rapport aux conditions habituelles (analyse exploratoire), les taux de rémission et de réponse clinique dans le bras rTMS des études recevables étaient très variables, s'étendant respectivement entre 5 % et 29 % (cf. Annexe 10D) et entre 15 % et 42 % (Annexe 10E).*

*Compte tenu de l'extrême variabilité des taux observés dans les études et dans les deux populations d'analyse (cf. ci-dessus), aucune interprétation isolée et non comparative de ces résultats n'était méthodologiquement pertinente. Ainsi, les données présentées ci-dessous ont toutes été comparatives par rapport à un bras placebo (procédure factice) puis poolées dans le cadre d'une méta-analyse.*

#### 3.2.5.1. Réduction du score de dépression

En phase aigüe de dépression, la différence de score de dépression en fin de cure par rapport à une procédure factice est de **- 2,02 points (HDRS<sub>17</sub>) ; IC 95% [-4,93 ; +0,88] p=0,17 en faveur de la rTMS**. Ce résultat a été évalué à partir des données de 423 patients analysés dans les 8 études retenues (cf. Figure 3). **L'effet de la rTMS dans la dépression n'est ni statistiquement, ni cliniquement significatif par rapport à l'effet (non spécifique) d'une procédure factice**. Cet effet est également faible et d'une amplitude négligeable sur le plan clinique au regard du seuil de pertinence d'au moins 3 points avec cette échelle de score<sup>35</sup>. Le niveau de certitude de ce résultat est faible à très faible en raison de l'imprécision de cette estimation centrale (IC 95% large) et de l'hétérogénéité résiduelle considérable entre les études ( $I^2 = 86\%$ ). Un des éléments d'explication à cette hétérogénéité importante pourrait être le risque élevé de biais constaté dans un tiers des études (cf. Figure 3). Plus de détails sur cette analyse globale du risque de biais sont présentés en Annexe 8A et 8B.

<sup>35</sup> L'estimation rapportée lors de la réunion du groupe de travail était légèrement inférieure à -2,02 points (cf. Annexe 7) en raison de la découverte *a posteriori* d'une étude chinoise recevable (59).

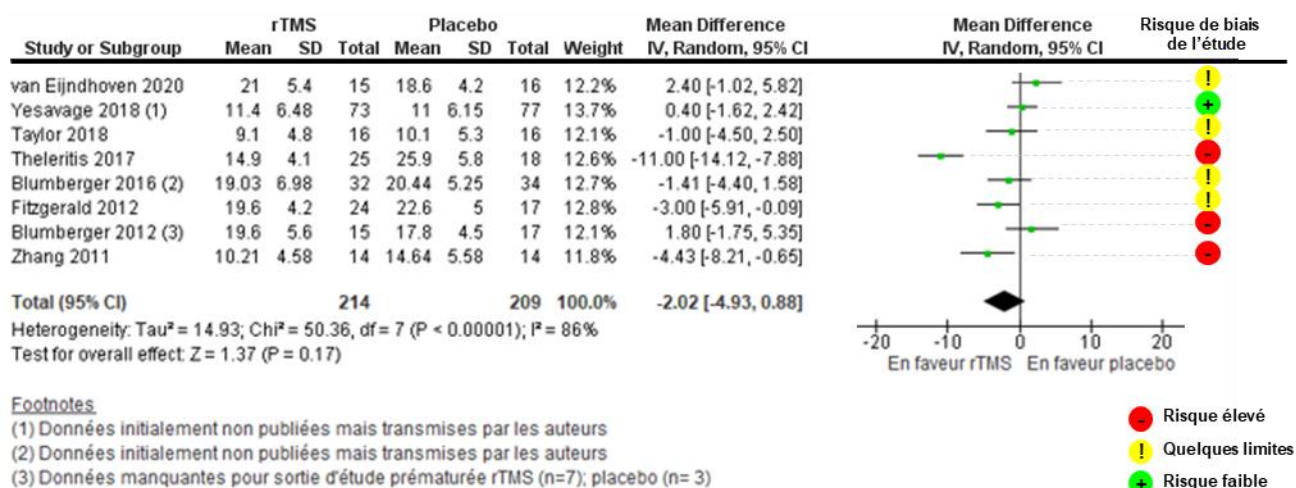


Figure 3 : Réduction moyenne du score de dépression en fin de cure entre la rTMS et une procédure factice en phase aiguë de dépression avec analyse du risque de biais

Une analyse de sensibilité excluant les études à risque élevé de biais a été réalisée (cf. Figure 4). Il en résulte que l'effet de la rTMS est clairement impacté favorablement par les trois études de faible effectif et à risque élevé de biais (59, 62, 65). En conservant les cinq études restantes et à moindre risque de biais, l'effet globalisé se réduit alors à **-0,52 points (HDRS<sub>17</sub>) ; IC 95% [-2,21 ; +1,16] p=0,54** en faveur de la rTMS par rapport à une procédure factice, la différence ainsi observée reste non statistiquement significative et cliniquement négligeable sur le plan clinique.

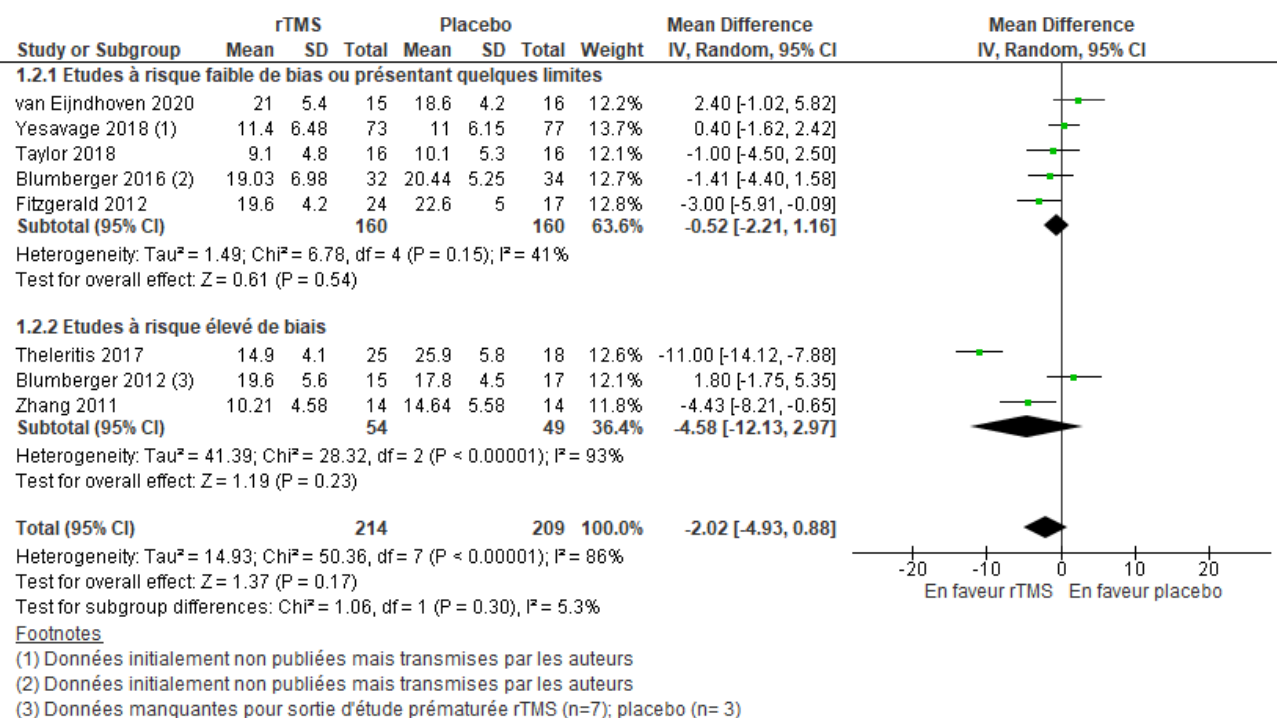
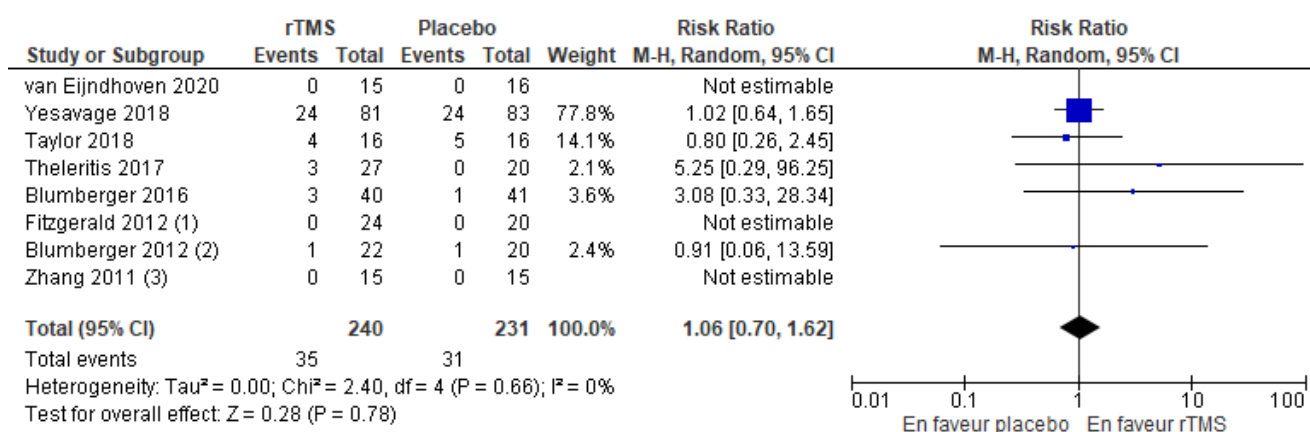


Figure 4 : Analyse de sensibilité de la réduction du score de dépression selon le risque de biais des études retenues



### 3.2.5.2. Rémission clinique des symptômes

En phase aiguë de dépression, le risque relatif de la rTMS d'augmenter les chances de rémission des patients est de **RR = 1,06 ; IC 95% [0,70 ; 1,62] p=0,78** en faveur de la rTMS. Ce résultat a été évalué sur 66 événements observés dans cinq études. **L'effet de la rTMS n'est donc pas statistiquement différent de l'effet (non spécifique) d'une procédure factice** (cf. Figure 5.). Pour prendre en compte également les trois études sans événement observé, la **différence de risque (DR) absolu** de rémission a été calculée (cf. Annexe 8C). Cette différence absolue de rémission est de **+ 2% ; IC 95% [-0,02 ; 0,06] p=0,37** en faveur de la rTMS ; **elle est non statistiquement significative**. Il n'est donc pas possible de conclure quant à l'effet spécifique de la rTMS sur la rémission des symptômes (critère cliniquement important). De plus, le niveau de certitude de ce résultat est faible en raison de la fragilité de l'estimation centrale et de son imprécision liée au peu de rémissions observées.



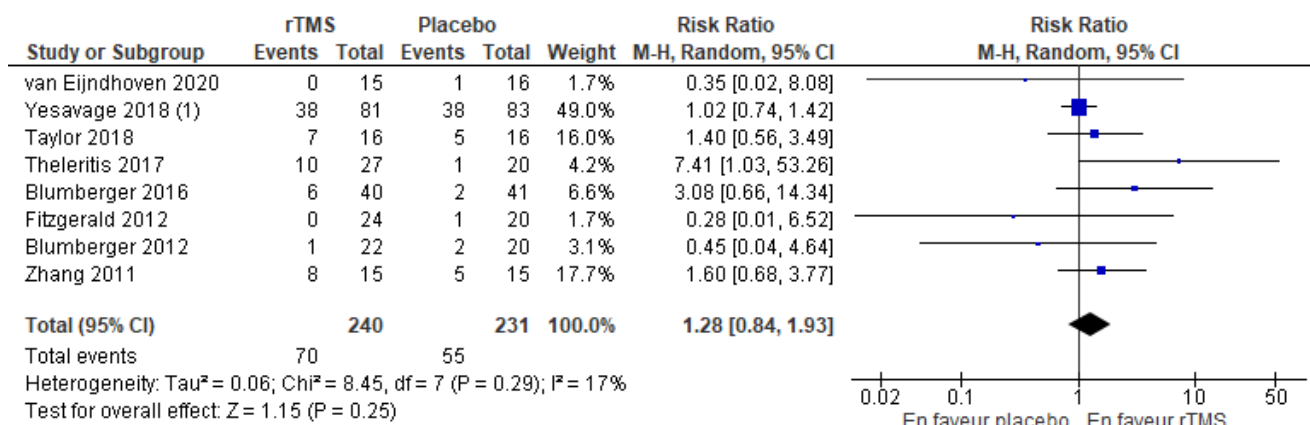
#### Footnotes

- (1) Données non publiées mais transmises les auteurs
- (2) Rémission pour un score HDRS-17 ≤ 10 (c'est à dire inhabituellement élevé)
- (3) Données non rapportées mais transmises par les auteurs

Figure 5 : Risque relatif des chances de rémission clinique avec la rTMS en fin de cure par rapport à une procédure factice

### 3.2.5.3. Réponse clinique

En phase aiguë de dépression, le risque relatif de la rTMS d'augmenter les chances de réponse de plus de 50% des patients est de **RR = 1,28 ; IC 95% [0,84 ; 1,93] p=0,25** en faveur de la rTMS ; il a été évalué sur la base de 125 réponses observées sur 471 patients. **L'effet de la rTMS n'est donc pas statistiquement différent de l'effet (non spécifique) d'une procédure factice** (cf. Figure 6.). Il n'est donc pas possible de conclure sur l'amélioration de plus de 50% des symptômes avec la rTMS. Le niveau de certitude de ce résultat est très faible en raison d'une part de la fragilité de l'estimation centrale et de son imprécision (IC 95%) d'autre part de sa nature intermédiaire, médicalement moins précis et robuste que la réduction brute du score de dépression ou l'obtention d'une rémission clinique.



#### Footnotes

(1) Données non publiées mais transmises par les auteurs

Figure 6 : Risque relatif des chances de réponse clinique avec la rTMS en fin de cure par rapport à la procédure factice

### 3.2.5.4. Synthèse des résultats et conclusion des analyses

La synthèse des principaux résultats est colligée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Synthèse des résultats rTMS versus procédure factice en phase aiguë de dépression

Critères d'évaluation*	Quantité de littérature	Effet poolé de la TMS
Réduction du score de dépression en fin de cure	8 études, 423 patients analysés	$\Delta_{\text{HDRS}_{17}}$ : -2.02 points ; IC 95% [-4.93 ; + 0.88] (p=NS) ; inférieur à la différence minimale pertinente ( $\Delta \leq -3$ points HDRS <sub>17</sub> )
Rémission clinique en fin de cure	8 études, 471 patients analysés, 66 rémissions observées	RR : 1.06 ; IC 95% [0.70 ; 1.66] p= NS correspondant à augmentation de 2 patients de plus en rémission pour 100 traités (p=NS)
Réponse clinique en fin de cure	8 études, 471 patients analysés, 125 réponses observées	RR : 1.28 ; IC 95% [0.84 ; 1.93] (p=NS)

NS : statistiquement non significatif ; \*score de dépression HDRS<sub>17</sub> sur une échelle allant de 0 à 52 points

**Les résultats de ces méta-analyses suggèrent une démonstration non concluante de l'efficacité spécifiquement liée aux stimulations de la rTMS par rapport à l'effet (non spécifique) d'une procédure factice en condition habituelle d'utilisation dans la dépression résistante.**

L'effet thérapeutique du recours à la rTMS, en adjonction à un traitement pharmaco-psychothérapeutique insuffisant comparé à celui d'une procédure factice n'a pas pu être démontré statistiquement, ni médicalement au vu des données méta-analysées dans ce rapport. En effet, l'effet globalisé de la rTMS sur la réduction du score de dépression, comparé à la procédure factice, suggère une amplitude cliniquement peu importante à négligeable sur le plan clinique. En parallèle, cette efficacité exprimée en termes de rémission clinique et d'amélioration de plus de 50% du score de dépression (réponse clinique) n'est pas statistiquement concluante non plus. Ces analyses sont suggérées

avec un niveau de certitude globalement fragile à très fragile au regard des limitations propres à la plupart des études retenues (faible effectif, risque de biais élevé pour certaines études, peu d'événements observés, hétérogénéité statistique importante entre les études).

### 3.2.5.5. Analyses exploratoires secondaires

Pour plus de détails sur les analyses exploratoires réalisées, il est possible de consulter les Annexes 9 à 12.

#### Effet potentialisateur de la rTMS sur les traitements pharmacologiques en place ?

**La comparaison de l'effet de la rTMS entre le sous-groupe des études en condition habituelle d'utilisation (sous traitement pharmacologique) à celui sous monothérapie stricte n'a pas mis en évidence de signal en faveur d'un effet potentialisateur des traitements pharmacologiques en place** (cf. Annexe 10C : test d'interaction  $p = 0.70$  ; hétérogénéité statistique nulle entre les deux sous-groupes car  $I^2 : 0\%$ ).

En l'absence de signal entre ces deux sous-groupes (ci-dessus), la combinaison des huit études du sous-groupe d'études en condition habituelle de potentialisation (analyse principale) avec les cinq études en condition de monothérapie stricte (recherche exploratoire) a été explorée et ne modifie pas les conclusions précédemment détaillées au paragraphe 3.2.5.4. Cette différence standardisée de score de dépression semblait plus faible en monothérapie stricte (-0.27 SD) qu'en condition habituelle d'utilisation (-0.37 SD). En analyse exploratoire combinée (Annexe 10C), la différence standardisée du score de dépression devenait statistiquement significative et plus précise du fait de l'augmentation de la puissance statistique de la méta-analyse exploratoire (13 études, 1 100 patients) mais avec une amplitude d'effet observée de la rTMS plus faible, se situant entre -1,53 et -1,95 points HDRS<sub>17</sub> (71). Plus précis, cet effet exploratoire combiné suggère que l'effet de la rTMS reste négligeable sur le plan clinique au regard du seuil de pertinence de - 3 points.

#### Amélioration de l'efficacité de la rTMS sous neuronavigation ?

La modalité de localisation du site de stimulation (neuronavigateur ou repérage anatomique) a été explorée à la recherche d'un signal de modification d'efficacité par une approche mixte précédemment décrite par la HAS (72) combinant les analyses de comparaison indirecte en Figure 7 et de comparaison directe fournie par une étude randomisée (73). La différence standardisée de sévérité de la dépression entre les deux modalités de localisation est de **SMD<sub>mix</sub> = -0,13 SD ; IC 95% [-0,48 ; + 0,22] ; p=0,47 en faveur de la neuronavigation. Cette différence standardisée non statistiquement significative, correspond à une différence clinique négligeable rapportée à l'échelle HDRS<sub>17</sub> de - 0,6 points à - 0,8 points.** Pour plus de détails, il est possible de consulter l'Annexe 11.

#### Autres analyses exploratoires

Une analyse de sous-groupes suggère un effet paradoxal entre la baisse de durée d'une cure et de suivi clinique des patients et l'augmentation de l'effet de la rTMS (Annexe 12C). Les analyses de sensibilité suggèrent une amplitude d'effet plus faible avec les études à risque faible ou limité de biais (cf. Annexe 12A ;  $\Delta \approx -1.0$  point clinique HDRS<sub>17</sub>  $p=0.01$ ) ou avec les études garantissant un meilleur insu par une véritable bobine factice (cf. Annexe 12B ;  $\Delta \approx - 0.9$  point clinique HDRS<sub>17</sub>  $p=0.01$ ).

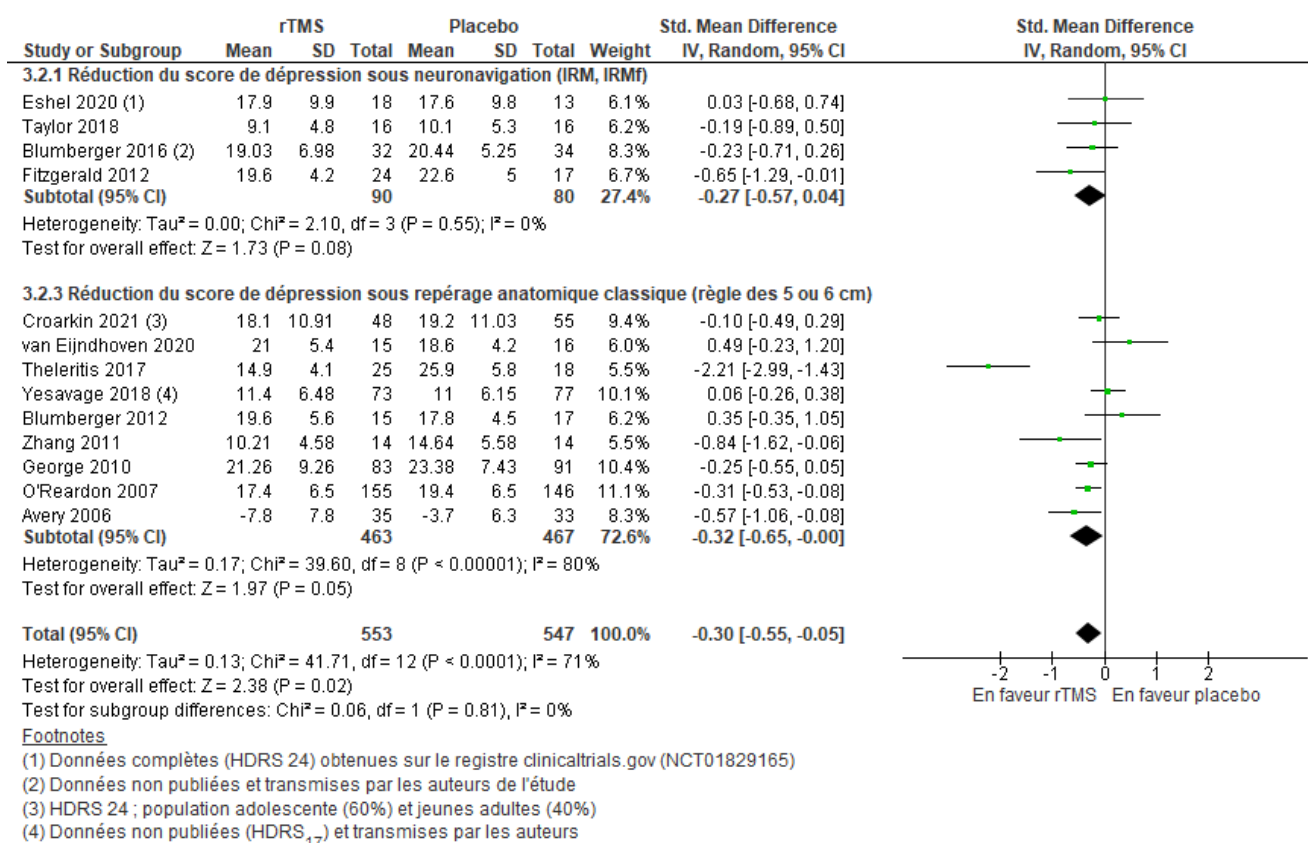
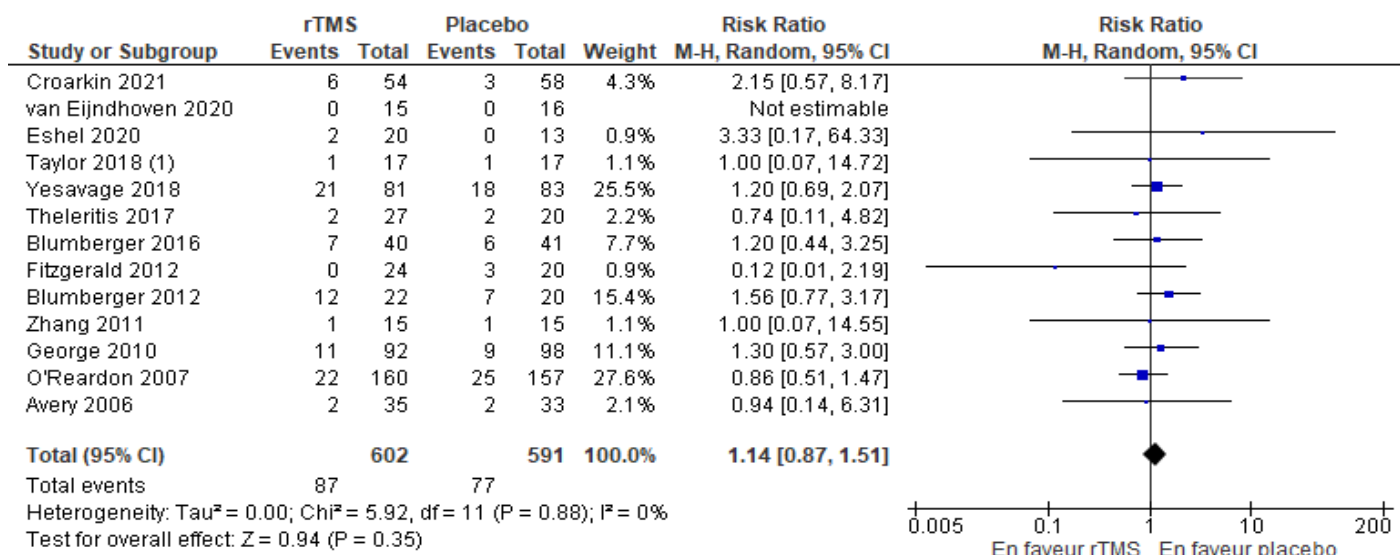


Figure 7 : Comparaison indirecte de l'effet de la rTMS sous neuronavigation par rapport à une méthode anatomique classique (analyse exploratoire combinée)

### 3.2.5.6. Acceptabilité et tolérance d'une cure de rTMS

#### Acceptabilité de la cure

La tolérance et les contraintes d'une cure de rTMS sont généralement estimées par la comparaison des sorties prématurées de patients entre les deux bras de traitement (44, 74). Cette analyse s'est appuyée sur les 13 études identifiées en analyse exploratoire combinée (condition habituelle + monothérapie stricte) évaluant la rTMS avec des paramètres techniques et un nombre de séances respectant les préconisations en vigueur dans le traitement de la dépression. **Le taux d'acceptabilité de la rTMS était de l'ordre de 85 à 95% selon les études** (cf. Figure 8). L'augmentation du risque de sortir précocement d'une cure de rTMS est de **RR : 1,14 ; IC 95% [0,87 ; 1,51] ; p=0,35** en faveur de la procédure factice (cf. Figure 8.). **Aucune conclusion n'est toutefois possible concernant cette baisse relative d'acceptabilité de 14 %, non statistiquement significative, par rapport à une procédure factice** eu égard à la fragilité et à l'imprécision de l'estimation centrale liées au faible nombre d'événements observés (n=164 sorties).



#### Footnotes

(1) Données non publiées transmises par le correspondant de l'étude

Figure 8 : Risque relatif de sortir prématurément d'une cure de rTMS par rapport à la procédure factice

## Événements indésirables liés à la rTMS

Aucun événement indésirable grave tel qu'une crise convulsive, un virage maniaque ou une tentative de suicide n'a été rapporté dans les 13 études disponibles. Les événements rapportés étaient principalement des céphalées transitoires et de l'inconfort *per procedure* en regard du site de stimulation. Le risque de sorties prématurées en rapport avec ces désagréments n'était pas significativement augmenté (cf. Figure 8).

**Au total, au vu des données d'efficacité, de tolérance et des multiples analyses exploratoires réalisées :**

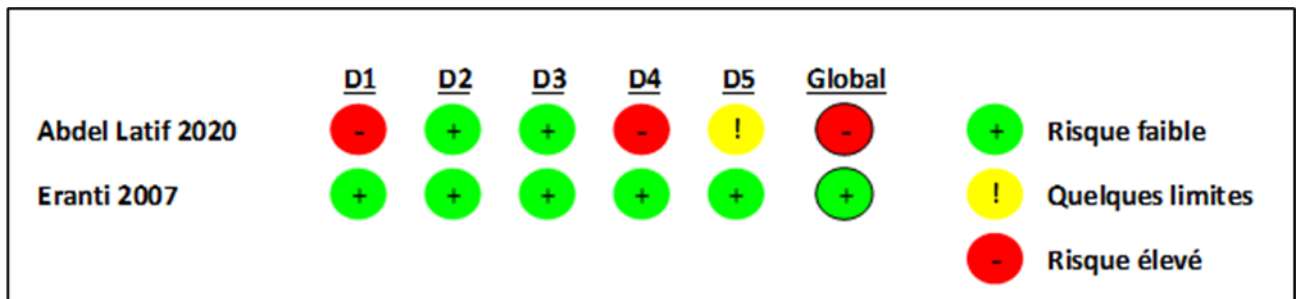
- la rTMS semble être une procédure sûre et relativement bien acceptée chez des patients motivés dans le cadre d'un essai clinique ; la proportion de patients décidant d'arrêter prématurément leur cure est toutefois de l'ordre de 5 à 15 %. Les raisons rapportées sont les contraintes personnelles, l'inefficacité du traitement et plus rarement un désagrément physique lié au traitement ;
- les résultats des méta-analyses montrent que l'effet spécifique de la rTMS en condition habituelle d'utilisation n'est pas clairement supérieur à la fois statistiquement et cliniquement à l'effet (non spécifique) d'une procédure factice en fin de cure sur : i/ le score de dépression ; ii/ la rémission clinique ; iii/ la réponse clinique ;
- les analyses exploratoires regroupant ces études et d'autres réalisées en monothérapie stricte (conditions moins applicables à la vie réelle) ne modifient pas les conclusions principales suggérant un effet clinique précisément caractérisé d'amplitude peu importante en fin de cure ( $\Delta$  : -1.53 à -1.95 points sur une échelle HDRS<sub>17</sub>) ;
- une surestimation de l'efficacité réelle de la rTMS est de plus possible en raison du risque élevé de biais de plusieurs petites études monocentriques recourant à une procédure factice ne garantissant pas réellement l'insu des traitements ;
- la neuronavigation guidant la rTMS n'est pas en mesure à ce stade de montrer un signal d'efficacité supérieure au simple repérage anatomique classique ;

– aucune donnée de qualité de vie, de rémission fonctionnelle ou d'impact socio-économique (arrêt de travail, hospitalisation) étant susceptible de modifier les conclusions précédentes n'a été à ce jour publiée dans les études retenues.

### 3.3. Question 2 : efficacité en phase aiguë de dépression de la rTMS en comparaison de la sismothérapie

#### 3.3.1. Caractéristiques des études

Les caractéristiques principales des études sont présentées dans le **Tableau 5** ci-dessous. Deux études randomisées ont été retenues sur la base des critères de sélection de la HAS (75, 76). Un total de **86 patients** a été inclus dans l'analyse (n=44 bras rTMS ; n=42 bras sismothérapie). Les deux études ont évalué la rTMS en condition habituelle de prescription d'une sismothérapie. Le site de stimulation était réalisé systématiquement par un repérage anatomique classique. La sismothérapie était réalisée principalement bilatéralement au rythme de deux séances par semaine pendant 3 à 7 semaines en tenant compte de la réponse clinique du patient. L'étude d'Eranti *et al.* (75) est à faible risque de biais alors que celle d'Abdel Latif *et al.* (76) est à risque élevé de biais (*cf.* Figure 9 *et* Figure 10)



D1 : Procédure de randomisation ; D2 : Déviations de l'intervention allouée ; D3 : Données manquantes ; D4 : Mesure du critère d'évaluation ; D5 : Sélection du résultat rapporté

Figure 9 : Risque de biais global et par domaine des deux études retenues à l'aide de l'outil RoB 2.0

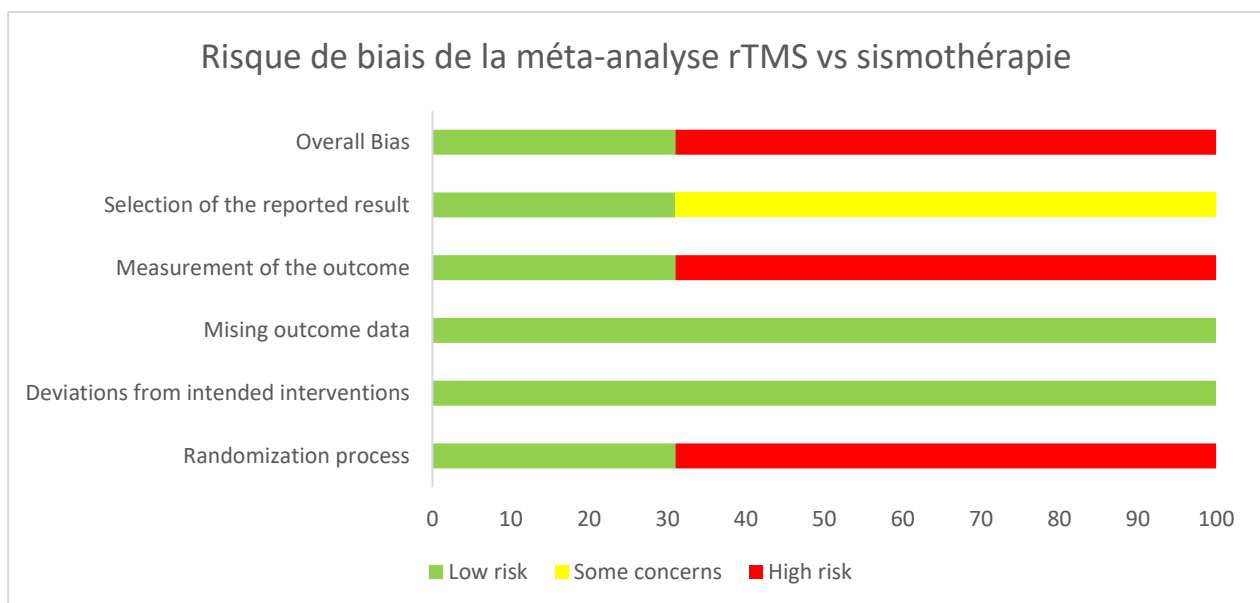


Figure 10 : Graphique de synthèse du risque de biais établi sur la réduction du score de dépression à l'aide de l'outil RoB v2.0

### 3.3.2. Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau 5** ci-dessous. Les femmes étaient plus représentées que les hommes (environ 60 % des cas). Les patients étaient en dépression résistante d'intensité sévère à très sévère ; parfois en situation d'urgence psychiatrique (risque suicidaire, altération de l'état général) ou présentant des signes psychotiques associés. Les patients avaient déjà reçu antérieurement une sismothérapie dans 25 % à 58 % des cas. Dans l'étude d'Abdel Latif *et al.*, ces patients relativement jeunes présentaient des symptômes d'intensité très sévère (76). *A contrario*, l'étude d'Eranti *et al.* était constituée de patients relativement âgés (75).

### 3.3.3. Paramètres techniques

Les paramètres techniques de la rTMS rapportés dans les études sont présentés dans le tableau 5. L'étude d'Eranti *et al.* a évalué un protocole de rTMS de durée conforme et respectant les paramètres techniques préconisés, excepté le nombre de pulses par séance assez faible<sup>36</sup> (75).

### 3.3.4. Critères et délais d'évaluation

Les définitions des critères de jugement et les délais de suivi clinique des études sont présentés dans le **Tableau 5** ci-dessous. Les deux études ont rapporté l'évolution du score de dépression HDRS<sub>17</sub> entre les valeurs initiales et en fin de cure. L'étude d'Abdel Latif *et al.* n'a pas rapporté précisément le taux de réponse clinique des patients. Les auteurs de cette étude ont été contactés par mail à plusieurs reprises sans succès pour obtenir cette donnée manquante (76).

Le taux de réponse clinique de cette étude a donc été extrapolé partant de la moyenne  $\pm$  SD du score de dépression dans chaque groupe à l'inclusion<sup>37</sup> et de l'intensité résiduelle des symptômes en fin de cure. Le délai de suivi clinique en fin de cure allait de 3 à 7 semaines. Ce délai était différent entre les deux bras.

---

<sup>36</sup> Le groupe de travail a accepté le recours à un nombre de pulses par séance de 1 000 compte tenu de l'ancienneté des études évaluant la rTMS à la sismothérapie

<sup>37</sup> Une moyenne des scores à l'inclusion de 41 points  $\pm$  1.5 signifie par exemple que 97.5 % d'entre eux en cas de distribution normale sont supérieurs au seuil de 41-3 cad 38 points car 95 % des valeurs de l'intervalle de distribution sont habituellement comprises entre  $\pm$  2SD



**Tableau 5 :** Caractéristiques des patients et des paramètres techniques de la rTMS dans les études retenues pour l'analyse de Q2

1 <sup>er</sup> auteur, année, référence, pays	N patients total et par bras de traitement	Age moyen (A) % femmes (F) score moyen HDRS (I)	Echelle de dépression	Paramètres techniques						
				Localisation de la cible	Intensité (% SM)	Fréquence (Hz)	Trains - durée (s) -ITI* (s)	Nbre de séances	Pulses par séance – (durée)	Pulses par cure
<b>Abdel-Latif, 2020</b> (76) (Egypte)	40 Act :20 / PI : 20	A : 33.2 F : 52.5 I : 40.8	HDRS <sub>17</sub>	Anatomique Règle des 5 cm	120	10	40 -5-10	25	2 000 (30mn)	50 000
<b>Eranti, 2007</b> (75) (Royaume-Uni) Bi-centrique	46 Act :24/ PI : 22	A : 66.0 F : 69.5 I : 24.3	HDRS <sub>17</sub>	Anatomique Règle des 5 cm	110	10	20-5-55	15	1 000 (20mn)	15 000

\*ITI : intervalle inter-trains ; SM : seuil moteur ; Act : bras actif ; PI : bras placebo ; I : intensité (score de dépression)

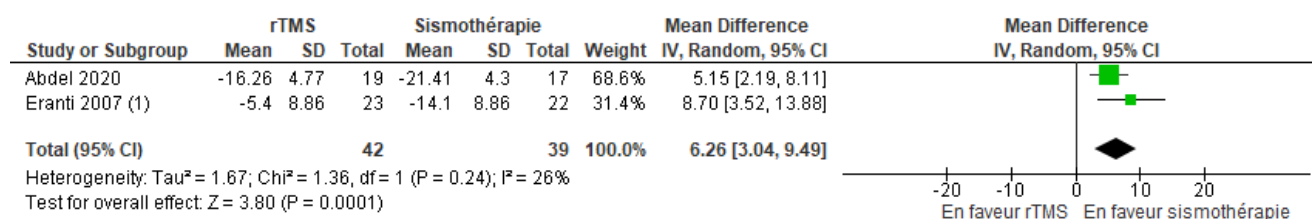
1 <sup>er</sup> auteur, année, référence, pays	Sismothérapie	Sévérité de la résistance	Traitement concomitant	Délai de suivi (endpoint)	Définition rémission	Définition réponse	Risque de biais (RoB 2.0)
<b>Abdel-Latif, 2020</b> (76) (Egypte)	Bitemporal 4 à 8 séances	Echecs multiples ou urgence psychiatrique	Autorisé % NR	5 à 7 semaines	NR	>50 % de réduction	Élevé
<b>Eranti, 2007</b> (75) (Royaume-Uni)	Bitemporal (82%) / unilatéral droite 2 à 10 séances (6.3 séances en moyenne)	Nombre d'échecs médicamenteux 2.4	Autorisé % NR	3-4 semaines	HDRS ≤ 8	>50% de diminution	Faible

NR : donnée non rapportée

### 3.3.5. Analyses quantitatives : rTMS versus sismothérapie

#### 3.3.5.1. Réduction du score de dépression

La compilation des données des deux études montre une réduction du score de dépression de **- 6,26 points ; IC 95% [3,04 ; 9,49] p=0,0001 en faveur de la sismothérapie** (81 patients ; cf. Figure 11). L'hétérogénéité des résultats est faible entre les études ( $I^2 = 26\%$ ). Au regard du seuil de pertinence clinique de 3 points HDRS<sub>17</sub> préalablement établi, **cette taille d'effet est statistiquement significative et cliniquement importante en faveur de la sismothérapie** (cf. paragraphe 2.4.3.1). Le niveau de certitude de ce résultat est toutefois faible en raison de sa fragilité statistique par le peu de patients analysés.



#### Footnotes

(1) SD moyen calculé par estimation (cf. Cochrane Handbook)

Figure 11 : Différence de score de dépression en fin de cure entre la rTMS et à la sismothérapie

#### 3.3.5.2. Rémission clinique

Les résultats rapportés proviennent exclusivement de l'étude d'Eranti *et al.* (75). Aucune rémission en fin de cure n'a été observée dans l'étude d'Abdel Latif *et al.* où les patients étaient en dépression d'intensité très sévère ou en urgence psychiatrique (76). L'effet de la rTMS par rapport à la sismothérapie sur la rémission est de **RR : 0,28 ; IC 95% [0,11 ; 0,74] p=0,01** ; soit **une diminution relative statistiquement significative de 72 % des chances d'obtenir une rémission avec la rTMS par rapport à la sismothérapie** (cf. figure 12a). Le niveau de certitude de ce résultat est faible en raison de la fragilité de l'estimation et son imprécision basée sur 17 événements observés (75).

#### 3.3.5.3. Réponse clinique

L'effet de la rTMS par rapport à la sismothérapie sur la réponse clinique est de **RR : 0,39 IC 95% [0,19 ; 0,79] p = 0,009**, soit **une diminution relative statistiquement significative de 61 % de chances d'obtenir une réponse clinique avec la rTMS par rapport à la sismothérapie** (cf. Figure 12b). L'hétérogénéité statistique entre les deux études était nulle ( $I^2 = 0\%$ ). Le niveau de certitude de ce résultat est faible en raison de la fragilité de l'estimation basée sur 28 événements observés.

Figure 12a :

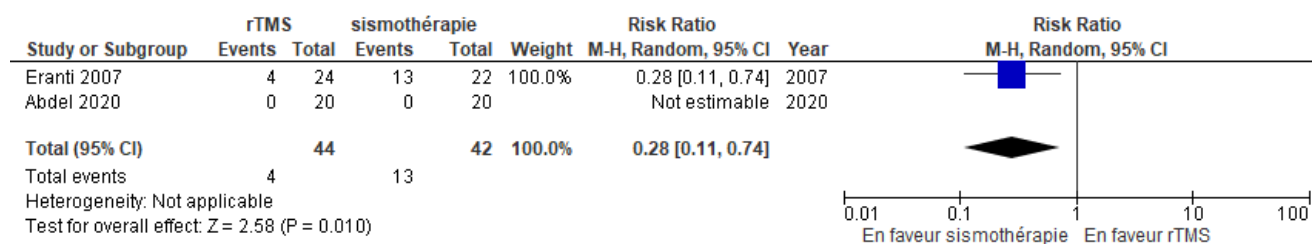
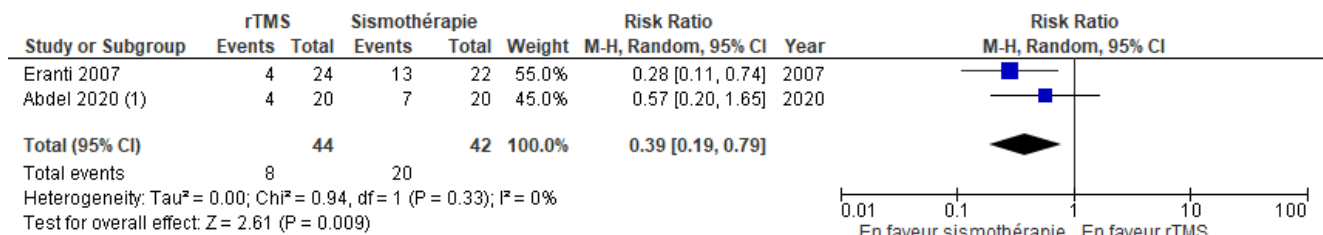


Figure 12b :



Footnotes

(1) Estimations partant de la distribution des scores à l'inclusion

Figure 12 : Risque relatif d'obtenir a) une rémission b) une réponse clinique en fin de cure entre la rTMS et la sismothérapie

### 3.3.5.4. Estimation de la diminution absolue du nombre de rémissions et de réponses cliniques avec la rTMS par rapport à la sismothérapie

Les taux de rémission et de réponse à la sismothérapie étant très différents entre les deux études retenues (cf. Figure 12), une estimation de la diminution du nombre de patients en rémission et en réponse a été réalisée partant i/ du risque relatif de la rTMS (respectivement RR : 0.28 et RR : 0.39 sur la rémission et la réponse clinique) et **d'un taux hypothétique de 60% de rémission et de réponse avec la sismothérapie** en phase aiguë de dépression [50 à 70% selon les études] (77, 78). **Une rémission serait obtenue chez 432 patients de plus avec la sismothérapie sur 1 000 traités [IC 95 % : 156 à 534 patients de plus]. Une réponse serait obtenue chez 366 patients de plus avec la sismothérapie sur 1 000 patients traités [IC 95 % : 126 à 486 patients de plus].**

### 3.3.5.5. Acceptabilité de la cure par rapport à la sismothérapie

La tolérance et les contraintes d'une cure de rTMS sont généralement estimées par le taux de sortie prématurée des patients entre les deux bras (44, 74). L'acceptabilité d'une cure de rTMS par rapport à la sismothérapie s'est appuyée sur les deux études disponibles (86 patients) avec les conditions de réalisation actuellement préconisées. Le taux **d'acceptabilité de la rTMS est de 75 ou 95 % chez les patients ayant une indication initiale de sismothérapie** (cf. Figure 13). L'augmentation du risque de sortir prématurément d'une cure de rTMS pour un patient par rapport à la sismothérapie est de **RR 1,79 ; IC 95% [0,05 ; 68] ; p=0,75** (cf. Figure 13). **Aucune conclusion ne peut être tirée de ce résultat** eu égard à l'extrême fragilité et à la grande imprécision de cette estimation basée sur un nombre très négligeable d'événements (n=10).

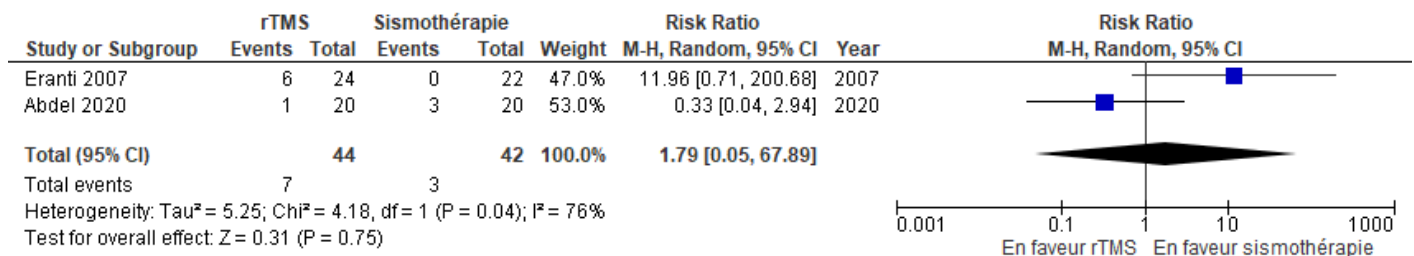


Figure 13 : Risque relatif de sortie prématurée au cours d'une cure de rTMS par rapport à la sismothérapie

### 3.3.5.6. Événements indésirables liés à la rTMS

Ces deux études n'ont pas rapporté les événements indésirables éventuels pour leurs patients. Elles rapportent toutefois des mesures cognitives post-traitement dans les deux bras mais l'hétérogénéité des domaines explorés et les outils d'évaluation employés n'autorisent pas à faire la moindre comparaison.

**Au total, l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité des patients motivés dans le cadre d'un essai clinique suggèrent que :**

- -la sismothérapie semble présenter une efficacité supérieure à la rTMS en phase aiguë de dépression chez des patients présentant une indication initiale de sismothérapie ;
- cette différence d'efficacité sur les symptômes de dépression en phase aiguë semble importante ;
- la rTMS semble être une procédure sûre mais dont il est difficile d'estimer clairement le degré d'acceptabilité par rapport à la sismothérapie en raison du faible nombre de sorties prématurées ;
- aucune donnée de qualité de vie, de rémission fonctionnelle ou d'impact socio-professionnel n'a été rapportée dans les deux études. Le peu de données cognitives disponibles ne permettent pas de faire une analyse informative sur ce point.

## 3.4. Question 3 : efficacité de la rTMS pour prévenir la rechute en comparaison d'une procédure factice

### 3.4.1. Résultat de la recherche documentaire

L'analyse des références rapportées dans la revue systématique de référence (51) et dans une revue complémentaire très récente (79) n'a pas permis d'identifier d'études randomisées répondant aux exigences méthodologiques et médicales de la HAS (cf. Annexe 5). L'interrogation systématique des bases de données conduite en parallèle par la HAS jusqu'au 26 novembre 2021 n'a pas modifié cette constatation.

### 3.4.2. Tour d'horizon des études disponibles

Cette recherche documentaire exhaustive a permis toutefois de faire un tour d'horizon des études disponibles et de faire un état des lieux du niveau de preuve de la littérature. Pour plus de détails, la liste des références bibliographiques consultées et exclues est présentée en Annexe 6. Peu d'études ont réellement évalué à ce stade, l'intérêt de séances d'entretien espacées en prévention de la rechute dans la dépression résistante. La plupart des études disponibles ont évalué un champ différent du cadre préalablement fixé pour la présente évaluation dans la dépression ; elles ont évalué i/ l'intérêt de réitérer une seconde cure de rTMS en cas de rechute documentée ou ii/ la durabilité de l'effet à moyen et plus long terme d'une cure de rTMS. Trois études randomisées ont évalué un protocole de stimulation préalablement exclu du cadre de cette évaluation (9, 80, 81).

### 3.4.3. État des lieux actuel concernant les programmes d'entretien

La plupart des études prospectives disponibles se rapportent à des séries descriptives **non comparatives** de patients dans le cadre de programmes d'entretien aux modalités hétérogènes<sup>38</sup> (cf. Annexe 6) dont il est difficile de tirer des informations probantes concernant i/ une efficacité vis-à-vis d'une procédure factice ; ii/ une valeur ajoutée et un positionnement médical vis-à-vis de la stratégie existante de référence (c-à-d le maintien d'un traitement pharmaco-psychothérapeutique efficace pendant plusieurs mois ou années). Ces limitations factuelles ont été préalablement décrites par des équipes spécialisées (82).

Concernant les études comparatives, les motifs d'exclusion détaillés des quatre études identifiées évaluant un programme d'entretien au moyen d'un protocole conventionnel HF-G sont synthétisées dans le **Tableau 6** suivant :

---

<sup>38</sup> Par exemple, regroupement de 5 séances sur 2,5 jours chaque mois ou séances individuelles plus espacées à des rythmes actuellement non consensuels (1 à 4 séances par mois).

**Tableau 6** : Tableau des études comparatives évaluant un programme d'entretien mais non retenues

Études comparatives exclues	Raisons détaillées de cette exclusion
Wang <i>et al.</i> , 2017 (83)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prévention de la récurrence à distance d'un épisode chez des patients atteints de dépression non résistante (hors champ d'évaluation) ;</li> <li>– absence de cure initiale de rTMS en phase aiguë de dépression pour sélectionner les patients répondeurs ;</li> <li>– clusters de 5-10 séances d'entretien mensuelles chez des patients cliniquement stables sous pharmacothérapie à 6 mois d'un épisode aigu.</li> </ul>
Benadhira <i>et al.</i> , 2017 (84)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Données non applicables car protocole en dehors des préconisations actuelles de sécurité (80 pulsations par train à 110 % du seuil moteur) ;</li> <li>– effectif très faible (n=17).</li> </ul>
Philip <i>et al.</i> , 2016 (82)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– rTMS en monothérapie stricte (conditions expérimentales) ;</li> <li>– comparateur inadapté sur le plan médical et méthodologique en situation de consolidation chez des patients préalablement résistants. Les patients contrôles ont été laissés <b>sans aucun traitement pendant 1 an</b>, l'évaluation a été réalisée en ouvert par une échelle subjective ;</li> <li>– enjeux éthiques (cf. ci-dessus).</li> </ul>
Richieri <i>et al.</i> , 2013 (85)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Étude observationnelle (non randomisée) ;</li> <li>– N= 14 patients de l'étude ont été traités par des séances d'entretien au moyen du protocole conventionnel HF-G ;</li> <li>– 62 % des programmes d'entretien de l'étude ont été réalisés à l'aide d'un protocole exclu du champ de la présente évaluation (BF-D) - au même titre que l'étude d'Haesebaert <i>et al.</i>, 2018 - écartée pour cette même raison (80). Ce protocole alternatif fait de plus l'objet d'une étude multicentrique nationale en cours évaluant justement l'intérêt des séances d'entretien et financée par un programme ministériel de recherche (ACOUSTIM, NCT03701724) ;</li> <li>– absence d'analyse de sous-groupes distinguant l'effet de chaque protocole ;</li> <li>– 25 % de patients bipolaires.</li> </ul>

À titre informatif, les auteurs des trois études randomisées évaluant l'efficacité préventive d'un protocole conventionnel de rTMS chez des patients résistants mais répondeurs ont admis rapporter des résultats - de leur point de vue - peu ou insuffisamment concluants dans leur publication du fait d'une absence de significativité statistique (80, 82, 84). Selon eux encore, l'intérêt et les modalités pratiques de séances d'entretien sur plusieurs mois en prévention de la rechute devraient continuer à être étudiés à l'aide de protocoles de stimulation optimisés.

**Au total, les données disponibles à ce jour ne permettent ni de déterminer les modalités pratiques de réalisation, ni d'évaluer la valeur ajoutée d'un tel programme d'entretien en prévention de la rechute par un protocole conventionnel de rTMS par rapport à la stratégie de référence existante (poursuite d'un traitement pharmaco-psychothérapeutique efficace en phase aiguë de dépression) au même titre que la position des recommandations professionnelles les plus récentes ou les revues d'experts internationaux (39, 86).**

## 4. Estimation de l'impact organisationnel

Cette partie a été rédigée en se conformant aux différents critères du guide méthodologique de la HAS pour établir l'impact organisationnel d'une technologie de santé<sup>39</sup>.

**Source de l'estimation** : Les éléments relevant du volet organisationnel ci-dessous (impact de l'acte sur le processus de soin, sur les capacités et les compétences des acteurs et sur la société) et permettant d'estimer l'impact organisationnel du protocole conventionnel de rTMS dans la dépression ont été recueillis *via* la littérature et la sollicitation des parties prenantes (CNP et associations de patients) dont les modalités sont décrites en paragraphe 2.6.

Deux associations de patients et d'accompagnants ont répondu à ce champ organisationnel de l'évaluation (France dépression & UNAFAM) ainsi que le CNP de psychiatrie (CNPP) et deux CNP infirmiers (CNPI & CNPIA<sup>40</sup>). Il est important de signaler à ce stade que le CNP de neurologie et le Collège de médecine générale n'ont pas souhaité répondre au questionnaire transmis par la HAS, ce qui n'a pas permis d'alimenter cette partie de l'évaluation par la position de ces catégories professionnelles.

**Champ de l'évaluation** : L'impact organisationnel a été dans cette partie appréhendé dans le cas d'un **protocole conventionnel de rTMS dans la dépression résistante** et **dans ses conditions habituelles d'utilisation** pour être applicable à la pratique réelle, c'est-à-dire **en plus** des traitements psychotropes et de la psychothérapie déjà en place (question 1). Les autres indications de rTMS, que ce soit dans le traitement de la dépression en alternative de la sismothérapie (question 2) ou en prévention de la rechute par des séances d'entretien sur plusieurs mois (question 3) n'ont pas fait l'objet spécifiquement de cette évaluation en raison respectivement i/ de la supériorité de la sismothérapie ; ii/ de l'absence de données disponibles probantes pour répondre à la question 3.

**Prise en charge de référence existante** : Il existe une prise en charge de référence pour traiter la dépression résistante. Elle consiste à optimiser les traitements pharmacologiques tout en poursuivant la psychothérapie concomitante (*cf.* algorithme de la Figure 1 au paragraphe 1.4.1). Il existe de multiples alternatives disponibles en matière de classes pharmacologiques et de stratégies d'optimisation thérapeutique (87).

### 4.1. Impact sur le processus de soins (macro-critère 1)

Ce macro-critère prend en compte la suite d'activités réalisées dans le parcours de soins : **l'impact de la rTMS sur le processus de soins est plutôt défavorable par rapport à la prise en charge de référence existante du fait des contraintes supplémentaires qu'elle occasionne.**

<sup>39</sup> Haute Autorité de Santé. Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2902770/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902770/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante)

<sup>40</sup> Infirmier & Infirmier de pratique avancée

**Argumentaire** : Les délais de prise en charge effective des patients en lien avec l'accessibilité aux centres de neurostimulation spécialisés et la disponibilité des équipes pourront être allongés par rapport à l'introduction d'une nouvelle ligne médicamenteuse (stratégie de référence). Une consultation préalable auprès d'un psychiatre formé à la rTMS est nécessaire ; ce dernier pose l'indication, informe le patient et recueille son consentement. Un opérateur devra quantifier le seuil moteur et repérer la zone à stimuler en vue des séances à venir. Des examens supplémentaires ayant leur propre délai d'attente sont souvent demandés (scanner ou IRM cérébrale ± électro-encéphalogramme). Le recours à la rTMS en phase aigüe de dépression modifie en outre, le rythme de la prise en charge avec des séances quotidiennes de 45 minutes environ à réaliser en établissement spécialisé ; la cure durant 4 à 6 semaines (20 à 30 séances). Les ressources humaines et matérielles nécessaires sont augmentées pour permettre le transport quotidien des patients pris en charge en ambulatoire et pour faire réaliser en continu tout au long d'une journée les différentes séances, chronophage, par un psychiatre, un personnel infirmier qualifié ou un interne de psychiatrie. Les ressources nécessaires limiteraient entre 60 et 80 le nombre de patients pouvant être pris en charge annuellement par stimulateur (88). La réalisation de ces séances nécessite un aménagement des infrastructures (espace d'installation avec isolation acoustique) en raison du plateau technique et des équipements conséquents nécessaires (fauteuil, stimulateur, bras de fixation, bobine, refroidisseur, logiciel de neuronavigation/tracker le cas échéant, matériel de réanimation à proximité). Une cure chez un patient à l'autonomie limitée ou trop éloigné géographiquement d'un centre de rTMS pourrait faire recourir à des hospitalisations de plusieurs semaines afin de réaliser une cure complète dans de bonnes conditions.

### **Position du CNP de psychiatrie**

Selon le CNPP, « *il semble nécessaire de permettre le développement de plateaux de rTMS dans des zones facilement accessibles vu la nécessité [pour un patient] de venir tous les jours* ». Cette contrainte forte sur le processus de soins imposée par ces séances itératives et très rapprochées fait dire au CNP de psychiatrie qu'« *il apparaît donc nécessaire d'encadrer le nombre de séances pour la cure à 30 [en phase aigüe de la dépression]* ». Toutefois, le CNPP n'écarte pas « *d'envisager un nombre de séances de consolidation / entretien pour les patients qui le nécessitent* » décrivant que certains « *viennent une fois tous les 15 jours sur des durées prolongées [...] de 2 à 3 ans par exemple* ». Le CNPP a souhaité apporter à titre indicatif, une information sur le coût d'une séance et son impact sur l'offre de soins. Dans une étude préliminaire réalisée par des professionnels français d'un centre spécialisé, le coût d'une séance a été estimé de l'ordre de 150 euros (transport et hospitalisation le cas échéant non compris) (24, 41). Le CNPP a indiqué au regard du contexte entourant cet acte qu'il était donc évident que « *l'offre actuelle de soins en rTMS [apparaît] aujourd'hui nettement insuffisante pour couvrir la demande sur le territoire national* ».

**Position des Associations de patients et de leurs familles** : Selon France dépression, « *ce type de traitement devrait [...] peut-être [être] initié lors d'une hospitalisation* ». En effet, selon elle, « *pour de nombreuses personnes dépressives, se lever, se laver et se préparer est déjà une épreuve, donc devoir se rendre tous les jours chez son psychiatre ou en centre pour les séances [quotidiennes de rTMS] peut être un frein, d'où [cette] proposition d'initier cette prise en charge lors d'une hospitalisation* ». L'association UNAFAM précise quant à elle que « *pour les patients, cette thérapie est très exigeante. La personne a besoin d'être soutenue pour rester compliant au traitement* ». Dans le même ordre d'idée, France Dépression a souligné la difficulté générale de compliance au traitement instauré chez ces patients et le besoin de soutien à leur apporter pour ce faire.



## 4.2. Impact sur les capacités et les compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins (macro-critère 2)

Ce macro-critère prend en compte les capacités d'organisation, compétences et partage des compétences, conditions de travail, financements, etc. : **l'impact de la rTMS sur les capacités et les compétences des acteurs du processus de soins est plutôt défavorable par rapport à la prise en charge de référence existante du fait des contraintes supplémentaires qu'elle occasionne.**

**Argumentaire** : Cette activité supervisée par un médecin psychiatre formé à la rTMS, nécessite, en plus de la prise en charge pharmaco-psychothérapeutique habituelle, le recours quotidien en présentiel à un opérateur affecté en continu pour chaque stimulateur. Cet opérateur doit posséder une qualification ou une expérience en psychiatrie (infirmier, infirmier en pratique avancée de santé mentale, interne de psychiatrie) et « *une formation théorique et pratique [qui] peut [lui] être proposée, [selon le CNPP], par des psychiatres de façon adaptée* ».

Dans une publication récente fournie par le CNPP, les auteurs de l'étude soulignaient les contraintes « *limitant l'accessibilité du protocole [HF-G]* »<sup>41</sup> sur des aspects de ressources financières, humaines, organisationnelles et sur la complexité technique requise tels que la phase d'acquisition préalable précédant la réalisation effective de l'acte (89). Le temps soignant pour un patient est d'environ 60 minutes lors de la 1<sup>ère</sup> séance (sans comptabiliser la phase d'intégration des images en cas de neuronavigation associée) et de 45 minutes pour une séance classique

L'introduction de la rTMS peut modifier le montant des financements car cette activité est prévue **en plus** de la prise en charge déjà en place (pharmacologique et psychothérapeutique) et **non pour la remplacer**. Elle conduit à une augmentation des dépenses à court et moyen termes (séances quotidiennes, transport quotidien, hospitalisation si besoin). La nature du financement peut entraîner un reste à charge pour le patient et un refus de soin, car **la population cible de cette activité ne sera pas systématiquement éligible à l'ALD 23 constituant les « Affections psychiatriques de longue durée »**<sup>42</sup>. Pour être éligible à l'exonération du ticket modérateur dans le cadre de « *troubles dépressifs récurrents ou persistants chez l'adulte* », le guide ALD de la HAS indique que le patient doit avoir une dépression de forme récidivante « *après trois épisodes au moins* » ou une forme persistante et sévère « *sur plus de 12 mois et avec des conséquences fonctionnelles (aspects cognitifs, affectifs, comportementaux)* » (90).

### Position du CNP de psychiatrie

« *Des qualités techniques au [repérage du site de stimulation], d'aide à la réalisation du [seuil moteur], etc. et relationnelles sont nécessaires [pour conduire à bien cette activité]* ». La rTMS nécessite un plan de traitement complexe où il est nécessaire de suivre également l'évolution clinique de la sévérité de la dépression recueillie régulièrement à l'aide de scores par un personnel soignant qualifié (cf. §5

<sup>41</sup> « *rTMS is costly and complex, limiting accessibility* » « *The main issue concerns high acquisition and operation costs* » [...] « *This is partly a result of the equipment needed to deliver high-frequency (HF) protocols, as well as the need for continuous 1:1 technician-patient supervision during treatment. Technical challenges stem from the complexity of the treatment, such as the need for precise positioning of the widely used figure-of-eight (Fo8) focal coils over the target region.* » « *The current treatment paradigm forces patients to travel to a treatment center every day for 6 weeks in order to receive a full 30 session course; This can be discouraging, especially for working individuals and those who have family* ».

<sup>42</sup> <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald> (site consulté le 25/11/21)

du rapport). Pour le CNPP, il serait peut-être nécessaire d'ailleurs « *d'envisager des accréditations [pour les équipes]* ».

*Plusieurs membres du CNPP [ont également souhaité] rappeler [...] les difficultés d'accès aux soins, [...], la démographie médicale [de la spécialité]* ». Selon l'organisme, « *il apparaît clair qu'en cas d'augmentation de la demande de soin, les capacités actuelles ne permettront pas de répondre à la demande* ». La capacité à se déplacer quotidiennement vers le centre spécialisé le plus proche est aussi une contrainte supplémentaire pour le patient et ses aidants si les séances sont entièrement réalisées en ambulatoire sachant que pour le CNPP, « *il ne semble pas adapté de réserver cette technique uniquement en hospitalisation, car une prise en charge en ambulatoire, en ville, en activité publique ou libérale est possible* ».

Il est à noter que le CNPP souhaiterait réserver cette activité à des patients dépressifs présentant « *un niveau de récurrence peu élevé* » avec « *idéalement moins d'un an d'évolution ce qui correspond à l'échec de 1 à 2 lignes de traitement* » ; c'est-à-dire pour des patients peu ou non résistants.

### **Position des organismes paramédicaux**

Selon le CNPI, un niveau d'exigence professionnelle supplémentaire est demandé aux équipes soignantes. *En effet, « les modalités de mise en œuvre nécessitent un environnement organisationnel permettant d'avoir un recours à une expertise pluriprofessionnelle avérée pour tout clinicien qui souhaiterait recourir à cette indication pour un de ses patients pour lequel il est devant une impasse thérapeutique. »* par ailleurs, « *quel que soit le niveau d'intervention, il convient que le professionnel soit compétent en évaluation clinique des symptômes psychiatriques et en accompagnement de patients les présentant* ». De même, le CNPIPA a souligné deux points importants, l'un concernant la pénurie des psychiatres en France et l'autre, sur la nécessité de disposer d'une formation spécifique pour les infirmiers qui seraient en charge de la réalisation pratique de la rTMS, en effet : i) « *la pénurie de psychiatres en France actuellement est par contre problématique et peut limiter le déploiement [de la rTMS sur l'ensemble du territoire]* » ; ii) « *la réalisation des séances doit être assurée par un infirmier spécialement formé car elle nécessite un certain niveau de compétences dans l'accompagnement des personnes en soin et dans l'évaluation clinique des symptômes psychiatriques* ».

### **Position des associations de patients et de leurs familles**

L'association France Dépression « *se demande comment il sera possible de trouver des ressources tant sur le plan organisationnel qu'humain pour mettre en place cette nouvelle prise en charge* » ; elle rappelle la « *complexité* » pour les appelants de l'association « *à trouver en ce moment un psychiatre et de bénéficier d'un suivi avec un psychologue* ». L'urgence selon eux pour les « *[patients] qui semblent résistants à leur traitement* » serait avant tout de bénéficier d'un suivi psychologique par un professionnel de santé compétent et disponible afin de détecter un éventuel problème de compliance au traitement et de renforcer l'éducation thérapeutique, source d'échec thérapeutique pouvant être évité. Du point de vue des contraintes organisationnelles relatives au déploiement de ressources supplémentaires par les patients, le CNPI a indiqué que « *le niveau d'acceptabilité apparaît également limité [pour les patients] du fait des problématiques d'accès (lieu et temporalité)* » ; « *[cette] offre de soins doit être de proximité afin de limiter les dépenses [supplémentaires] liées au transport [quotidien]* ».

## **4.3. Impact sur la société ou la collectivité (macro-critère 3)**

Ce macro-critère se situe à un niveau d'analyse plus global et se focalise sur les impacts de la technologie de santé sur la population générale : **l'impact de la rTMS sur la société ou la**

## collectivité est plutôt défavorable par rapport à la prise en charge de référence existante du fait des contraintes organisationnelles qu'elle occasionne

**Argumentaire** : Cette activité est susceptible de créer dans la population cible des inégalités d'accès aux soins, favorisées par i) la complexité du plan de traitement et sa durée de mise en œuvre, ii) un nouveau reste à charge pour le patient dans un contexte où le risque d'augmentation des dépenses à court et moyen termes est réelle et où l'éligibilité à l'ALD 23 n'est pas acquise à tous les patients (§ 4.2), iii) la localisation géographique par rapport au centre le plus proche (contraintes et empreinte écologique liées au transport quotidien), iv) le degré d'autonomie du patient posant la question du recours à l'hospitalisation. Un impact défavorable temporaire sur les conditions socio-professionnelles du patient et de ses aidants pendant la cure aiguë est possible en cas de prise en charge ambulatoire comme en cas d'hospitalisation (par ex : absence professionnelle répétée, arrêt de travail, aménagement du temps de travail).

### Position du CNP de psychiatrie

Selon le CNPP, « les difficultés d'accès logistique peuvent être un frein au déploiement de la technique » et « l'offre actuelle de soins en rTMS apparaît aujourd'hui nettement insuffisante pour couvrir la demande sur le territoire national. D'autre part elle est concentrée dans les CHU et les cliniques privées ». Les modalités pratiques pour permettre d'améliorer cet accès logistique insuffisant n'a pas été clairement détaillées par l'organisme concerné : « en pratique, des centres ou des pratiques spécialisés pourraient voir le jour sur un modèle qui reste à définir comprenant au minimum un médecin formé à la pratique, et un(e) infirmier(e) également formé (e) ».

### Position des associations de patients et de leurs familles

Le risque d'inégalité d'accès aux soins est confirmé par l'UNAFAM qui souligne que « cette pratique complexe nécessite un environnement organisationnel particulier » dont l'« accès n'est pas aujourd'hui possible sur tout le territoire [...] en fonction du lieu de résidence de la personne ». Selon France Dépression, le retentissement socio-professionnel d'une cure conventionnelle en phase aiguë de dépression serait d'autant plus impactant qu'il pourrait en plus être envisagé en pratique un « recours à des séances d'entretien [de rTMS] au-delà de la phase aiguë malgré l'absence de validation à ce stade de ce type de programme sur plusieurs mois en prévention de la rechute ». Cette association note pour conclure « beaucoup de désarroi de la part des [1 500] appelants [mensuels] ne sachant souvent plus vers qui se tourner.... donc loin de la rTMS ».

## 5. Synthèse de la réunion avec le groupe de travail

Cette synthèse est le fruit d'un compte-rendu validé par l'ensemble des experts externes invités à une réunion de travail tenue par visioconférence le 8 mars 2021. Il est rapporté *in extenso* en Annexe 7.

### Généralités

Les experts n'ont pas cité de références non identifiées par la HAS. *A contrario*, plusieurs travaux de synthèse qui ont servi à éclairer les choix méthodologiques et médicaux contenus dans la note de cadrage ont de nouveau été discutés lors de cette réunion (revues générales, recommandations professionnelles, méta-analyses). Selon les experts, les hypothèses sous-tendant le mécanisme d'action de la rTMS dans la dépression n'ont toujours pas été à ce jour confortées par les études.

Au stade de la note de cadrage, la HAS s'est appuyée sur une analyse préliminaire de la littérature et sur l'avis d'experts consultés pour définir la population cible, la stratégie thérapeutique habituelle<sup>43</sup> et les paramètres techniques du protocole de rTMS à évaluer. Ces critères ont permis de sélectionner les études répondant aux conditions d'utilisation habituelles de la rTMS dans la dépression résistante et ont été approuvés également par les experts de ce groupe de travail (*cf.* Q7- Annexe 7).

Les premiers résultats de cette méta-analyse (estimations, significativité statistique et pertinence clinique) ont été présentés aux experts qui les ont discutés collégalement par visioconférence.

La HAS a tenu compte de certaines remarques exprimées par le groupe de travail et a conduit à titre exploratoire des analyses secondaires qui sont présentées en annexes 10 à 12 dans le rapport (analyse combinée, analyse de sous-groupes, analyse de sensibilité).

**Aspect important 1 : le comparateur pertinent de la rTMS chez des patients résistants est en premier lieu l'optimisation pharmacologique adaptée en 3ème ligne et plus (comparateur actif) plutôt qu'une procédure rTMS factice (comparateur inactif).**

Pour certains experts, le comparateur pertinent n'est pas une intervention factice mais la meilleure stratégie existante proposée aux patients en situation de dépression unipolaire résistante et qui consiste en une optimisation médicamenteuse en complément de la psychothérapie (87, 91, 92). À signaler, qu'une toute première étude randomisée (ASCERTAIN TRD) comparant le protocole conventionnel de rTMS à la stratégie de référence chez plus de 600 patients résistants est en cours aux États Unis (NCT02977299)<sup>44</sup>.

**Aspect important 2 : interprétation statistique et pertinence clinique des estimations produites par les méta-analyses (Q1 & Q2) et des autres résultats de la revue (Q3 & sécurité)**

Les experts ont constaté pour les méta-analyses de la question 1, l'absence de différence statistiquement significative entre l'efficacité de la rTMS et celle de la procédure factice en condition habituelle

<sup>43</sup> adjonction de la rTMS à un traitement pharmacologique stable mais insuffisamment efficace

<sup>44</sup> Papakostas GI. *Comparative Effectiveness Research Trial for Antidepressant Incomplete and Non-responders With Treatment Resistant Depression* (ASCERTAIN TRD) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02977299>

d'utilisation. Trois critères principaux d'évaluation se limitant à l'évolution des symptômes dépressifs ont été analysés (réduction du score de dépression, rémission clinique, réponse clinique).

Sur le plan de la pertinence clinique, une réduction de la sévérité de la dépression d'une amplitude  $\leq 2$  points sur l'échelle de score HDRS<sub>17</sub> a été jugée « faible », « non cliniquement significative » ou « non perceptible » selon les experts. Ils ont par ailleurs pris connaissance de la grande variabilité des taux de rémission et de réponse observés dans le bras rTMS entre les études retenues. De ce fait, la poursuite de l'identification de critères prédictifs de réponse semblait aujourd'hui cruciale pour les membres du groupe de travail.

En phase aiguë de dépression, l'efficacité de la sismothérapie est apparue statistiquement et cliniquement supérieure à celle de la rTMS chez des patients ayant une indication préalable de sismothérapie (question 2). Ainsi selon les experts, la rTMS ne constitue pas une réelle alternative à la stratégie de référence qu'est la sismothérapie i/ dans le cadre de l'urgence vitale et de signes psychotiques associés comme ii/ de l'ultrarésistance.

Le groupe de travail ne remet pas en cause l'analyse préalable de la HAS montrant à ce jour l'absence d'éléments factuels dans la littérature (en accord avec les recommandations professionnelles) permettant de pouvoir valider l'intérêt de séances d'entretien espacées en phase de consolidation chez les patients répondeurs d'une cure initiale en phase aiguë de dépression (question 3).

Le profil de sécurité de la rTMS est apparu satisfaisant aux membres du groupe de travail. Les effets indésirables (douleur au site de stimulation, céphalées post-intervention) ne seraient pas un motif fréquent d'arrêt de cure.

### **Aspect important 3 : préconisations en matière d'organisation structurelle de l'offre de soins**

Selon les experts de groupe de travail, les séances de rTMS doivent s'effectuer sous la supervision d'un psychiatre formé à la rTMS, en centre spécialisé au sein d'un établissement de santé en raison du plateau technique exigeant un équipement relativement lourd et coûteux et une organisation complexe du fait du plan de traitement et de sa durée. Une offre de soins optimale nécessiterait une structuration progressive et coordonnée autour de centres référents aux niveaux local et national.

Les modalités de prise en charge des patients réalisant une cure de rTMS dans la dépression seraient actuellement hétérogènes, elles varieraient entre des consultations itératives, des hospitalisations de jour ou une hospitalisation complète pour les patients insuffisamment autonomes ou trop éloignés géographiquement du centre.

L'opérateur doit être un soignant qui peut être le psychiatre lui-même, un interne de psychiatrie ou un infirmier spécialisé formé à la rTMS afin de garantir un accompagnement clinique, un soutien psychologique et le dépistage précoce des événements indésirables (risque suicidaire, virage maniaque, agitation idéo-motrice, troubles anxieux associés).

### **Aspect important 4 : préconisations en matière de conditions de réalisation pratiques d'une cure de rTMS dans la dépression**

Les experts ne préconisent pas le recours à ce jour à la neuronavigation systématique ou à l'imagerie fonctionnelle pré-thérapeutique en raison de l'absence de supériorité constatée de ce repérage sur le repérage anatomique externe classique (la méthode F3 serait plutôt préconisée).

Une cure complète comporte entre 20 et 30 séances, à un rythme hebdomadaire de 5 séances (1 séance par jour ouvrable) et se déroule selon les étapes suivantes :

- consultation pré-thérapeutique par un psychiatre formé (indication, choix du protocole, information et recueil du consentement du patient) ;
- réalisation d'un scanner cérébral ± électro-encéphalogramme afin d'éliminer les contre-indications de la rTMS (matériel métallique implanté proche du site de stimulation, maladie épileptique notamment) ou réalisation d'une IRM cérébrale en cas de repérage du site de stimulation par neuronavigation ;
- prévoir un temps d'intégration des images d'IRM dans le logiciel de neuronavigation le cas échéant (durée : 10 à 25 min minimum en fonction du logiciel) ;
- réalisation de la première séance (durée : 60 min) : auto et hétéroévaluation de la sévérité de la dépression en début de cure par un psychiatre (score de dépression), installation du patient (durée : 5 à 10 min), détermination du seuil moteur (durée : 5 à 10 min), repérage du site de stimulation (anatomique ou par neuronavigation) ; séance de stimulation (durée : 37 min), évaluation du patient en fin de séance par l'opérateur (recueil des événements indésirables) ;
- réalisation des séances ultérieures (durée : 45 min) : possibilité d'une réévaluation de l'efficacité de la cure par un psychiatre entre la 10<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> séance ;
- évaluation de l'efficacité des séances en fin de cure par un psychiatre (auto et hétéroévaluation de la sévérité de la dépression).

***Aspect important 4 : le recours fréquent à des protocoles de stimulation plus rapides mais non encore évalués par la HAS et à des séances d'entretien non recommandées à ce stade par les professionnels de santé dans la dépression résistante***

La HAS a connaissance du recours fréquent par les professionnels de santé à des protocoles de rTMS moins évalués dans la littérature mais permettant de proposer des séances plus simples et plus rapides (protocole BF-D, théta-burst). Les experts confirment l'utilisation fréquente de ce type de protocole dès la 1<sup>ère</sup> ligne de rTMS ou bien en 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'échec du protocole conventionnel (HF-G). L'évaluation du protocole BF-D fait actuellement l'objet d'une étude multicentrique randomisée en cours de réalisation financée par un programme ministériel de recherche<sup>45</sup>. En dépit des recommandations professionnelles non favorables à ce stade aux séances d'entretien, celles-ci seraient selon les experts en fait régulièrement réalisées dans les unités cliniques à une fréquence d'une séance toutes les 1 à 2 semaines. Un expert considère que l'on ne peut écarter l'effet psychothérapie de soutien des séances d'entretien (non spécifique de la rTMS).

***Perspectives d'utilisation de la rTMS dans la dépression***

La rTMS devrait faire l'objet de recherches futures sur son efficacité en matière de rémission fonctionnelle. Les études retenues par la HAS ne rapportent pas ou très peu les critères également identifiés par les experts comme utiles pour évaluer l'impact favorable de la rTMS tel que la qualité de vie, la rémission fonctionnelle, la réduction des psychotropes associés, de l'anxiété et des hospitalisations ou des arrêts de travail. Les experts appellent à prévoir ces critères pragmatiques dans les études à venir.

<sup>45</sup> Programme de recherche médico-économique (ACOUSTIM, PRME 2017)

## 6. Synthèse de la consultation des parties prenantes

Cinq organismes professionnels et deux associations de patients et d'accompagnants ont été sollicités début juillet 2021 au titre de « partie prenante » afin de relire le rapport provisoire d'évaluation et de répondre à un questionnaire à distance axé sur l'environnement entourant l'acte et la contextualisation organisationnelle des résultats de l'analyse de la littérature au niveau français.

Les éléments rapportés ci-dessous synthétisent le point de vue du CNP de psychiatrie (CNPP), des deux organismes infirmiers sollicités (infirmier : CNPI, infirmier en pratique avancée : CNPIPA) et des associations de patients France dépression et UNAFAM (Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques). Les réponses *in extenso* de ces parties prenantes sont reproduites en annexe 13.

### Remarque 1 :

Deux organismes professionnels sollicités n'ont pas souhaité répondre à cette consultation, considérant que cette thématique ne les concernait pas au premier plan. En effet, le CNP de neurologie considère que « *cette problématique concerne [...] en premier lieu (et même uniquement) le CNP de psychiatrie et non de neurologie* » ; le Collège de médecine générale considère, quant à lui, qu'« [...] au vu de la spécificité de la thématique, il est préférable de s'abstenir de rendre un avis ».

### Remarque 2 :

Le CNPP, spécialité centrale dans le cadre de cette évaluation, du fait d'un dissensus interne initial autour de l'intérêt de la technique (selon son président du moment), a été tout d'abord réticent pour répondre dans les délais impartis. Après de multiples relances, et un délai de retour du questionnaire de près de cinq mois après l'envoi des documents le 09 juillet 2021, la position représentative de cet organisme a été transmise le 06 décembre 2021 à la HAS.

### Remarque 3 :

Le contenu des contributions des deux associations de patients a particulièrement permis d'alimenter la partie touchant à l'estimation de l'impact organisationnel de l'acte considéré (cf. paragraphe 4 du présent rapport). Certaines de leurs remarques ont néanmoins été synthétisées ci-dessous.

### Point de vue du CNPP

Pour rappel, cette spécialité médicale est la seule susceptible de prescrire et/ou de superviser la réalisation de l'acte de rTMS dans la dépression résistante.

D'un point de vue général, selon le CNPP « *le rapport provisoire est clair, les données sont organisées de manière appropriée* ». « *Plusieurs membres du CNPP [ont souhaité aussi] rappeler* » [...] « *que le développement de la rTMS, ne résume pas les enjeux actuels de la psychiatrie. [...] soulignant les difficultés d'accès aux soins [...], la démographie médicale etc. et surtout l'attractivité de la discipline tant dans le service public que dans l'exercice libéral* ».

Certaines remarques formulées par le CNPP appelant une réponse ou un complément d'informations de la part de la HAS ont été colligées dans le tableau ci-dessous (cf. **Tableau 7**).

**Tableau 7** : Principales remarques émises par le CNPP à la relecture du rapport provisoire et réponses argumentées de la HAS

Remarques du CNP de psychiatrie	Réponses de la HAS
Prendre en compte trois méta-analyses récentes (22, 60, 93)	Ces trois publications ont été identifiées et consultées lors de l'élaboration du présent rapport. Ces trois références ne modifient donc pas la sélection des études retenues par la HAS. Une revue systématique chinoise cite des études rapportées en chinois et dans des bases de données chinoises qui ne peuvent donc être retenues pour cette raison par la HAS (93). Toutefois, les revues systématiques consultées ont été référencées en Annexe 5 pour plus de transparence.
Prendre en compte le risque de limitation de l'efficacité observable de la rTMS dans les études anciennes du fait de l'activité magnétique résiduelle du comparateur sensé être inactif. Une optimisation au fil du temps de cette procédure factice à l'aide d'une bobine placebo a ainsi été soulignée.	Les critères de sélection établis par la HAS qui privilégient les études réalisées dans les conditions actuelles d'utilisation de la rTMS ont de fait écarté les études les plus anciennes de la littérature (c-à-d antérieures à 2006 dans le présent rapport). Néanmoins, la HAS a réalisé une analyse de sensibilité explorant sur la période 2006 à 2021, l'évolution de l'amplitude d'effet poolé de la rTMS partant des études recourant à une procédure factice « moderne » garantissant l'insu et l'absence d'activité magnétique résiduelle dans le bras contrôle (cf. Annexe 12B). Cette réduction standardisée du score de dépression était de -0,18 SD, soit une estimation de l'ordre de - 0,9 points rapportés à l'échelle internationale HDRS <sup>17</sup> (valeur médiane d'un SD : 5,1). Il en ressort que la prise en compte plus restrictive des études disposant d'une procédure factice performante a pour effet de réduire l'amplitude d'effet observable de la rTMS. Ces mêmes constatations ont été rapportées dans la littérature récente (94). Elle serait liée au risque de biais plus faible de ces études lié au maintien de l'insu chez les patients et les soignants
Concernant le seuil de pertinence clinique prédéfini dans le rapport, « une différence de 3.5 points sur [l'échelle de score] MADRS <sup>46</sup> entre bras actifs et bras placebo est considérée » par les homologues canadiens de la HAS « comme [une différence] cliniquement pertinente » plutôt que comme « [une différence] importante » (13).	La HAS a retenu le seuil de pertinence clinique de plus de 3.0 points sur l'échelle HDRS <sup>17</sup> entre le bras rTMS et le bras factice pour juger de la signification clinique des amplitudes d'effet observées dans les méta-analyses. Ce seuil a été fixé au regard de la littérature spécialisée, des protocoles d'études existants, des rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé dont celui en effet de l'Ontario datant de 2016, et enfin de l'avis d'experts externes lors de la phase de cadrage (§ 2.4.3.1 du rapport). Dans ce rapport de l'Ontario 2016 (13), la différence de 3.5 points pour statuer sur l'efficacité clinique de la rTMS a été établie sur la base du score HDRS (et non MADRS). Il s'agissait bien d'une « <i>différence cliniquement pertinente</i> » <sup>47</sup> selon ses auteurs (13). Il est important de noter également que les auteurs de la recommandation européenne actuellement en vigueur depuis 2020 précise bien que disposer d'études permettant d'émettre une préconisation en faveur de la rTMS « <i>ne signifie pas que le bénéfice produit par la rTMS atteint</i>

<sup>46</sup> échelle de dépression dite de Montgomery. C'est une autre échelle que le score HDRS utilisé dans le présent rapport.

<sup>47</sup> « We considered a priori the mean difference value of 3.5 points on the HDRS to be a **clinically relevant treatment effect**. » cf. p15 ; « The mean difference [...] did not meet prespecified criteria for **clinical significance** » p50



<p>« Un traitement efficace est un traitement qui est pris par le patient [...] et la rTMS peut être une alternative acceptable [à la réticence pour de plus en plus de patients à prendre des psychotropes notamment sur des terrains fragiles], permettant d'éviter une aggravation de la maladie en diminuant la durée d'épisode non traité » ; « l'observance thérapeutique [étant] &gt; 90% [avec] la rTMS ».</p>	<p>inévitablement un seuil de pertinence clinique » (39). De son côté, la HAS inclus « la pertinence clinique de l'effet » dans ses évaluations technologiques<sup>48</sup>.</p> <p>Une observance de plus de 85% a été en effet constatée avec la rTMS dans les conditions singulières d'essais cliniques. La plupart des patients traités sont actuellement placée sous traitement pharmacologique pendant la cure (32) ; la rTMS visant à apporter chez ces patients un complément d'efficacité, plutôt qu'à se positionner comme une alternative complète de la stratégie existante (notamment au-delà de la phase aiguë de la dépression). Par ailleurs, les données comparatives (Figure 5. § 3.2.5.2 du rapport) ont montré qu'il n'existait pas entre la rTMS et la procédure factice de différence statistiquement significative en matière de rémission clinique (c'est-à-dire pour réduire la durée de l'épisode dépressif). Sur la capacité de la rTMS à réduire la quantité de psychotropes associée, les données disponibles ne permettent pas de répondre à cette question, ce critère n'ayant pas été rapporté dans les études analysées. Il est ressorti du groupe de travail consulté que la proportion de patients traités en monothérapie stricte en raison d'une intolérance médicamenteuse serait en pratique très limitée (cf. Annexe 7 – Q7). Dans l'ensemble, aucune étude randomisée disponible ne permet à ce jour de confirmer la place de la rTMS par rapport à la stratégie de référence existante (27).</p>
<p>« Une méconnaissance importante de la technique est constatée [au niveau des autres collègues psychiatres], et cette méconnaissance semble corrélée [à leur] niveau d'acceptabilité » [...] « qui reste aujourd'hui difficile à préciser ».</p>	<p>La HAS a en effet identifié à l'international une controverse entre psychiatres quant à la reconnaissance de l'intérêt clinique de la technique, la délimitation de sa place dans la stratégie existante et la population à cibler (28, 95, 96) ; à laquelle la profession ne semble pas échapper en France (18, 30, 34, 97).</p>
<p>Prendre en compte les protocoles de stimulation plus rapides et plus faciles à mettre en œuvre tels que le BF-D, le théta burst et celui accéléré à 2 séances quotidiennes, en effet, « une restriction à ce seul protocole [HF-G], au vu des méthodes d'évaluation utilisées, entraînerait un retard considérable dans la prise en charge de certains patients avec de facto une réelle perte de chance. ». De plus, ces autres protocoles pourraient engendrer « une économie nette [par rapport au protocole HF-G classique évalué par la HAS] » en rapport avec « des nouveaux appareils moins coûteux, plus légers, nécessitant moins de refroidissement [...] par exemple pour la stimulation à 1Hz [cad : BF-D] ». De plus, « une même machine [de rTMS] permet en général de proposer une pluralité de protocoles et de s'adapter à l'évolution de l'optimisation des paramètres ».</p>	<p>La HAS, lors de la phase de cadrage de ce sujet, a décidé en accord i/ avec les travaux antérieurs chez tous ses homologues, ii/ le groupe de travail consulté et après avoir consulté les CNP concernés d'évaluer le protocole conventionnel considéré comme le plus mature dans le traitement de la dépression. Le protocole en effet alternatif BF-D fait actuellement l'objet d'une étude multicentrique française clinique et médico-économique sur un financement ministériel (98). La HAS ne peut donc évaluer ce protocole tant que ces données françaises ne sont pas disponibles. D'autres nouveaux protocoles de rTMS existent en effet mais ils sont également en cours d'investigation si l'on se réfère aux experts français (32). Les recommandations européennes en vigueur publiées en 2020 pointent également « qu'aucune recommandation ferme en lien avec les nouveaux protocoles de rTMS tels que ceux basés sur le TBS ou sur une accélération ne peut être formulée<sup>49</sup> » (39). Les méta-analyses en réseau et autre « umbrella review » les plus récentes réalisées par des équipes reconnues dans le domaine de la neurostimulation ne peuvent également conclure en raison de la fragilité des données existantes ou de l'amplitude des effets</p>

<sup>48</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes\\_devaluation\\_de\\_la\\_cnedimts-v4-161117.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf)

<sup>49</sup> « No firm recommendations can be provided yet about new rTMS protocols, such as those based on TBS or accelerated protocols » p 506 Summary

	<p>rapportés (44, 60, 74, 99). Selon Razza <i>et al.</i>, « <i>bien que la stimulation profonde et le iTBS<sup>50</sup> sont approuvés et restent prometteurs en matière d'efficacité sur la dépression, nos analyses montrent qu'il y a très peu d'études randomisées contre procédure factice, ce qui empêche d'avoir une position établie sur son degré d'efficacité<sup>51</sup></i> » (99).</p>
<p>Prendre en compte la revue systématique de Senova <i>et al.</i> 2019 pour établir l'intérêt des séances d'entretien en prévention de la rechute : « <i>concernant le risque [de recourir à des séances] d'entretien ou de cure supplémentaire en cas de rechute, c'est le cas pour toutes les techniques thérapeutiques</i> ». « <i>[Pour certaines rechutes], il peut être raisonnable de réaliser une deuxième cure</i> ».</p>	<p>La revue systématique de Senova <i>et al.</i> 2019 a été analysée et mise à jour par la HAS dans le cadre de la réponse à la question 3 du présent rapport (51). Au même titre que la dernière en date des revues systématiques sur cette question (79), l'analyse de la HAS a montré que les études incluses dans Senova <i>et al.</i> présentaient des hétérogénéités majeures i/ au niveau des situations cliniques rencontrées ii/ des protocoles de stimulation utilisés iii/ des populations étudiées. Les études randomisées évaluant l'intérêt préventif des séances d'entretien étaient rares et peu pertinentes (cf. synthèse au § 3.4 du rapport). Un tableau d'exclusion des études a été associé à cette revue de la HAS en Annexe 6 - tableau Q3. Ces constatations que fait la HAS sont en accord avec les recommandations européennes qui se sont appuyées également sur cette même revue systématique (Senova <i>et al.</i>) pour conclure que « <i>malheureusement, il y a encore une insuffisance de données robustes ou de consensus sur la façon de traiter par des séances d'entretien une dépression au-delà de la phase aigüe<sup>52</sup></i> » (39).</p>
<p>Prendre en compte les facteurs prédictifs de réponse dans les analyses : « <i>de nombreuses études ont pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs de réponse ou non [de la rTMS], et de réponse à un protocole [de rTMS] en particulier</i> ».</p>	<p>Selon les résultats de Homan <i>et al.</i> en 2021, l'existence d'une grande variabilité de réponse dans les études pourrait ne pas être directement liée à l'effet spécifique de la rTMS, mais plutôt à une susceptibilité de chaque individu à la prise en charge non spécifique plus globale de psychiatrie (100). La HAS n'a pas pu identifier dans le cadre du présent rapport de facteurs prédictifs cliniques de réponse à la rTMS en raison des effectifs limités dans les études disponibles. L'identification de facteurs prédictifs méthodologiquement robustes est une voie actuelle de la recherche afin de réserver la rTMS aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier (88, 101).</p>

## Point de vue des professionnels paramédicaux

Les deux organismes professionnels représentant les infirmiers (infirmiers, infirmiers de pratique avancée) réalisant actuellement les séances de rTMS sous la supervision d'un psychiatre ont souligné que « *le rapport provisoire était clair, argumenté avec des références scientifiques disponibles actuellement* » de même que « *compréhensible et argumenté scientifiquement* ». Aucune publication complémentaire n'a été transmise par ces organismes à la HAS.

**Sur le risque de mésusage clinique et d'extension des indications lié notamment à la mutualisation des appareils de rTMS pour des pathologies et des protocoles sortant du cadre restreint de l'indication retenue par la HAS.** Le risque de mésusage clinique de la rTMS avec ses enjeux

<sup>50</sup> Protocole théta burst intermittent

<sup>51</sup> « *Although dTMS and iTBS are FDA-approved and promising in terms of antidepressant efficacy, our analyses showed that there are still very few sham controlled trials for these interventions, which prevents any statement about their efficacy for depression* » p8

<sup>52</sup> « *Unfortunately, there are still no robust data or consensus regarding the way of treating depression by rTMS beyond the acute phase with maintenance* » p506 (Summary)

éthiques dans la dépression a déjà été discuté dans la littérature (102, 103). Les organismes infirmiers considèrent que « *des nouveaux protocoles plus récents [...] existent permettant une amélioration plus rapide [des patients]* » ce qui fait en sorte que « *le risque de mésusage potentiel est à prendre en compte.* ». Selon le CNPIPA, « *le risque de mésusage apparaît élevé car déjà existant sur les différents points [évoqués dans le questionnaire de la HAS<sup>53</sup>]* ». Si le risque de mésusage est concrètement pointé par ces deux organismes sur le terrain, ils appellent paradoxalement i) pour le CNPI à « *mutualiser l'utilisation des équipements pour d'autres indications identifiées par les spécialistes (ex : douleurs neuropathiques résistantes, récupération post-AVC, prévention des rechutes, ...) [...]* » ii) pour le CNPIPA à « *mutualiser [l'équipement disponible] avec d'autres spécialités pour d'autres indications (douleurs neuropathiques résistantes, récupération post-AVC de la fonction motrice des membres supérieurs et inférieurs...)* ».

**Sur les modalités de réalisation pratiques des séances de rTMS conventionnelle dans la dépression, ces deux organismes considèrent que :** cette cure devrait être préférentiellement réalisée en ambulatoire, et que « *l'hospitalisation de jour* » serait un des moyens trouvés actuellement pour la financer. Selon le CNPI, « *il s'agit surtout d'une prise en charge en ambulatoire (consultations, hôpital de jour)* ». Selon le CNPIPA, « *[la rTMS a comme avantage d'être un] traitement limité dans le temps et en nombre de séances (15-20 hors séances d'entretien), il est de plus réalisable dans le cadre d'un hôpital de jour* ».

**Sur les qualifications requises pour devenir opérateur de rTMS sous la supervision d'un psychiatre :**

Selon le CNPI, « *l'acte rTMS peut être réalisé par un médecin ou [un personnel infirmier]* ». Il existerait actuellement deux modalités de formation à la rTMS, un « *DIU Bordeaux/Lyon/Nantes* » ou une formation proposée par « *la section STEP de l'AFPBN depuis plus de 10 ans en trois modules de formation spécifique, théorique et pratique pour les psychiatres et le personnel paramédical (régulièrement complétée par des journées scientifiques)* ».

**Sur les perspectives du point de vue des organismes paramédicaux : i/ développement de protocoles de coopération en situation de pénurie médicale ii/ besoin de poursuivre la recherche clinique dans le domaine :**

Selon le CNPI, « *cette pratique pourrait s'inscrire dans un protocole de coopération [en associant] d'autres expertises infirmières, notamment dans le champ de la pratique avancée en santé mentale (intérêt du travail synergique interprofessionnel avec les psychiatres dans le contexte actuel contraint de ressources disponibles)* ».

Selon le CNPIPA, « *le suivi des séances et l'évaluation clinique non-initiale pourraient être assurés par des infirmiers en pratique avancée en psychiatrie et santé mentale formés à la rTMS (cela nécessiterait une évolution assez simple de leur décret de compétence)* »

Le CNPIAP a également indiqué qu'en raison du fait qu'un « *manque de données probantes apparaît clairement dans le rapport, il semblerait donc important de favoriser la recherche sur cette thérapie par une prise en charge financière complète ou partielle* ».

## **Point de vue des associations de patients et de leurs familles :**

<sup>53</sup> Extension de l'usage clinique de la rTMS dans la dépression vers des protocoles différents de celui évalué par la HAS, vers un nombre de séances dans une même cure supérieur à 30 et des séances d'entretien sur plusieurs mois supplémentaires, extension vers des indications de psychiatrie autres que la dépression résistante, extension vers des indications de neurologie.

Les associations ont indiqué que le rapport était, selon l'UNAFAM « *un dossier riche d'enseignements et de données sur un sujet hautement complexe* » et selon France Dépression « *un rapport provisoire [...] très clair, très bien documenté et très précis* ».

L'UNAFAM a souhaité dire que « *les dépressions résistantes restent des pathologies très impactantes pour la personne et son entourage et que les rTMS font partie aujourd'hui des alternatives thérapeutiques* ».

## 7. Conclusion et perspectives

Au regard de l'ensemble des éléments analysés dans le présent rapport, il a été possible de statuer dans le cadre spécifique du traitement d'appoint par la rTMS (protocole conventionnel) dans la dépression résistante, sur les aspects suivants.

### **Concernant l'efficacité spécifique du protocole conventionnel de rTMS par rapport à une procédure factice dans la dépression résistante (8 études, 475 patients)**

En phase aigüe de dépression, les résultats des méta-analyses comparant les deux stratégies de traitement, l'une intégrant la rTMS (réalisée selon un protocole conventionnel) et l'autre la procédure factice, montrent qu'il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité spécifique de la rTMS comparée à la procédure factice.

**L'amplitude d'effet constatée sur la réduction de la sévérité de la dépression n'est pas statistiquement significative** ; de la même manière que pour la rémission et la réponse clinique.

En matière de signification clinique, cette amplitude d'effet constatée est par ailleurs faible ; elle est de  $-2,02$  points ; IC 95%  $[-4,93 ; +0,88]$  ;  $p=0,17$  sur une échelle HDRS<sub>17</sub> allant de 0 à 52 points ; **ces valeurs n'ont donc pas de traduction clinique pertinente.**

À noter, qu'un effet non spécifique (c-à-d non lié à la stimulation magnétique corticale) est toutefois probable car il a été observé dans le bras factice. Cet effet non spécifique a été interprété par certains experts du groupe de travail de même que dans la littérature internationale comme étant en relation avec le soutien psychologique associé et l'interaction sociale quotidienne avec le personnel soignant lors des semaines de cure.

Le groupe de travail est d'accord pour considérer que sur le plan de la pertinence clinique, une réduction de sévérité de la dépression d'une magnitude d'effet  $\Delta \leq 2$  points sur l'échelle de score HDRS<sub>17</sub> peut être jugée « faible », « non cliniquement significative » ou « non perceptible ». En accord avec plusieurs travaux internationaux<sup>54</sup>, le seuil de pertinence préalablement fixé par la HAS était de plus de 3 points (cf. § 2.4.3.1 du rapport).

Des analyses secondaires à caractère exploratoire ont été réalisées pour rechercher d'éventuels conditions susceptibles de modifier l'efficacité de la rTMS en phase aigüe de dépression. Les effets liés à cinq paramètres ont ainsi été analysés :

- la potentialisation du traitement pharmacologique (analyse des études de potentialisation versus en monothérapie),
- le recours à la neuronavigation pour repérer le site de stimulation (par rapport à un repérage anatomique traditionnel),
- le risque de biais des études,
- la nature de la procédure factice (optimale ou inadaptée),
- la durée du traitement reçu.

Les données disponibles à ce jour ne suggèrent ni d'interaction de la rTMS vis-à-vis des traitements pharmacologiques laissés en place (hétérogénéité nulle ; test d'interaction non significatif entre sous-

<sup>54</sup> Partant des recherches visant à quantifier la perception clinique de l'amélioration des symptômes de dépression (1-4), des différences minimales efficaces retenues pour élaborer des études importantes ayant évalué l'effet d'une stimulation neuro-modulatrice dans la dépression (5-10), des seuils retenus dans des rapports d'évaluation technologique étrangers (dont celui d'EunetHTA en 2017) (11-14) et du fruit du ressenti des experts sur ce qu'est une taille d'effet « cliniquement perceptible » sur une échelle de dépression en phase de cadrage et d'évaluation.

groupes), ni de valeur ajoutée significativement attribuable à la neuronavigation (différence standardisée de -0,13 ; IC 95% [-0,48 ; + 0,22] ; p=0,47).

Une surestimation de l'effet observé de la rTMS (protocole conventionnel), pourtant faible, est suggérée par les analyses exploratoires secondairement réalisées. Elle serait en lien avec les résultats de certaines études monocentriques à risque élevé de biais et de faible effectif parmi les publications retenues. **L'efficacité de la rTMS sur la réduction des psychotropes, la satisfaction, la qualité de vie ou la rémission fonctionnelle des patients n'ont pas été rapportées dans les études retenues.**

Concernant l'efficacité de la rTMS (protocole conventionnel) en phase de consolidation, les données publiées à ce jour ne permettent pas d'évaluer, par rapport à la prise en charge habituelle, la valeur ajoutée d'un programme de prévention de la rechute par des séances d'entretien de rTMS instaurées sur 6 mois et au-delà (cf. question 3 du rapport).

### **Concernant le positionnement du protocole conventionnel de rTMS par rapport aux stratégies de référence existantes dans la dépression résistante**

Compte tenu de l'analyse de la littérature et de la position du groupe d'experts, il n'a pas été possible de déterminer la place et la valeur ajoutée thérapeutique de l'adjonction la rTMS (protocole conventionnel) par rapport à la stratégie d'optimisation pharmacologique (référence existante la plus fréquente dans la dépression résistante), à défaut de données comparatives robustes identifiées.

Les études comparant la rTMS à la sismothérapie (autre référence existante dans d'autres cas particuliers de dépression résistante<sup>55</sup>) suggèrent une efficacité inférieure de la rTMS chez ces patients plus sévères qui présentent une indication initiale de sismothérapie. En accord avec les données de l'analyse de la littérature, le groupe d'experts a considéré que la rTMS ne constitue pas une alternative acceptable à la sismothérapie.

### **Concernant la sécurité du protocole conventionnel dans la dépression résistante**

La sécurité intrinsèque d'un protocole conventionnel réalisé dans le respect des contre-indications<sup>56</sup> et du cadre des paramètres techniques préconisés ne paraît pas inquiétante au vu des données disponibles. Ces données suggèrent qu'un protocole conventionnel de rTMS est une procédure relativement bien acceptée présentant des effets secondaires mineurs. La proportion de patients ayant décidé d'arrêter prématurément leurs cures est de l'ordre de 5 à 15% dans les études analysées. Les raisons rapportées relèvent plus des contraintes personnelles que d'un désagrément physique lié au traitement. Selon les experts du groupe de travail, le profil de sécurité de l'acte est satisfaisant et les événements indésirables observés (douleur au site de stimulation, céphalées post-intervention) ne seraient pas un motif fréquent d'arrêt de cure.

### **Concernant également la balance bénéfique/risque du protocole conventionnel de rTMS dans la dépression résistante au regard des contraintes organisationnelles identifiées**

La balance bénéfique/risque de cet acte dans l'indication de dépression résistante en phase aigüe est appréciée au regard des contraintes organisationnelles qu'il impose comparé à la stratégie de référence existante (optimisation pharmacologique).

<sup>55</sup> Ultrarésistance médicamenteuse, altération de l'état général associée à la dépression notamment chez les sujets âgés, signes psychotiques associés, refus ou contre-indication aux psychotropes...

<sup>56</sup> En particulier présence d'un implant cochléaire ou métallique/électronique à proximité du site de stimulation, d'une grossesse en cours ou d'une maladie épileptique documentée

L'analyse de la littérature internationale (révélant des débats intra spécialité auxquels participent quelques équipes françaises), le recueil de la position du groupe de travail et celui des parties prenantes consultées, a permis de montrer que du fait de la réalisation de séances quotidiennes sur 4 à 6 semaines, des contraintes organisationnelles réelles sont générées dans le cadre d'un protocole conventionnel. Elles apparaissent défavorables à la technologie de santé en matière d'impact supplémentaire :

- sur le processus de soins (lourdeur des équipements et de l'installation, de la préparation à la réalisation de la nouvelle prise en charge),
- sur la capacité ainsi que les compétences requises des « acteurs » que sont les patients, les familles de patients et les professionnels de santé (complexité technique, temps présentiel de soignant et impact financier de la nouvelle prise en charge).
- sur la société dans son ensemble, la population cible étant épidémiologiquement très importante<sup>57</sup> (si l'on se réfère aux critères d'éligibilité assez larges dans les études), une problématique d'équité et de difficultés d'accès en ambulatoire aux centres spécialisés devient de fait dépendante du lieu de résidence ou du degré d'autonomie de ces patients plutôt vulnérables. De même, le retentissement socio-professionnel et financier de cette nouvelle stratégie sur le patient et son entourage est aussi à prendre en compte (transport quotidien requis). Des hospitalisations supplémentaires peuvent être nécessaires pour rendre possible chez certains patients fragiles la réalisation d'une cure complète.

### Position des associations de patients

Si le recours à un protocole conventionnel de rTMS pourrait faire partie des alternatives envisageables du point de vue des associations, la mise en œuvre concrète sous sa forme actuelle (séances quotidiennes sur plusieurs semaines) semble particulièrement exigeante pour les patients et leurs familles au regard du profil de fragilité des patients concernés, des difficultés prévisibles d'accès aux centres spécialisés, des contraintes organisationnelles et financières supplémentaires (transport quotidien) et du manque de ressources médicales constaté actuellement sur le terrain par les associations pour le suivi psychiatrique classique.

Au regard de l'ensemble des éléments recueillis :

- pour l'efficacité, les données de la méta-analyse suggèrent qu'en phase aiguë de dépression, la rTMS (protocole conventionnel) présente une faible magnitude d'effet, sans traduction clinique significative ; la position du groupe de travail est en accord avec cette méta-analyse et son interprétation ;
- pour la sécurité, les données de la littérature et la position du groupe de travail suggèrent que la technique est relativement bien acceptée et présente des effets secondaires mineurs ;
- pour la place dans la stratégie de prise en charge, la difficulté de positionner la rTMS en raison de l'absence de données comparatives ou de son infériorité d'efficacité vis-à-vis des stratégies de référence existantes ;
- pour l'impact organisationnel, celui-ci est globalement défavorable pour la nouvelle prise en charge intégrant la rTMS comparé à la stratégie de référence existante en cas de dépression résistante (médicaments seuls plus psychothérapie).

<sup>57</sup> Prévalence annuelle de 120 000 à 200 000 patients, incidence de 25 000 à 45 000 nouveaux cas supplémentaires par an (Source : SNDS, données françaises 2012-2014)

**Au total, dans l'indication de traitement de la dépression résistante chez l'adulte, malgré un profil de sécurité rassurant, les données retenues liées à la rTMS (protocole conventionnel HF-G) une montrent pas un impact clinique favorable (absence de valeur ajoutée clinique pertinente par rapport à une procédure factice, absence de détermination de sa place par rapport à la stratégie de référence existante d'optimisation pharmacologique, alternative non acceptable à la sismothérapie). L'impact organisationnel de l'utilisation de la rTMS comme traitement d'appoint par rapport à l'optimisation pharmacologique seule (stratégie existante la plus fréquente) est défavorable.**

Quant aux autres protocoles de stimulation, ils ne peuvent encore être validés dans cette indication, faute de données comparatives probantes suffisantes ; ils ne doivent donc pas être utilisés en soins courants, mais uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

L'attention des professionnels et des patients doit être attirée sur la diffusion déjà large de la rTMS sur le territoire depuis de nombreuses années (210 centres équipés dont 150 en psychiatrie selon un organisme national de psychiatrie<sup>58</sup>), associée à une pratique hétérogène qui ne tient pas toujours compte des recommandations professionnelles.

Le retour des professionnels de santé a fait remonter les différents usages cliniques de la rTMS en pratique :

- sur des patients dépressifs non résistants (échec d'un seul antidépresseur) ; cet élargissement de la population cible pourrait avoir un impact très important sur le terrain ;
- sur la réalisation de séances de sevrage et d'entretien étalées sur plusieurs mois ou années en phase de consolidation d'une dépression (par ex : 2 séances par mois) et en l'absence de recommandations les préconisant pour le moment ;
- l'utilisation, quelquefois en 1ère ligne, de protocoles plus rapides toujours en cours d'investigation ;
- sur le recours par mutualisation des équipements à la rTMS dans d'autres indications de psychiatrie (comme de neurologie), pour le moment non évaluées par la HAS et pour certaines d'entre elles non recommandées par les professionnels ;
- sur l'utilisation de multiples variantes de matériels de stimulation peu évaluées (bobine H1, bobine H7, stimulateur faible champs...).

Le recueil de données probantes dans le cadre d'essais cliniques permettant de comparer les différents protocoles de stimulation à la stratégie de référence existante<sup>59</sup> est nécessaire afin d'optimiser les protocoles de stimulation actuels et de sélectionner au mieux les patients réellement susceptibles de répondre à la rTMS dans l'indication de dépression résistante.

Il est à noter à ce sujet l'existence de nombreux travaux de recherche clinique en cours qui expérimentent des protocoles plus rapides ou qui ont pour objectif d'optimiser la prise en charge dans la dépression résistante en utilisant notamment l'imagerie fonctionnelle et d'autres examens électrophysiologiques sophistiqués. Ces protocoles plus rapides et faciles à mettre en œuvre, qui sont

<sup>58</sup> Cf. Note de cadrage - retour de l'organisme de psychiatrie - Question 4 p31 - Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression pharmacorésistante de l'adulte - 07 octobre 2020

<sup>59</sup> A ce titre, la HAS a identifié un essai clinique américain comparant justement le protocole conventionnel à une stratégie d'optimisation pharmacologique (NCT02977299)



en cours de développement, pourraient faire l'objet d'une évaluation ultérieure par la HAS, une fois certaines données françaises publiées<sup>60</sup>.

---

<sup>60</sup> Etude ACOUSTIM (NCT03701724) évaluant actuellement le protocole stimulant le cortex préfrontal dorsolatéral droit dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé financé par une enveloppe ministérielle (PRME). D'autres protocoles plus rapides pourront être évalués à cette occasion (théta burst, séances accélérées).

# Références bibliographiques

1. Hengartner MP, Jakobsen JC, Sørensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS One* 2020;15(2):e0229381.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229381>
2. Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(6):e024886.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024886>
3. Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148(2-3):243-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.001>
4. Furukawa TA, Akechi T, Azuma H, Okuyama T, Higuchi T. Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(5):531-4.  
<http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31814f30b1>
5. van Eijndhoven PF, Bartholomeus J, Möbius M, de Buijn A, Ferrari GR, Mulders P, *et al.* A randomized controlled trial of a standard 4-week protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe treatment resistant depression. *J Affect Disord* 2020;274:444-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.055>
6. Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J, Singh A, Gunewardene R, Slack C, *et al.* A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain Stimul* 2020;13(1):145-52.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.001>
7. 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* 2019;114:113-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.020>
8. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriero L, Moreno ML, Fernandes RA, *et al.* Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376(26):2523-33.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>
9. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, *et al.* Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14(1):64-73.  
<http://dx.doi.org/10.1002/wps.20199>
10. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, *et al.* The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study. Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70(4):383-91.  
<http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
11. Ontario Health. Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2021;21(4).
12. European Network for Health Technology Assessment. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. Project ID: OTCA05. Version 4. Diemen: EUnetHTA; 2017.  
[https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05\\_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf)
13. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(5).
14. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1196.2 – Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression. Public Summary Document. MSAC 76<sup>th</sup> meeting, 1-2 august 2019. Canberra: MSAC; 2019.  
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/90F6B54481B2F2B5CA2583CF00146FAA/\\$File/1196.2%20-%20Final%20PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/90F6B54481B2F2B5CA2583CF00146FAA/$File/1196.2%20-%20Final%20PSD.pdf)
15. Haute Autorité de Santé. Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression pharmacorésistante de l'adulte. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3211966/fr/stimulation-magnetique-transcraniennedans-le-traitement-de-la-depression-pharmacoresistante-de-ladulte-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211966/fr/stimulation-magnetique-transcraniennedans-le-traitement-de-la-depression-pharmacoresistante-de-ladulte-note-de-cadrage)
16. Malhi GS, Bell E, Mannie Z, Bassett D, Boyce P, Hopwood M, *et al.* Profiling rTMS: a critical response. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(4):355-65.  
<http://dx.doi.org/10.1177/00048674211006192>
17. Amad A, Horn M, Fovet T. Cart before the horse: the need to establish rTMS efficacy before positioning it [commentary]. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(6):627-8.  
<http://dx.doi.org/10.1177/00048674211009609>
18. Amad A, Jardri R, Rousseau C, Laroche Y, Ioannidis JP, Naudet F. Excess significance bias in repetitive transcranial magnetic stimulation literature for neuropsychiatric disorders. *Psychother Psychosom* 2019;88(6):363-70.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000502805>
19. Amad A, Fovet T. rTMS for depression: the difficult transition from research to clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56(1):14-5.  
<http://dx.doi.org/10.1177/00048674211011242>
20. Malhi GS, Bell E, Outhred T, Singh AB, Hopwood M, Mulder R, *et al.* Is rTMS ready for primetime? *Can J Psychiatry* 2021;66(10):873-7.  
<http://dx.doi.org/10.1177/07067437211016238>

21. Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, Lanka SV, Lane S, Whittington R, *et al.* A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(5):326-41.  
<http://dx.doi.org/10.1111/acps.12276>
22. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, *et al.* Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44(3):151-63.  
<http://dx.doi.org/10.1503/jpn.180056>
23. Chantebel R, Chesneau A, Tavernier E, El-Hage W, Caille A. Completeness of descriptions of repetitive transcranial magnetic stimulation intervention. A systematic review of randomized controlled trials of rTMS in depression. *J ECT* 2019;35(1):7-13.  
<http://dx.doi.org/10.1097/yct.0000000000000546>
24. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Tricot R, *et al.* Coût de production hospitalier de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans le traitement de la dépression. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;63(4):268-74.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2015.04.015>
25. Hines JZ, Lurie P, Yu E, Wolfe S. Left to their own devices: breakdowns in United States medical device premarket review. *PLoS Med* 2010;7(7):e1000280.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000280>
26. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, *et al.* The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(1):7-117.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0004867420979353>
27. Malhi GS, Bell E, Murray G, Boyce P, Lyndon B, Bassett D, *et al.* The positioning of rTMS. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(2):125-8.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0004867421993541>
28. Fitzgerald PB, Gill S, Hussain S, Sarma S, Chamoli S, Weiss A, *et al.* The place of non-invasive brain stimulation in the RANZCP clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(4):349-54.  
<http://dx.doi.org/10.1177/00048674211004344>
29. Brunoni AR, Arns M, Baeken C, Blumberger D, Brunelin J, Carpenter LL, *et al.* Mixing apples and oranges in assessing outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation meta-analyses [letter]. *Psychother Psychosom* 2020;89(2):106-7.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000504653>
30. Amad A, Naudet F, Fovet T. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression: the non-inferiority extrapolation [letter]. *J Affect Disord* 2019;254:124-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.006>
31. French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology, FondaMental, Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, *et al.* Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental. *BMC Psychiatry* 2019;19:262.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
32. Bulteau S, Guirette C, Brunelin J, Poulet E, Trojak B, Richieri R, *et al.* Troubles de l'humeur : quand recourir à la stimulation magnétique transcrânienne ? *Presse Med* 2019;48(6):625-46.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2019.01.012>
33. Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie, FondaMental, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yrondi A, *et al.* Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la Fondation FondaMental. *L'Encéphale* 2017;43(4 Suppl):S1-S24.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0013-7006\(17\)30155-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0013-7006(17)30155-0)
34. Bourla A, Chaneac E, Poulet E, Haffen E, Ogorzelec L, Guinchard C, *et al.* Acceptability, attitudes and knowledge towards Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) among psychiatrists in France. *L'Encéphale* 2020;46(2):88-95.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2019.07.003>
35. Bosco-Lévy P, Grelaud A, Blin P, Astruc B, Falissard B, Llorca PM, *et al.* Treatment resistant depression incidence and prevalence using the French nationwide claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30(2):169-77.  
<http://dx.doi.org/10.1002/pds.5082>
36. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):17-25.
37. International Consortium for Health Outcomes Measurement, Obbarius A, van Maasackers L, Baer L, Clark DM, Crocker AG, *et al.* Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res* 2017;26(12):3211-25.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-017-1659-5>
38. Brunoni AR, Fregni F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20(2):e19-30.  
<http://dx.doi.org/10.1002/mpr.338>
39. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, di Lazzaro V, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474-528.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
40. Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparício LV, Gordon P, Klein I, *et al.* Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Braz J Psychiatry* 2019;41(1):70-81.  
<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0018>
41. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Leux C, *et al.* Traitement de la dépression par stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) : quelles pistes pour le remboursement d'une activité de pointe en psychiatrie ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(3):241-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.01.114>

42. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry* 2018;26(2):189-92. <http://dx.doi.org/10.1177/1039856217748249>

43. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>

44. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CH, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;364:l1079. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1079>

45. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes. A systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(2):143-52. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>

46. National Institute for Health and Care Excellence. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. Interventional procedures guidance. London: NICE; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542/resources/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression-pdf-1899871923433669>

47. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. Decision Support Document No. 107. Vienna: LBI-HTA; 2017. [http://eprints.aihta.at/1130/1/DSD\\_107.pdf](http://eprints.aihta.at/1130/1/DSD_107.pdf)

48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with depression: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines: an update. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal. Ottawa: CADTH; 2019. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1\\_142%20rTMS%20Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1_142%20rTMS%20Final.pdf)

49. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1196.3 – Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression – Resubmission. Public Summary Document. MSAC 77<sup>th</sup> meeting, 28-29 november 2019. Canberra: MSAC; 2019. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/4AB8D2435C6FDCE8CA2584A100816BBA/\\$File/1196.3%20-%20rTMS-Final%20PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/4AB8D2435C6FDCE8CA2584A100816BBA/$File/1196.3%20-%20rTMS-Final%20PSD.pdf)

50. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, *et al.* Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant major depression in US Veterans. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75(9):884-93. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1483>

51. Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive

transcranial magnetic stimulation: systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12(1):119-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.001>

52. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):561-75. <http://dx.doi.org/10.1177/0706743716660033>

53. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 2006;332(7549):1080. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1080>

54. Timimi S, Moncrieff J, Gøtzche P, Davies J, Kinderman P, Byng R, *et al.* Network meta-analysis of antidepressants [letter]. *Lancet* 2018;392(10152):1011-2. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31784-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31784-7)

55. Senn S. Statistical pitfalls of personalized medicine [commentary]. *Nature* 2018;563(7733):619-21. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-018-07535-2>

56. Kirsch I, Jakobsen JC. Network meta-analysis of antidepressants [commentary]. *Lancet* 2018;392(10152):1010. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31799-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31799-9)

57. Naudet F, Millet B, Michel Reymann J, Falissard B. The fallacy of thresholds used in defining response and remission in depression rating scales. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23(4):469-73. <http://dx.doi.org/10.1002/mpr.1393>

58. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, *et al.* The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014;7(6):855-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040>

59. Zhang XH, Wang LW, Wang JJ, Liu Q, Fan Y. Adjunctive treatment with transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry* 2011;23(1):17-23. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2011.01.005>

60. Li H, Cui L, Li J, Liu Y, Chen Y. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2021;287:115-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>

61. Taylor SF, Ho SS, Abagis T, Angstadt M, Maixner DF, Welsh RC, *et al.* Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *J Affect Disord* 2018;232:143-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.019>

62. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, *et al.* Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression. A randomized sham-controlled trial. *J ECT* 2017;33(3):190-7.

<http://dx.doi.org/10.1097/yct.0000000000000387>

63. Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, *et al.* Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41(4):E58-66.

<http://dx.doi.org/10.1503/jpn.150265>

64. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AV, Segrave RA, *et al.* A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* 2012;139(2):193-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>

65. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT, *et al.* A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(6):423-35.

<http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2011.579163>

66. Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST, Schrodtt GR, Holbert RC, Verdoliva S, *et al.* Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2021;46(2):462-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-00829-y>

67. Eshel N, Keller CJ, Wu W, Jiang J, Mills-Finnerty C, Huemer J, *et al.* Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2020;45(6):1018-25.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-0633-z>

68. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, *et al.* Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder. A sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(5):507-16.

<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>

69. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, *et al.* Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62(11):1208-16.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>

70. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, *et al.* A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59(2):187-94.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.003>

71. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, *et al.* GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):173-83.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>

72. Haute Autorité de Santé. Les comparaisons indirectes. Méthodes et validité. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite](https://www.has-sante.fr/jcms/c_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite)

73. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, *et al.* A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(5):1255-62.

<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.233>

74. Brunoni AR, Gattaz W, Chaimani A. Network meta-analysis in mental health research [letter]. *JAMA Psychiatry* 2017;74(8):851-2.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1170>

75. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, *et al.* A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007;164(1):73-81.

<http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2007.164.1.73>

76. Abdel Latif A, Nasreldin M, Abdel Kader A, Fathy H, Moussa S, Basheer M, *et al.* A randomized study comparing the short-term neurocognitive outcome of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with depression. *J Psychiatr Pract* 2020;26(1):23-36.

<http://dx.doi.org/10.1097/pra.0000000000000436>

77. Kolshus E, Jelovac A, McLoughlin DM. Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2017;47(3):518-30.

<http://dx.doi.org/10.1017/s0033291716002737>

78. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139(3):214-26.

<http://dx.doi.org/10.1111/acps.12994>

79. Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, Cochran M, Stultz DJ, *et al.* Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS. *J Affect Disord* 2022;296:79-88.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.040>

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

<http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2016.1255353>

81. Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD, Imperatori C, del Casale A, di Pietro S, *et al.* Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression. *Front Neurol* 2015;6:16.

<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2015.00016>

82. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, *et al.* Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to TMS be maintained off medications? A prospective, 12-month

- multisite randomized pilot study. *Brain Stimul* 2016;9(2):251-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.007>
83. Wang HN, Wang XX, Zhang RG, Wang Y, Cai M, Zhang YH, *et al.* Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2017;7(12):1292.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41398-017-0001-x>
84. Benadhira R, Thomas F, Bouaziz N, Braha S, Andrianisaina PS, Isaac C, *et al.* A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res* 2017;258:226-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.029>
85. 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* 2013;151(1):129-35.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.062>
86. Miron JP, Desbeaumes Jodoin V, Lespérance P, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021;11.  
<http://dx.doi.org/10.1177/20451253211042696>
87. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;Issue 12:CD010557.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>
88. Berlow YA, Zandvakili A, Philip NS. The clinical utility of imaging-defined biotypes of depression and transcranial magnetic stimulation: a decision curve analysis. *Brain Stimul* 2020;13(4):1069-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2020.04.016>
89. Miron JP, Voetterl H, Fox L, Hyde M, Mansouri F, Dees S, *et al.* Optimized repetitive transcranial magnetic stimulation techniques for the treatment of major depression: a proof of concept study. *Psychiatry Res* 2021;298:113790.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113790>
90. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée. Troubles dépressifs récurrents ou persistants chez l'adulte. Actualisation décembre 2012. Liste des actes et prestations. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_767572/fr/ald-n-23-troubles-depressifs-recurrents-ou-persistants-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_767572/fr/ald-n-23-troubles-depressifs-recurrents-ou-persistants-de-l-adulte)
91. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry* 2010;55(3):126-35.  
<http://dx.doi.org/10.1177/070674371005500303>
92. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.  
<http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
93. Wei Y, Zhu J, Pan S, Su H, Li H, Wang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017;29(6):328-42.  
<http://dx.doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217106>
94. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, Carvalho AF, Padberg F, Fregni F, *et al.* A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;81:105-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.016>
95. Malhi GS, Bell E. Is the response to rTMS largely the result of non-specific effects? *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(5):445-50.  
<http://dx.doi.org/10.1177/00048674211016043>
96. George M, Pridmore S. Positioning TMS [letter]. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56(1):98-9.  
<http://dx.doi.org/10.1177/00048674211011259>
97. Amad A, Jardri R, Rousseau C, Larochelle Y, Ioannidis JP, Naudet F. Reply to the letter to the editor "Mixing apples and oranges in assessing outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation meta-analyses" [letter]. *Psychother Psychosom* 2020;89(2):108.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000505133>
98. Bulteau S, Laurin A, Volteau C, Dert C, Lagalice L, Schirr-Bonnans S, *et al.* Cost-utility analysis of curative and maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial protocol. *Trials* 2020;21:312.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04255-9>
99. Razza LB, Afonso dos Santos L, Borrione L, Bellini H, Branco LC, Cretaz E, *et al.* Appraising the effectiveness of electrical and magnetic brain stimulation techniques in acute major depressive episodes: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Braz J Psychiatry* 2021;43(5):514-24.  
<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1169>
100. Homan S, Muscat W, Joanlanne A, Marousis N, Cecere G, Hofmann L, *et al.* Treatment effect variability in brain stimulation across psychiatric disorders: a meta-analysis of variance. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;124:54-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.033>
101. Williams LM, Coman JT, Stetz PC, Walker NC, Kozel FA, George MS, *et al.* Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with Pharmacoresistant depression. *BMC Psychiatry* 2021;21:35.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-020-03030-z>
102. Wexler A, Nagappan A, Kopyto D, Santarnecchi E, Pascual-Leone A. Off-label promotion of transcranial magnetic stimulation on provider websites [letter]. *Brain Stimul* 2021;14(3):723-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.013>
103. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical

evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. J Med Ethics 2011;37(3):137-43.

<http://dx.doi.org/10.1136/jme.2010.039966>

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

## Groupe de travail

Pr Arnaud Delval, neurophysiologiste au CHU de Lille

Dr Florian Stephan, Psychiatre au CHRU de Brest

M. Patrice Balestra, infirmier de psychiatrie au CH Henri Laborit de Poitiers Nom, profession, Lieu

Pr Bruno Auizerate, psychiatre au centre Charles Perrens du CHU Bordeaux

Dr Julien Smadja\*, Géro-psycho-gerontopsychiatre à la Clinique Rochebrune de Garches

\* Expert ayant exprimé son désaccord avec la version définitive du rapport après publication de celui-ci

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus. Elle tient à remercier également M. le Pr Michel Cucherat pour sa relecture et ses conseils méthodologiques concernant les méta-analyses produites dans le présent rapport.

La HAS tient à remercier *the Department of Veterans Affairs, Office of Research & Development, Cooperative Studies Program, led by Dr. Grant D. Huang, Ph.D* pour avoir fourni à l'agence des données non publiées importantes concernant l'étude multicentrique Yesavage *et al.*(50).



# Abréviations et acronymes

---

<b>AFPBN</b>	Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie
<b>ALD</b>	Allocation longue durée (prise en charge à 100%)
<b>BF-D</b>	Protocole de stimulation en basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CANMAT</b>	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
<b>CNAM</b>	Caisse nationale d'assurance maladie
<b>CNEDIPTS</b>	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
<b>CNPI</b>	Conseil national professionnel infirmier
<b>CNPIPA</b>	Conseil national professionnel infirmier de pratique avancée
<b>CNPP</b>	Conseil national professionnel de psychiatrie
<b>DPI</b>	Déclaration publique d'intérêt
<b>EunetHTA</b>	European network of Health Technology Assessment
<b>FDA</b>	U.S. Food and Drug Administration
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HDRS</b>	Hamilton Depression Rating Scale
<b>HF-G</b>	Protocole de stimulation en haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche
<b>HQO</b>	Health Technology Assessment - Health Quality Ontario
<b>Hz</b>	Herz (fréquence en)
<b>IC 95%</b>	Intervalle de confiance à 95 %
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>LBI</b>	Ludwig Boltzmann Institute
<b>MADRS</b>	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
<b>MSAC</b>	Medical Services Advisory Committee Health Technology Assessment
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	Nombre de patients à traiter
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>rTMS</b>	Stimulation magnétique transcrânienne répétée
<b>SD</b>	Standard Deviation (écart type)
<b>SMD</b>	Standardized mean difference (effet standardisé)
<b>TBS</b>	Protocole Théta burst
<b>UNAFAM</b>	Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

