

« Stimulation Magnétique Transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte »

Participants au travail de rédaction :

Pr. Bruno MILLET (CHU Pitié Salpêtrière, APHP, Paris)
Dr. Alexis BOURLA (CHU Saint-Antoine, APHP, Paris)
Dr. David SZEKELY (Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco)
Dr. Samuel BULTEAU (CHU de Nantes)
Dr. Redwan MAATOUG (CHU Pitié Salpêtrière, APHP, Paris)

Validation de l'avis :

Pr. Emmanuel HAFFEN (CHRU Saint Jacques, Besançon)
Pr. Nematollah JAAFARI (CH de Poitier)
Pr. Dominique JANUEL (EPS Ville-Evrard, Saint-Denis)
Dr. Marion PLAZE (GHU Sainte-Anne, Paris)
Pr. Emmanuel POULET (Hôpital Edouard Herriot, Lyon)
Pr. Raphaëlle RICHERI (Assistance Public – Hôpitaux de Marseille)
Pr. Anne SAUVAGET (CHU de Nantes)
Pr. Benoit TROJAK (CHU de Dijon)
Section STEP de l'AFPN
Conseil National Professionnel de Psychiatrie (CNPP)

Date de validation : 28/10/2021

Plan :

1. Descriptif de la présentation du pré-rapport

2. Remarques des membres de la section STEP de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) et du Conseil National Professionnel de Psychiatrie (CNPP)

a. Postulat de départ

b. Réponse à la Question n°1 (Q1) : déterminer si l'adjonction d'un protocole de la rTMS (HF-G) à la stratégie habituelle de prise en charge de la phase aiguë d'une dépression résistante est bénéfique pour les patients ;

c. Réponse à la 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) ;

d. Réponse à la Question n°3 (Q3) : déterminer si le maintien d'un protocole de rTMS (HF-G) d'entretien pour prévenir la rechute dépressive en phase de rémission des symptômes est bénéfique pour les patients.

e. Réflexions sur la lettre de cadrage

- La rTMS sur la dépression résistante
- La rTMS évolution des techniques

f. Remarques plus globales sur l'usage de la rTMS en France

- L'usage de la rTMS : la forte mobilisation des psychiatres
- Les rapports étrangers : qu'en déduire ?

3. Réponses aux questions de l'HAS

4. Conclusion

5. Références

1. Descriptif de la présentation du pré-rapport

Le pré-rapport mis à notre disposition est un document de 74 pages, comprenant:

- Une introduction
- 1. Le contexte de la demande (rationnel, acte à évaluer, délimitation du champ d'évaluation, objectifs de l'évaluation) ;
- 2. La méthode de travail. Il est à noter que les auteurs de ce pré-rapport ont décidé d'effectuer une méta-analyse selon les normes utilisées requises pour ce type de travail, en sélectionnant un nombre limité d'études, des critères explicites de sélection, les modalités de réalisation de ladite méta-analyse, la consultation des experts du groupe de travail (*composition qualitative, déclaration d'intérêts, recueil de la position argumentée des experts, consultation à distance des parties prenantes - non contenue dans le document mis à notre disposition -*) ;
- 3. Les résultats de l'évaluation avec la recherche principale puis des recherches complémentaires. Dans ces résultats, le pré-rapport ainsi rédigé répond à trois questions différentes :

Question n°1 (Q1) : déterminer si l'adjonction d'un protocole de la rTMS (HF-G) à la stratégie habituelle de prise en charge de la phase aiguë d'une dépression résistante est bénéfique pour les patients ;

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 d'un protocole de rTMS (HF-G) d'entretien pour prévenir la rechute dépressive en phase de rémission des symptômes est bénéfique pour les patients.

- 4. Un compte rendu synthétique de la position du groupe de travail est proposé, compte rendu validé par des experts externes au groupe de travail initial ;
- 5. Une synthèse de la consultation des parties prenantes (*non mis à notre disposition*) ;
- 6. Une discussion des éléments factuels et contextuels (*non mis à notre disposition*) .

La table des annexes comprend:

- Annexe 1 : la stratégie et la période de recherche documentaire ;
- Annexe 2 : le résumé tabulé au format PICOTS (Population; Intervention à évaluer; Comparateur; Critères d'évaluation; Temps d'observation; Schéma d'étude) des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 1 ;
- Annexe 3 : le résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 2 ;
- Annexe 4 : le résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 3 ;
- Annexe 5 : les motifs d'exclusion des références bibliographiques pour la question 1, question 2 , question 3.

Les références bibliographiques ayant servi à ce travail sont ensuite fournies. *Les participants à ce travail ne sont pas mentionnés dans le rapport qui nous a été transmis. Les abréviations et acronymes ne nous ont pas non plus été transmis. Il y a donc beaucoup d'éléments non fournis qui sont pourtant importants.*

2. Remarques des membres de la section STEP de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) et du Conseil National Professionnel de Psychiatrie (CNPP)

a. Postulat de départ

L'Introduction du pré-rapport mentionne que l'origine de la demande provient de la CNAM qui a demandé « d'évaluer le bien fondé d'une inscription à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) de l'acte thérapeutique de stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans la prise en charge de la dépression de l'adulte en vue de son remboursement par l'Assurance Maladie ». Il est à remarquer que selon l'introduction du pré-rapport, le demandeur initial ne souligne pas que la demande doit porter sur la « dépression résistante ».

Le pré-rapport provisoire dans son ensemble apparaît clair, les données sont organisées de manière appropriée, et si les critères d'inclusion / exclusion des études sont discutables, ils sont exposés de manière transparente.

Les tournures de phrases en revanche, les choix sémantiques et la présentation des résultats semblent clairement relever d'une interprétation des rapporteurs.

A titre d'exemple, Chapitre 1.1.2.2 p. 7 « *Ainsi, [dans] l'enquête nationale de Bourla et al [...], le niveau d'acceptabilité de la rTMS auprès des praticiens français (qui sont les prescripteurs potentiels de l'acte) ne semblait pas bénéficier d'un consensus général au niveau national (16). Plus précisément, le niveau d'acceptabilité de la rTMS était « faible à modérée » pour 54 % des 476 psychiatres ayant répondu à l'enquête ».*

Pourtant la lecture des conclusions de cette enquête montre que l'acceptabilité est importante pour la majorité des psychiatres, avec une haute acceptabilité pour 47%, moyenne pour 40% et faible pour 12%, et une conclusion des auteurs qui va à l'encontre de celle des rapporteurs puisqu'ils concluent que l'acceptabilité est **modérée à élevée pour 87% des psychiatres et que seuls 12% y sont réticents**. De la même façon, le rapport précise que "*près de 51% [des psychiatres interrogés] pensaient que l'effet de la rTMS restait principalement « placebo »*" alors que l'étude dit précisément que "*They are 90% to estimate that the rTMS produces its effect via a cerebral neuromodulation, but they are also 50.79% to think that the placebo effect also plays an important part in the effectiveness of this technique »*"; ainsi 90% des psychiatres estiment que la rTMS produit des effets cérébraux par neuromodulation et 51% pensent néanmoins que l'effet placebo joue un rôle important dans l'efficacité. Dire que les psychiatres pensent majoritairement que l'effet de la rTMS est "principalement" placebo est au mieux une incompréhension de l'étude, au pire un contresens. . De plus, se baser sur l'enquête nationale de Bourla et al, évaluant le niveau d'acceptabilité de la rTMS, pour introduire un argument sur son efficacité réelle ou non, semble en deçà d'un niveau d'avis d'experts. L'enquête peut très bien montrer des croyances qui n'ont rien à voir avec la réalité de l'efficacité de la rTMS.

D'autres exemples de ce type émaillent le rapport. Ainsi dire, page 14, que la réponse (définie par une réduction de 50% des symptômes sur l'échelle HDRS) présente "une faible pertinence sur le plan clinique" paraît au minimum réducteur voire totalement inadéquat puisqu'une amélioration de moitié en contexte de dépression représente un gain majeur du point de vue cliniques en termes de fonctionnement, de qualité de vie, et de risque suicidaire. Si dans les symptômes qui disparaissent figurent les idées suicidaires ou des symptômes ayant un important retentissement clinique, cette réduction est très significative. Imaginer que le critère de « réponse » n'est pas pertinent est étonnant, et semble totalement décorrélé / déconnecté de la pratique clinique ou une réduction de 50% est cliniquement importante. Cela fausse la conclusion ultérieure du document de travail.

D'ailleurs, nous rappelons que ce critère de réponse (baisse de 50% du score de dépression) est retenu comme critère principal de jugement des méta-analyses Cochrane comparant l'efficacité des antidépresseurs et référencées dans les recommandations HAS 2017. La présentation des taux de réponse et de rémission, page 22, peut encore prêter à confusion car il est possible de tourner la phrase dans l'autre sens et dire que l'hypothèse la plus favorable retrouve jusqu'à 30% de rémission et 53% de réponse, **soit une amélioration chez 83% des patients**, ce qui est important.

b. Réponse à la Question n°1 (Q1) : déterminer si l'adjonction d'un protocole de la rTMS (HF-G) à la stratégie habituelle de prise en charge de la phase aiguë d'une dépression résistante est bénéfique pour les patients ;

S'il a été souligné par un des experts sollicité au sein de la section « STEP » spécialisé dans la réalisation des méta-analyses, la qualité du travail réalisé, une première remarque de forme réside dans la difficulté à évaluer une analyse qui n'a pas été soumise à une « peer review ». Ceci est d'autant plus important que cette méta-analyse semble s'inscrire en contradiction avec celles réalisées précédemment sur le même sujet. Il serait intéressant de savoir si les auteurs de cette méta-analyse ont déclaré leur travail sur le registre « Prospero » car nous ne l'avons pas retrouvé sur le document mis à disposition, ni sur la base Prospero.

La méta-analyse effectuée dans le rapport ne précise pas si la HAS a eu accès aux données brutes (données individuelles agrégées) des études ou si elle a uniquement extrait les données des articles ("méta-analyse sur résumé"). S'il ne s'agit pas des données brutes, alors la solidité statistique pourrait être remise en cause car les méta-analyses sur résumé ne doivent pas avoir de critères d'inclusion trop restrictifs et se doivent au contraire d'être le plus exhaustif possible dans la recherche et la sélection des études afin de ne pas aboutir à un résultat global biaisé. En l'espèce il semble que le résultat de la Q1 soit issu d'une méta-analyse de résumé avec des critères d'inclusion d'article habituellement utilisés pour des méta-analyses sur données brutes (très restrictifs) comme précisé par un des experts. Par ailleurs, l'étude Zhang 2011 a été incluse dans la méta-analyse, cependant, de façon incompréhensible, car il est

précisé que la la méthode de ciblage n'est pas indiquée par les auteurs de l'étude alors qu'il s'agit **d'une donnée essentielle à l'interprétation des résultats**.

Il nous semble qu'il aurait été plus pertinent de la part des enquêteurs de produire les résultats des méta-analyses existantes sur le sujet plutôt que de créer ex-nihilo une méta analyse avec des critères d'inclusion si restrictifs qu'ils excluent de facto de nombreuses études positives. De plus, malgré leur volonté d'homogénéiser, il persiste une forte hétérogénéité entre les études conservées (I^2 86%).

Il aurait été intéressant aussi de mentionner des méta-analyses récentes, comme celle publiée dans Journal of Affective Disorders en mars 2021 (*Li H et al. 2021, PMID 33780827*), qui retrouve une efficacité relative versus placebo avec un des RR allant de 2.18 à 3.08 en fonction des protocoles, autrement dit 2 à 3 fois plus efficace que le placebo. Il faut aussi noter que les choix restrictifs de sélection des articles ont de facto éliminé tout un pan de la littérature sur le sujet. En effet, une méta-analyse de 2017 (*Wei Y et al. 2017, PMID 29719344*) rappelle que la littérature en langue non anglaise est abondante. Ainsi cette méta-analyse qui intègre d'autres études (29 RCT inclus, 10 en anglais, 19 dans d'autres langues) retrouve un SMD (Standardized Mean Difference) à 0.81 en faveur de la rTMS versus placebo (pour rappel un $SMD > 0.8$ signifie qu'il existe une importante différence).

Trois autres méta-analyses ont retenu notre attention:

- Méta-analyse de *Brunoni AR et al. 2017 (PMID 28030740)* publiée dans le JAMA psychiatry en 2017 (comportant 81 essais randomisés et 4233 patients atteints de dépression résistante) nettement en faveur de la rTMS;
- Méta-analyse de *Mutz J et al. 2019 (PMID 30917990)* publiée dans le BMJ (113 essais et 6750 patients) en faveur de la supériorité de la rTMS par rapport au placebo;
- Méta-analyse de *Sehatzadeh S et al. 2019 (PMID 30720259)* retrouve une différence de 3.36 (95% CI, 1.85 to 4.88) pour la rTMS unilatérale et 2.67 (95% CI, 0.83 to 4.51) pour la rTMS bilatérale (avec des taux de réponse et de rémission au moins doublement supérieurs au placebo).

Des données de vie réelle sur un registre de plus de 5000 patients est en faveur d'un effet au moins aussi favorable de la rTMS en termes de réponse et de rémission que ceux connus pour d'autres types d'interventions (*Sackeim HA et al. 2020 PMID 32799106*).

Il est mentionné dans la littérature un NNT de 6 à 10 ce qui n'est pas si différent d'autres thérapeutiques déjà reconnues ou validées (à titre d'exemple, le NNT des tricycliques est entre 8 et 9, et celui des ISRS entre 6 et 7, *Arroll B et al. 2009, 2016 PMID 19588448, 29530157*).

Il est aussi important de noter que plusieurs études incluses utilisent des procédures placebo jugées aujourd'hui obsolètes (soit car il s'agissait d'un placebo "actif" soit car reconnaissable et donc empêchant le double aveugle), cf. explications infra.

Enfin, un des critères les plus robustes de l'efficacité de la rTMS semble être celui du nombre de séances réalisés (aux Etats Unis les assurances remboursent 36 séances de rTMS source : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0469.html). Sur le plan clinique, il eût été **plus pertinent de ne sélectionner que les études ayant réalisé au moins 25 séances de traitement**, au lieu de 15, puisqu'il est démontré depuis 2009 que 6 semaines de traitement permettent d'obtenir les résultats les plus significatifs (résultats issus des RCT et des études open label *Demitrack MA et al. 2009 PMID 19629020*).

Conclusion Q1

<i>En définitive, il semblerait indiqué de pouvoir réexaminer la littérature à la lumière de ces réflexions, notamment en utilisant comme critère principal la réponse (et non la réduction de l'HDRS qui est trop controversée), et en modifiant les critères d'inclusion (pour n'inclure que les études concordantes avec les dernières données de la sciences et de la pratique clinique c'est à dire les études avec un nombre de séance au moins égal à 25), et les critères d'exclusion (afin d'exclure les études pour lesquels le ciblage n'était pas précisé, ex : Zhang 2011, et les études pour lesquelles la procédure factice / placebo / sham n'était pas réalisée correctement, cf. page xx sur les procédures placebo obsolète).</i>

c. Réponse à la 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)

Seules 2 études ont été analysées par les experts rédacteurs du pré rapport pour répondre à cette question, en raison de leur qualité méthodologique (procédure de randomisation, déviations de l'intervention allouée, données manquantes, mesure de critère d'évaluation, sélection du résultat rapporté). Parmi les deux seules études retenues, l'étude d'*Eranti et al. 2007* est considérée dans le pré rapport comme "à faible risque de biais".

Dans cette étude, si le critère principal d'évaluation souligne une différence significative en faveur des ECT, **un critère secondaire d'évaluation à 6 mois est également considéré et ne montre pas de différence significative entre les deux bras** ("however, at 6 months the HAM-D scores did not differ between groups"), comme cela est illustré sur le schéma ci-dessous présenté par les auteurs de l'article.

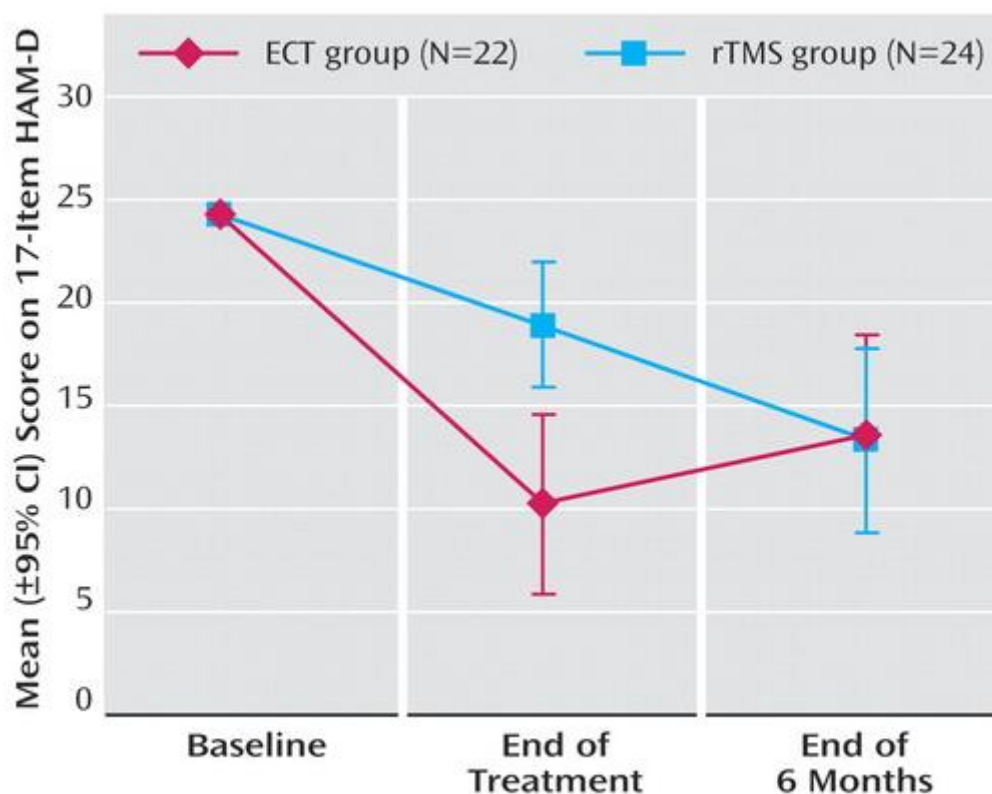


Figure 2. Change in Scores on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) of Severely Depressed Patients Treated With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) or Electroconvulsive Therapy (ECT)

Il est d'abord important de noter que réduire le traitement de la dépression uniquement à la "phase aiguë" semble un postulat critiquable car l'on sait que la dépression est un processus dynamique et évolutif, et que l'objectif d'un clinicien n'est pas d'obtenir uniquement une sortie de la phase aiguë, mais bien **une pérennisation de l'effet, avec un maintien à distance d'une qualité de vie correcte pour le patient**. En effet il n'apparaîtrait pas adapté de proposer une technique contraignante et souvent difficilement tolérée (comme les ECT) si l'effet à distance n'était pas intéressant. **Ainsi ce n'est pas sur la phase aiguë que doit se porter la comparaison entre ECT et rTMS mais plutôt sur l'efficacité à 6 mois de chacune de ces techniques**, car ce n'est que sur ce type de critère que l'on peut réellement juger d'un intérêt pour le patient, et plus globalement pour la société.

Il apparaît ainsi très clairement dans cette étude, que **l'efficacité à 6 mois entre rTMS et ECT était strictement identique**. Si l'on considère sur le plan méthodologique que les critères secondaires doivent être aussi pris en compte dans l'analyse des données (surtout lorsqu'ils ont une pertinence clinique aussi forte) il apparaît peu compréhensible que les experts n'aient pas intégré ce résultat dans leur analyse.

Quant à la seconde étude incluse, celle d'Abdel Latif et al. 2020, on peut noter qu'elle n'a pas été réalisée pour comparer l'efficacité de la rTMS vs ECT, mais bien pour évaluer des différences d'effets indésirables entre les deux techniques, raison pour laquelle le risque de biais de cette étude a été estimé à "Élevé" par les auteurs du rapport. La conclusion de cette étude est la suivante : **"rTMS was well tolerated with less negative impact on cognitive functioning than ECT."** Il s'agit donc d'un résultat clair en faveur d'une meilleure tolérance de la rTMS, ce que les auteurs du rapport concèdent par ailleurs.

Il est important aussi de noter que les auteurs du rapport affirment eux même qu'en définitive il n'est pas possible de conclure sur la Q2 en raison des imprécisions majeures.

Par ailleurs il est important de noter qu'une méta-analyse de janvier 2021 portant sur 11 RCT comparant rTMS et ECT (*Malik M et al. 2021*) retrouve une réduction moyenne supérieure de 0.2 points de l'HDRS pour les ECT comparativement à la rTMS. A noter qu'ils n'ont pas inclus dans leur méta-analyse l'étude Abdel Latif et al. 2020 car la réduction de l'HDRS devait être le critère principal d'évaluation ("This meta-analysis included only RCTs which used HDRS as the primary outcome measure").

Par ailleurs, nous souhaitons souligner que dans l'ensemble, il apparaît difficile de comparer ces deux techniques / dispositifs médicaux très distincts que sont la rTMS et l'ECT en raison:

- D'indications thérapeutiques à des stades de la maladie dépressive très différents (état mélancolique avec risque vital, suicidaire ou somatique, et dépressions très résistantes, en jeu pour l'ECT ; EDM inaugural ou récurrent chez des sujets actifs et le plus souvent d'intensité modéré à légèrement sévère, en tout cas non résistants ou très peu résistants, pour la rTMS);
- D'un plateau technique différent pour leur réalisation (anesthésie générale à réaliser sur un plateau technique dédié, approuvé par l'ARS, en service de soins intensifs en présence d'un anesthésiste, d'un psychiatre et d'au moins deux infirmiers pour l'ECT ; simple présence d'un infirmier et d'un médecin pour la réalisation de la rTMS);
- D'un rapport efficacité/ tolérance très différent (provocation d'une crise épileptique généralisée sous anesthésie générale conduisant à une efficacité certaine accompagnée d'effets secondaires majeurs pour l'ECT; stimulation d'une zone précise, le CPFDL gauche, conduisant à une excellente tolérance le plus fréquemment pour la rTMS);

Enfin, la rTMS apparaît représenter un outil d'avenir plus rationnel à utiliser car son mécanisme d'action sur le plan scientifique est de nature à pouvoir être élucidé plus facilement en raison de la focalisation de son champ d'action sur une aire neuroanatomique déterminée lorsque l'ECT se traduit par une crise comitiale généralisée dont le mécanisme d'action sur l'efficacité dépressive est probablement multifactoriel.

Conclusion Q2
<i>En définitive, il apparaît que la question au terme de cette méta-analyse reste en suspend mais qu'il existe dans les études incluses par les auteurs des arguments forts en faveur de la rTMS, notamment l'efficacité comparable sur l'analyse à M6 avec des scores HDRS comparables dans les groupes ECT et rTMS si l'on prend en compte la trajectoire globale du patient. Les deux techniques correspondent à l'indication de l'épisode dépressif mais à des stades évolutifs et de sévérité différents de la maladie.</i>

d. Réponse à la Question n°3 (Q3) : déterminer si le maintien d'un protocole de rTMS (HF-G) d'entretien pour prévenir la rechute dépressive en phase de rémission des symptômes est bénéfique pour les patients.

Comme mentionné par les auteurs du rapport, la littérature scientifique sur ce sujet est particulièrement éparse et hétérogène. Il apparaît ainsi malaisé de conclure sur ce sujet. La pratique clinique et les consensus d'experts, ainsi qu'un certain nombre d'études positives (même si hétérogènes) sont cependant en faveur d'une amélioration substantielle de l'état des patients qui bénéficient d'une maintenance avec une réponse ou une rémission prolongée.

La méta-analyse de *Senova S et al. 2019 (PMID 30344109)* a inclus 18 études, 732 patients suivis à 3 mois, 695 patients à 6 mois, 247 patients à 12 mois. Elle confirme après que la maintenance prédit de façon statistiquement significative le maintien de la réponse à 3 mois ($p = 0.03$, effect size: 0.91, 95% CI = 0.088–1.74, Z-value: 2.17), et 6 mois ($p = 0.02$, effect size: 0.95, 95% CI = 0.12–1.79, Z-value: 2.24).

A 6 mois le taux de réponse maintenu était plus élevé de 58,7 % pour les 417 ayant de la maintenance dans 10 études que pour les 278 patients des 8 études sans maintenance. On note 60 % de répondeurs à M6 ; 45 % à M9 ; 34 % à M12 avec la rTMS de maintenance (perte de 20 % de réponse tous les 3 mois) versus 40 % de réponse maintenue à M6 ; 27 % à M9 et 18 % à M12 sans rTMS de maintenance (perte de 30 % des réponses tous les 3 mois).

Ces chiffres sont concordants avec ceux publiés par *Richieri et al. 2013 (PMID 23790811)*, à la 20ème semaine de suivi longitudinal et ceux du PHRC national rTMS/venlafaxine (*Haesebaert F et al. 2018 PMID 27807990*) avec 40 % du maintien de la réponse à 12 mois avec la maintenance systématique versus des taux de réponse maintenu à 12 mois autour de 20 % pour les traitements psychotropes. Plus que le problème de la maintenance, ce qui va être important est l'obtention de la rémission qui doit conduire le clinicien à envisager d'augmenter le nombre de séances de rTMS si cela s'avère nécessaire (le nombre de rTMS apparaît de nouveau comme le paramètre le plus important pour obtenir la rémission ; aux USA 36 séances sont ainsi proposées, avec une cure de 30 séances et 6 séances de consolidation).

Conclusion Q3
<i>En définitive, des études supplémentaires doivent être menées sur le sujet bien qu'il existe un consensus d'expert sur l'intérêt de la maintenance.</i>

e. Réflexions sur la lettre de cadrage

- La rTMS dans la dépression résistante

Nous sommes surpris que l'étude se soit portée sur la dépression résistante. En effet, cela exclut de fait des études pivotales comme celle de *O'Reardon JP et al. 2007 (PMID 17573044)* ayant montré clairement l'efficacité de la rTMS contre placebo (sous réserve de l'analyse post-hoc mentionnée par *Amad et al. 2019 PMID 30639040*). Ainsi, nous souhaitons souligner que la tendance à la significativité observée dans la méta-analyse réalisée par la HAS (sur le taux de réponders qui est observé sur les diagrammes présentés par le pré-rapport), représente selon nous un argument supplémentaire en faveur de la rTMS comme alternative à un traitement médicamenteux dans le traitement de la dépression non résistante. Comme exposé dans un article récent publié dans le British Journal of Psychiatry (*Kiebs M et al. 2019 PMID 31014413*), le fait de retenir dans les méta-analyses les études incluant des populations avec un fort niveau de résistance est susceptible de biaiser les représentations de l'efficacité de la rTMS dans les formes moins résistantes de dépression. Le positionnement préférentiel de la rTMS se situerait, de ce point de vue en amont de l'échec de 3 antidépresseurs. Ainsi, la lettre de cadrage n'a peut-être pas suffisamment tenu compte de la demande initiale de la CNAM qui sollicitait un avis de la HAS sur le traitement de la dépression pharmacorésistante mais aussi sur la dépression non résistante comme potentielle alternative à un traitement antidépresseur.

- La rTMS évolution des techniques

Nous comprenons le choix de l'évaluation d'une technique (Haute Fréquence) sur une cible neuro-anatomique donnée (CPFDL Gauche). Celle-ci a déjà prouvé son efficacité dans le traitement de l'Épisode Dépressif Caractérisé, pas forcément dans la dépression résistante telle que la définit la présente évaluation. Nous nous interrogeons donc sur la procédure que la HAS va adopter par rapport aux autres techniques actuellement utilisées telles que la stimulation à basse fréquence sur le CPFDL Droit (*Brunelin J et al. 2014 PMID 25192980* qui a montré une efficacité similaire à un IRSNA dans un RCT multicentrique) ou bien l'usage de la technique du Theta Burst intermittent sur le CPFDL gauche ou bilatéral, de la rTMS bilatérale séquentielle, ou bien encore l'usage de la Deep TMS sur le CPFDL Gauche voire sur le Cortex Prefrontal médial et cingulaire. La HAS envisage-t-elle le même type d'évaluation pour ces techniques, chacune étant considérée individuellement ?

N.B. : nous souhaitons souligner l'existence de protocoles prometteurs (par exemple, l'étude *Cole EJ et al. 2020* a retrouvé un taux de rémission supérieur à 70%, l'étude *Li CT et al. 2014* a retrouvé des taux de réponse supérieurs à 60%, etc.) qui sont de nature à améliorer l'efficacité de la technique aujourd'hui évaluée. Ainsi, si un acte CCAM (Haute Fréquence sur le CPFDL gauche) devait être adopté il serait intéressant de pouvoir lui associer une possibilité d'évolution prenant en compte l'évolution de la science. La question de s'inspirer de ce qui existe pour l'ECT se pose (la détermination du protocole, charge, nombre de séances, indications, est défini par les recommandations ANAES et charge ensuite au clinicien d'adapter les paramètres en fonction des données les plus récentes de la science) avec un appel d'ailleurs à réactualiser les recommandations HAS sur les ECT en France.

f. Remarques plus globales sur l'usage de la rTMS en France

- L'usage de la rTMS : la forte mobilisation des psychiatres

L'usage de la rTMS semble s'être aujourd'hui installé en France. Ainsi, plus de 200 centres auraient à disposition au moins un dispositif médical de rTMS et l'utiliseraient régulièrement à raison de plusieurs dizaines de séances par semaine. Cet usage s'effectue en pratique clinique hospitalière universitaire, plus récemment en pratique clinique publique non universitaire et largement en hospitalisation et en pratique ambulatoire privée. Ce large engouement illustre l'intérêt des psychiatres et des patients (qui ont une forte demande) pour des pratiques thérapeutiques alternatives aux traitements médicamenteux d'une part et aux champs de la psychothérapie d'autre part.

La rTMS représente de plus une innovation technologique dont les progrès devraient contribuer à faire progresser l'efficacité du soin à proprement parler. Sans opposer traitement médicamenteux, psychothérapie et neuromodulation, il apparaît que la conjonction synergique et séquencée d'approches multimodales soit au bénéfice du patient, et que la préférence de celui-ci dans le cadre d'une décision médicale partagée soit à prendre en compte.

Pour ces raisons, et afin de mieux réguler canaliser l'usage peut-être parfois quelquefois excessif ou inapproprié de cette pratique, l'existence de recommandations par les sociétés savantes ainsi que la reconnaissance en tant qu'acte médical nous semble être de nature à favoriser les bonnes pratiques concernant cette technique.

- Les rapports étrangers : qu'en déduire ?

La présente évaluation de l'HAS vient contredire un pan important de la littérature scientifique internationale, constitué à la fois des méta-analyses préexistantes positives, des recommandations émises par les sociétés savantes, et des recommandations des autorités sanitaires de la plupart des pays. Un résumé des recommandations internationales sur le sujet est proposé dans le tableau ci-après.

A noter, que les recommandations HAS 2017 sur les bonnes pratiques du traitement des états dépressifs, citent abondamment ces mêmes recommandations internationales sur l'efficacité des antidépresseurs (NICE, CANMAT, APA etc.).

Pays, Année	Organisme	Recommandation
Allemagne 2015	DGPPN	Le <i>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde</i> recommande dans la directive S3 du programme des Directives Nationales de Soins qu'« une stimulation magnétique transcrânienne répétitive à haute fréquence (rTMS) sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (DLPFC) peut être utilisé chez les patients qui n'ont pas répondu principalement à la pharmacothérapie antidépressive ». https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf
Angleterre, 2015	NICE	Le <i>National Institute for health and Clinical Excellence</i> conclut que « les preuves sur la stimulation magnétique transcrânienne répétitive pour la dépression ne montrent aucun problème de sécurité majeur. Les preuves de son efficacité à court terme sont adéquates, bien que la réponse clinique soit variable. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive pour la dépression peut être utilisée ». Dans son chapitre sur l'efficacité de la procédure, ils rappellent les éléments suivants : 1. Une revue systématique de 40 essais contrôlés randomisés incluant 1592 patients souffrant de dépression (type non spécifié) traités par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS, n=751) ou stimulation fictive (n=632) retrouve un effet

		significatif en faveur de la rTMS (valeur g de Hedges de 0,55, $p < 0,001$). 2. Une revue systématique de 63 études incluant 3 236 patients traités par rTMS (n = 2330), stimulation fictive (n = 806) ou thérapie par ECT (n = 100), montre pour les patients souffrant de tout type de dépression que le pourcentage moyen de réduction des scores HDRS était de 37% dans le groupe rTMS et de 22% dans le groupe de stimulation fictive ($p < 0,05$). Pour les patients souffrant de dépression résistante au traitement, le pourcentage moyen de réduction des scores HDRS était de 48% dans le groupe rTMS et de 23% dans le groupe de stimulation fictive ($p < 0,05$). Lorsque la rTMS a été comparée à l'ECT chez des patients souffrant de tout type de dépression, le pourcentage moyen de réduction des scores HDRS était de 34% dans le groupe rTMS et de 46% dans le groupe ECT ($p < 0,05$). 3. Une revue systématique de 10 essais contrôlés randomisés incluant 634 patients atteints de dépression résistante au traitement traités par une rTMS bilatérale, rTMS unilatérale ou stimulation fictive, montre que la réponse (définies comme une amélioration de plus de 50% de l'HDRS) chez les patients traités par rTMS bilatérale ou stimulation fictive a révélé un risque relatif de 3,29 en faveur de la rTMS bilatérale (intervalle de confiance à 95 % [IC] 1,69 à 6,38, $p = 0,0004$) [...] https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542/chapter/4-Efficacy
Australie, 2018	RANZCP	Le <i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i> rapporte que la rTMS est « une procédure thérapeutique bien tolérée et sûre pour le traitement des troubles psychiatriques en particulier des épisodes dépressifs. Il existe une bonne base de preuves pour l'efficacité de la rTMS dans le trouble dépressif majeur. Les personnes atteintes de dépression résistante au traitement qui répondent au traitement par la rTMS (environ 50 % des patients) bénéficient d'une amélioration de leur trouble » https://www.ranzcp.org/news-policy/policy-and-advocacy/position-statements/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation

Canada, 2016	CANMAT	Le <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i> conclut son rapport par « Il existe de plus en plus de preuves de l'efficacité, de la tolérance et de l'innocuité des traitements de neurostimulation. La rTMS est désormais une recommandation de première intention pour les patients atteints de trouble dépressif en échec d'au moins un antidépresseur » <i>Milev RV et al. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. Can J Psychiatry. 2016 Sep;61(9):561-75. doi: 10.1177/0706743716660033. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486154; PMCID: PMC4994792.</i>
USA, 2018	APA, FDA	La <i>American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments</i> conclut son rapport par « De multiples essais contrôlés randomisés et la littérature publiée soutiennent l'innocuité et l'efficacité du traitement antidépresseur par rTMS ». La <i>Federal Drug Administration</i> a validé l'utilisation de la rTMS en 2008 pour la dépression résistante à une ligne de traitement. <i>McClintock SM et al. National Network of Depression Centers rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. J Clin Psychiatry. 2018 Jan/Feb;79(1):16cs10905. doi: 10.4088/JCP.16cs10905. PMID: 28541649; PMCID: PMC5846193.</i> https://www.fda.gov/media/81495/download

Ainsi l'évaluation réalisée s'inscrit en faux par rapport aux études menées par les sociétés savantes et autorités sanitaires de nos voisins européens, de l'Australie et des USA. Il est important de noter que certains de ces pays proposent déjà une prise en charge de la rTMS par leur système de solidarité.

Ainsi, plusieurs états américains intègrent la rTMS dans Medicare / Medicaid (USA, <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdId=34998&ver=28>) en permettant le remboursement si 4 critères cumulatifs sont réunis :

Has a confirmed diagnosis of severe major depressive disorder (MDD) single or recurrent episode
AND One or more of the following: - Resistance to treatment* with psychopharmacologic agents as evidenced by a lack of a clinically significant response to at least a single trial of psychopharmacologic agents in the current depressive episode; or - Inability to tolerate psychopharmacologic agents** as evidenced by two trials of psychopharmacologic agents from two different agent classes; or - History of response to rTMS in a previous depressive episode (see "Retreatment[s]" below for previous response criteria); or - A history of response to ECT in a previous or current episode or an inability to tolerate ECT, or is a candidate for, but has declined ECT and rTMS is considered a less invasive treatment option.
AND A trial of an evidence-based psychotherapy known to be effective in the treatment of MDD of an adequate frequency and duration without significant improvement in depressive symptoms as documented by standardized rating scales that reliably measure depressive symptoms;
AND The order for treatment (or retreatment) is written by a psychiatrist (MD or DO), who has examined the patient and reviewed the record. The treatment shall be given under direct supervision of a qualified physician* (physician present in the area and immediately available, but does not necessarily personally provide the treatment).

En Australie, la rTMS a été ajouté au Medicare en 2021, et le gouvernement Australien a annoncé avoir débloqué \$288.5 million pour financer cette activité dans le dernier budget fédéral (<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/05/prioritising-mental-health-supporting-access-to-new-therapy-for-major-depressive-disorder.pdf>)

En définitive, il apparaît étonnant que seule la France retrouve des résultats négatifs et s'interroge à ce point sur la nécessité de financer cet acte thérapeutique. Les autres pays s'appuient aussi sur des analyses économiques qui tendent à montrer que la rTMS est nettement plus efficiente et "cost-effective" que la pharmacothérapie pour le traitement de la dépression. Par exemple, une étude de *Nguyen KH et al. 2015 (PMID 26297087)* suggère que les antidépresseurs et la rTMS sont tous deux efficaces mais que la rTMS serait plus performante d'un point de vue médico-économique. De même l'étude de *Voigt J et al. 2017 (PMID 29073256)* est régulièrement citée, et nous en rappelons ici la conclusion :

Lifetime direct treatment costs, and QALYs identified rTMS as the dominant therapy compared to antidepressant medications (i.e., lower costs with better outcomes) in all age ranges, with costs/improved QALYs ranging from \$2,952/0.32 (older patients) to \$11,140/0.43 (younger patients). One-way sensitivity analysis demonstrated that the model was most sensitive to the input variables of cost per rTMS session, monthly prescription drug cost, and the number of rTMS sessions per year.

Conclusion : rTMS was identified as the dominant therapy compared to antidepressant medication trials over the life of the patient across the lifespan of adults with MDD, given current costs of treatment. These models support the use of rTMS after a single failed antidepressant medication trial versus further attempts at medication treatment in adults with MDD.

Une étude médico-économique canadienne récente (*Fitzgibbon KP et al. 2020 PMID 31801363*) suggère la rentabilité de la rTMS utilisée précocément dans la dépression résistante avec une année gagnée en parfaite santé avec des coûts de 46 094 \$ inférieurs à l'ECT. Le scénario qui révélait le gain de QALY le plus élevé (1,19) et les plus grandes économies de coûts (46 614 \$) était celui où les non-répondeurs à la rTMS changeaient pour l'ECT.

Il est parfaitement logique dans une optique de stratégie de soin graduée (stepped care approach) de commencer par un traitement certes moins efficace mais mieux toléré, facilement délivré en ambulatoire sans accompagnement de soignant, sans anesthésie ou effets indésirables cognitifs, et de poursuivre avec un traitement plus coûteux, et invasif si nécessaire. Ces avantages devraient susciter le soutien de la communauté et des pouvoirs publics vu la prévalence et le retentissement des états dépressifs.

De nombreux spécialistes s'accordent aujourd'hui pour proposer le traitement médicamenteux puis au début de la résistance la rTMS puis l'ECT (*Goldbloom DS et al. 2019 PMID: 31818129*). Par ailleurs on sait quelles disparités d'accès à l'ECT il y a dans notre pays (du fait notamment de l'absence d'anesthésistes disponibles) et le niveau de stigmatisation qui persiste autour de cette technique pourtant indispensable. Il s'agirait en réalité non pas de comparer ou opposer ces techniques mais de les développer toutes deux pour des niveaux différents d'évolution des troubles (staging), l'ECT étant indispensable en cas de risque vital, de résistance ou de chronicité plus importante. D'autre part, de récentes études suggèrent une bonne complémentarité de l'ECT et de la rTMS sur un même plateau technique pour une même équipe, avec l'exemple de l'augmentation des taux de réponses à l'ECT grâce à la technique de priming par rTMS (*Rothärmel M et al. 2021 PMID: 34579796 ; Sauvaget et al. 2018 PMID: 29944606*).

Le manque d'accessibilité à la technique constitue un frein essentiel à son acceptabilité par les praticiens puisque son utilisation régulière permet rapidement d'en percevoir le bénéfice réel pour les patients »

3. Réponses aux questions de l'HAS

Question 1. Auriez-vous des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui vous a été adressé ?

Le rapport provisoire est clair, les données sont organisées de manière appropriée, et si les critères d'inclusion / exclusion des études sont discutables, ils sont exposés de manière transparente.

En revanche, les tournures de phrases, les choix sémantiques et la présentation des résultats semblent clairement relever d'une interprétation des rapporteurs. A titre d'exemple, page 7, « *Ainsi, [dans] l'enquête nationale de Bourla et al [...], le niveau d'acceptabilité de la rTMS auprès des praticiens français (qui sont les prescripteurs potentiels de l'acte) ne semblait pas bénéficier d'un consensus général au niveau national (16). Plus précisément, le niveau d'acceptabilité de la rTMS était « faible à modérée » pour 54 % des 476 psychiatres ayant répondu à l'enquête* ».

Pourtant la lecture des conclusions de cette enquête montre que l'acceptabilité est importante pour la majorité des psychiatres (haute acceptabilité pour 47%, moyenne pour 40% et faible pour 12%) avec une conclusion des auteurs qui va à l'encontre de celle des rapporteurs puisqu'ils concluent que l'acceptabilité est modérée à élevée pour 87% des psychiatres et que seul 12% y sont réticents. De la même façon, cette étude retrouve que « *They are 90% to estimate that the rTMS produces its effect via a cerebral neuromodulation, but they are also 50.79% to think that the placebo effect also plays an important part in the effectiveness of this technique* ». Ainsi, 90% des psychiatres qui estiment que la rTMS produit des effets cérébraux par neuromodulation et 51% qui pensent néanmoins que l'effet placebo joue un rôle important dans l'efficacité, devient dans le rapport « *près de 51 % pensaient que l'effet de la rTMS restait principalement « placebo »* ». Ceci nous paraît représenter au mieux une incompréhension de l'étude (et de l'effet placebo au passage), au pire un contresens.

D'autres exemples de ce type émaillent le rapport. Ainsi dire, page 14, que la réponse (définie par une réduction de 50% des symptômes sur l'échelle HDRS) n'est pas pertinente cliniquement, paraît au minimum réducteur, voire inadéquat. Si dans les symptômes qui disparaissent figurent les idées suicidaires ou des symptômes avec un important retentissement clinique, cette réduction est totalement significative. Imaginer que le critère de « réponse » n'est pas pertinent est étonnant, et semble totalement décorrélé de la pratique clinique ou une réduction de 50% est cliniquement importante. Cela fausse la conclusion ultérieure du document de travail. La présentation des taux de réponse et de rémission, page 22, peut encore prêter à confusion car il est possible de tourner la phrase dans l'autre sens et dire que l'hypothèse la plus favorable retrouve jusqu'à 30% de rémission et 53% de réponse, soit une amélioration chez 83% des patients, ce qui est important.

Sur la méta-analyse réalisée, nous rappelons les remarques effectuées dans l'avis global : S'il a été souligné la qualité du travail réalisé par un des experts sollicité au sein de la section « STEP », spécialisé plus spécifiquement dans la réalisation des méta-analyses, une première

remarque de forme réside dans la difficulté à évaluer une analyse qui n'a pas été soumise à une « peer review ». Ceci est d'autant plus important que cette méta-analyse semble s'inscrire en contradiction avec celles réalisées sur le même sujet. Les auteurs de cette méta-analyse ont-ils déclaré leur travail sur le registre « Prospero » ? Nous ne l'avons pas retrouvé sur le document mis à disposition, ni sur la base Prospero.

La méta-analyse effectuée dans le rapport ne précise pas si la HAS a eu accès aux données brutes (données individuelles agrégées) des études ou si elle a uniquement extrait les données des articles ("meta-analyse sur résumé"). S'il ne s'agit pas des données brutes, alors la solidité statistique apparaît remise en cause. En effet les meta-analyses sur résumé ne doivent pas avoir de critères d'inclusion trop restrictifs et se doivent au contraire d'être le plus exhaustif possible dans la recherche et la sélection des études afin de ne pas aboutir à un résultat global biaisé. En l'espèce il semble que le résultat de la Q1 soit issu d'une meta-analyse de résumé avec des critères d'inclusion d'article habituellement utilisés pour des meta-analyses sur données brutes (très restrictifs) comme précisé par un des experts.

Il aurait été plus intéressant de la part des enquêteurs de produire les résultats des meta-analyses existantes sur le sujet plutôt que de créer ex-nihilo une méta analyse avec des critères d'inclusion si restrictifs qu'ils excluent de facto la plupart des études positives. De plus, malgré leur volonté d'homogénéiser, il persiste une forte hétérogénéité entre les études conservées (I^2 86%).

Question 2. Existe-t-il des publications pertinentes et qui satisfont les critères de sélection préalablement établis dans le rapport ?

Les publications proposées dans le pré-rapport nous semblent pertinentes mais semblent seulement en partie satisfaire aux critères de sélection préalablement établis dans le rapport.

Les appels au jugement ou les choix de départ lors de la réalisation d'une méta-analyse peuvent affecter les résultats. Il nous semble qu'il aurait été plus intéressant de la part des enquêteurs de produire les résultats des méta-analyses existantes sur le sujet plutôt que de créer ex-nihilo une méta-analyse, non soumise à un journal à comité de lecture internationale, avec des critères d'inclusion si restrictifs qu'ils excluent de facto la plupart des études positives. Ainsi l'une des dernières méta-analyses en date sur la rTMS, publiée dans Journal of Affective Disorders en mars 2021 (Li H et al. 2021, PMID 33780827), retrouve une efficacité relative versus placebo avec un des RR allant de 2.18 à 3.08 en fonction des protocoles, autrement dit 2 à 3 fois plus efficace que le placebo. Il faut aussi noter que les choix restrictifs de sélection des articles ont de facto éliminé tout un pan de la littérature sur le sujet. En effet, une méta-analyse de 2017 (Wei Y et al. 2017, PMID 29719344) rappelle que la littérature en langue non anglaise est abondante. Ainsi cette méta-analyse qui intègre d'autres études (29 RCT inclus, 10 en anglais, 19 dans d'autres langues) retrouve un SMD à 0.81 en faveur de la rTMS versus placebo (pour rappel un SMD > 0.8 signifie qu'il existe une importante différence).

Les critères de sélection préalablement établis apparaissent étonnamment sélectifs comme le souligne l'un des experts sollicité par la HAS à plusieurs reprises.

Si l'on suit ce choix très sélectif des experts nous rappelons enfin qu'un des critères les plus robustes de l'efficacité de la rTMS étant celui du nombre de séances réalisés il eût été alors plus pertinent de ne sélectionner que les études ayant réalisé plus de 25 séances de traitement au lieu de 15. Ces études ne doivent pas être si nombreuses et peut-être montreraient-elles l'efficacité de la rTMS / procédure factice.

Par ailleurs, il semble nécessaire d'apporter un certain nombre de précisions de nature à éclairer la question du "Placebo" (Sham / procédure factice) dans les études qui concernent la rTMS. Historiquement, les premières études cherchant à étudier l'efficacité antidépressive de la rTMS n'utilisaient pas des bobines placebo à proprement parler. Elles utilisaient une bobine active, mais avec un placement différent (par exemple en changeant l'orientation de 45 ou 90 degrés par rapport au plan tangentiel utilisé dans la stimulation "active" ; ou, pour la bobine "papillon" en appliquant uniquement une "aile" au lieu des deux ; ou encore, comme dans l'étude Lèo et al. 1999, en relevant de 45 degrés le manche de la bobine). Ces procédures placebo ont été vivement critiquées, plusieurs chercheurs ayant démontré qu'elles ne permettaient pas de faire des études en aveugle car les sensations produites par ces modifications de placement / orientation étaient différentes, ce qui rendait reconnaissable le type de procédure utilisée. Plus grave encore, certaines procédures décrites comme placebo étaient en réalité "actives" comme l'a montré le recueil de potentiels évoqué distaux (Lèo, Taylor et al., 2000 ; Lisanby, Gutman et al., 2001).

Ainsi il existe un consensus d'experts assez net pour affirmer qu'un certain nombre d'études dites "contre placebo" n'utilisaient pas une procédure correcte (puisque le placebo était potentiellement actif, ce qui réduit obligatoirement l'écart entre lui et le traitement actif ; ou reconnaissable). Ces anciennes procédures placebo sont aujourd'hui considérées comme des **procédures obsolètes**. Pour cette raison, de réelles bobines placebo ont été développées par les fournisseurs de rTMS. Ces nouvelles "bobines placebo" produisent des sensations identiques aux bobines actives, et se placent exactement de la même façon. Elles ne sont donc pas reconnaissables, ni par le patient, ni par l'investigateur, mais surtout, elles sont blindées, ce qui réduit la diffusion du champ magnétique, le rendant suffisant pour entraîner la même sensation qu'une bobine active mais sans pouvoir déclencher de potentiel évoqué.

Ce rappel sur l'évolution des bobines placebo est rendu nécessaire par l'inclusion dans la méta-analyse réalisée par la HAS de 6 études utilisant des procédures placebo obsolètes. Seules deux études (sur 8) ont des procédures factices approuvées. Cette donnée semble capitale pour interpréter les résultats, notamment comprendre le peu de différence que certaines études retrouvent entre procédure placebo et procédure active (ce qui est logique puisqu'il a été démontré que les procédures placebo obsolètes sont en réalité partiellement actives...).

Nous souhaitons enfin mentionner que le terme de "procédure factice" n'est peut-être pas totalement approprié car cette procédure comprend un environnement qui est de nature à

augmenter l'effet placebo et donc rendre plus difficile l'existence d'une différence significative entre les deux bras comparés (à fortiori si l'on inclut des études avec procédure placebo obsolète). D'autre part, compte tenu du niveau élevé de l'effet placebo pour la rTMS (*Razza LB et al. 2017 PMID: 29111404*) une différence entre bras actifs et bras placebo statistiquement significative de 2.2 points sur la MADRS n'est peut-être pas négligeable.

Par ailleurs, si une modification de 3.5 points est considérée comme importante (*Ont Health Technol Assess Ser. 2016 PMID 27099642*), une différence de 1.6 à 1.9 points est, elle, considérée comme cliniquement pertinente (*Duru G, Fantino B. 2008 PMID 18377706*)

Une récente méta-analyse (*Sehatzadeh S et al. 2019 PMID 30720259*) retrouve une différence de 3.36 (95% confidence interval [CI], 1.85 to 4.88) pour la rTMS unilatérale et 2.67 (95% CI, 0.83 to 4.51) pour la rTMS bilatérale (avec des taux de réponse et de rémission au moins doublement supérieurs au placebo).

Question 3. Au regard des alternatives thérapeutiques déjà disponibles et des caractéristiques de la population ciblée (taille & conséquences de la pathologie), votre organisation peut-elle définir et argumenter le degré de priorité qu'elle accorde à la prise en charge financière de la rTMS en France dans la dépression résistante ? Merci de renseigner l'impact organisationnel positif attendu sur la vie du patient (hors données cliniques) et sur le système de soins apporté spécifiquement par ce traitement par rapport aux alternatives disponibles.

Le degré de priorité accordé par le Conseil National Professionnel de Psychiatrie (CNPP) à la prise en charge financière de la rTMS en France dans la dépression et dans la dépression résistante doit être considéré comme majeur ou primordial.

Nous rappelons qu'en matière de traitement de l'épisode dépressif caractérisé, aucune stratégie thérapeutique n'est disponible entre l'approche médicamenteuse et celle des ECT qui constitue un traitement des dépressions d'intensité les plus sévères, nettement moins bien toléré. La rTMS représente un traitement intermédiaire : son efficacité ne fait plus de doute, son utilisation est sûre et bien tolérée. Même si la taille d'effet du traitement était modérée (versus très élevée pour l'ECT), le praticien se doit de raisonner pour chaque patient en termes de ratio bénéfice/risque. Ce ratio est favorable pour la rTMS chez des patients présentant un niveau modéré de résistance (échec de 1 à 3 traitements ou une durée de dépression inférieure à 2 ans). Il faut également tenir compte du facteur de l'observance thérapeutique dans le raisonnement (> 90% d'observance des séances de rTMS versus 40% à 50% pour les traitements psychotropes). Le NNT pour le rTMS se situe autour de 1/9 ce qui n'est pas si éloigné du NNT pour les psychotropes (voir avis général plus haut). Il est d'ailleurs à noter que de plus en plus de patients sont **réticents à prendre des traitements psychotropes** et que la rTMS peut être une **alternative acceptable permettant d'éviter une aggravation de la maladie en diminuant la durée d'épisode non traité**. Un traitement efficace est un traitement qui est pris par le patient. De plus, le choix et la préférence du patient envers une thérapeutique plutôt qu'une autre (dans les indications qui le concernent) sont à prendre en considération et garantissent un plus grand succès d'adhésion au traitement.

Certaines études font enfin état de l'utilité de la rTMS, en raison de sa très bonne tolérance : 1) en cas de **risque d'interactions médicamenteuses** chez des patients présentant un terrain fragile, notamment chez les personnes âgées souvent polymédiquées (Kaster et al. Neuropsychopharmacology 2018), ; 2) **sur des terrains comorbides et vulnérables** chez les patients atteints d'**insuffisance rénale ou hépatique** ou ayant des **contre-indications aux antidépresseurs**. Enfin il est à noter que de plus en plus de patients sont réticents à prendre des traitements psychotropes et que la rTMS peut être une alternative acceptable permettant d'éviter une aggravation de la maladie en diminuant la durée d'épisode non traité.

Cette technique innovante ne bouscule pas l'organisation des soins et peut s'inscrire dans le plan de soins habituel. Elle présente deux avantages majeurs :

- elle peut s'inscrire de manière harmonieuse au sein du parcours de soins du patient déprimé, par exemple en s'associant à une thérapie cognitive ou comportementale voire de type psychodynamique, ou bien en proposant la poursuite des traitements antidépresseurs ou au contraire en s'y substituant ;

- elle peut favoriser la prévention de la survenue d'un état psychiatrique plus grave, chronique et complexe, ou de la problématique aiguë des arrêts de travail associés. La dépression résistante touche aussi plus souvent les femmes, plus souvent après 50 ans. La rTMS n'est pas une proposition accessoire dans ce contexte. Elle constitue un outil supplémentaire dans une optique de traitement multimodal (par exemple amélioration des symptômes à la phase aiguë en combinaison avec un traitement permettant un réinvestissement des activités et une psychothérapie de nature à maintenir l'effet thérapeutique).

La reconnaissance de la rTMS comme acte médical à proprement parler, si elle devait être acceptée en France, ne représenterait qu'une première étape que plusieurs pays ont déjà franchi depuis plusieurs années. Enfin les techniques de rTMS ne cessent de se perfectionner soit avec des outils comme la neuronavigation que le rapport aborde, ou bien dans les paramètres utilisés (exemple de la technique de Theta-burst intermittente avec séances courtes et plus nombreuses avec un ciblage individualisé permettant d'espérer des taux de rémission de 90%, *Cole EJ et al. 2020 PMID: 32252538*), ou bien encore avec des outils permettant au champ électromagnétique d'agir plus en profondeur sur le circuit impliqué dans la dépression (exemple de la « deepTMS »). Par ailleurs, les techniques de rTMS ont obtenu des autorisations de la part de la FDA dans des indications hors dépression (troubles obsessionnels compulsifs) et sont en passe de l'obtenir pour certaines dépendances.

Question 4. Du point de vue de votre organisation, quel serait le niveau d'acceptabilité pouvant être attendu sur le terrain de la part des acteurs concernés par l'accès à la rTMS dans la dépression résistante ?

- ***Des psychiatres français dans leur ensemble « prescripteurs potentiels mais non spécialistes de rTMS » en raison de la faiblesse du consensus intra-spécialité apparent sur cette pratique (cf. Enquête française Bourla 2020 ; guidelines RANZCP 2020) ;***
- ***des patients soumis à une cure quotidienne de plusieurs semaines ou des séances d'entretien sur plusieurs mois en relation avec certaines contraintes organisationnelles préalablement identifiées par la HAS (transport quotidien en ambulatoire, impact socio-professionnel, prolongement du traitement initial par des séances rTMS de sevrage et d'entretien, réintroduction d'une cure supplémentaire en cas de rechute...).***

Comme souligné dans notre avis général, on ne peut pas réellement évoquer une « faiblesse du consensus ». Globalement une méconnaissance importante de la technique est constatée, et cette méconnaissance semble corrélée au niveau d'acceptabilité. Nous émettons l'hypothèse, comme les auteurs de l'enquête *Bourla et al*, qu'une amélioration des connaissances permettrait une augmentation de cette acceptabilité, qui est déjà élevée pour près d'un psychiatre sur deux. Pour enrichir cette enquête, il nous semble important de remonter l'expérience de terrain : 1) de spécialistes pratiquant la rTMS, et auxquels de nombreux confrères, non spécialistes de la rTMS, demandent des avis sur une indication de rTMS pour leurs patients ; 2) de la section STEP de l'AFPN, qui propose des formations solides sur la rTMS depuis de nombreuses années (les inscriptions sont toujours remplies, avec une liste d'attente conséquente).

Notamment la connaissance et l'application des facteurs reconnus de meilleure réponse à la rTMS devrait être largement diffusée : absence de symptômes psychotique, degré de sévérité modéré (idéalement MADRS entre 20 et 30/60), durée d'épisode de moins de 2 ans (idéalement moins d'un an d'évolution ce qui correspond à l'échec de 1 à 2 lignes de traitement), niveau de récurrence peu élevé, absence de trouble de personnalité expliquant mieux les symptômes, réponse antérieure à la rTMS, traitement pharmacologique concomitant adapté (absence d'anticonvulsivant et arrêt/diminution des benzodiazépines), un nombre suffisant de pulse par séance (ex > 1000 pour le HF-G) et une intensité de stimulation correcte (ex : > 110% du seuil moteur pour la HF-G).

Concernant les patients, les difficultés d'accès logistique peuvent être un frein au déploiement de la technique et c'est la raison pour laquelle il semble nécessaire de permettre de développement de plateaux de rTMS dans des zones facilement accessibles vu la nécessité de venir tous les jours. 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.

Les autres contraintes décrites (impact socio-professionnel, allongement des séances, etc.) sont à mettre en balance avec le retentissement fonctionnel du trouble pour lequel la

technique est envisagée. Il semble assez clair qu'un épisode dépressif résistant à 2 lignes de traitement a un impact socio-professionnel important et nécessite un traitement spécialisé, parfois sur une longue durée. Concernant le risque d'entretien ou de cure supplémentaire en cas de rechute, c'est le cas pour toutes les techniques thérapeutiques et il ne nous semble pas que cela soit de nature à diminuer l'acceptabilité de la technique par les patients à partir du moment où la balance bénéfice risque leur est clairement explicitée. De nombreux patients, satisfaits du résultat thérapeutique, viennent une fois tous les 15 jours sur des durées prolongées, aussi facilement que s'ils allaient chez le kinésithérapeute pour des douleurs par exemple. Une autre tendance de la littérature scientifique internationale est la réalisation de cures avec 2 séances/j au lieu de 1/j avec une efficacité et une tolérance comparable (*Modirrousta M et al. 2018 PMID 29398915, Schulze L et al. 2018 PMID 29153439*) et un possible impact médico-économique important (durée de cure réduite à 3 semaines et transports divisé par deux).

Concernant l'intérêt de la maintenance, la méta-analyse de *Senova S et al. 2019 (PMID 30344109)*, concernant la rTMS de maintenance, a inclus 18 études, 732 patients suivis à 3 mois, 695 patients à 6 mois, 247 patients à 12 mois. Elle confirme que la maintenance est un bon prédicteur d'un maintien de la réponse à 3 mois ($p = 0.03$, effect size: 0.91, 95% CI = 0.088–1.74, Z-value: 2.17), 6 mois ($p = 0.02$, effect size: 0.95, 95% CI = 0.12–1.79, Z-value: 2.24). A 6 mois le taux de réponse maintenu était plus élevé de 58,7 % pour les 417 ayant de la maintenance dans 10 études que pour les 278 patients des 8 études sans maintenance. On note 60 % de répondeurs à M6 ; 45 % à M9 ; 34 % à M12 avec la rTMS de maintenance (perte de 20 % de réponse tous les 3 mois) versus 40 % de réponse maintenue à M6 ; 27 % à M9 et 18 % à M12 sans rTMS de maintenance (perte de 30 % des réponses tous les 3 mois). Ces chiffres sont concordants avec ceux publiés par *Richieri et al. 2013 (PMID 23790811)*, à la 20ème semaine de suivi longitudinal et ceux du PHRC rTMS/venlafaxine (*Haesebaert F et al. 2018 PMID 27807990*) avec 40 % du maintien de la réponse à 12 mois avec la maintenance systématique versus des taux de réponse maintenu à 12 mois autour de 20 % pour les traitements psychotropes.

Chez certains patient qui rechutent dans l'année suivant une première cure de rTMS, il peut être raisonnable de réaliser une deuxième cure considérant que l'effet d'une cure isolée peut s'étendre sur plusieurs mois (3 à 12 mois) et qu'un patient ayant répondu à un protocole répondra à nouveau à ce même protocole dans 80 % des cas.

L'accès pour un même patient ayant répondu à la rTMS au plateau technique sur la vie entière rend l'investissement dans la machine (qui permet de délivrer des cures sur de nombreuses années) à terme intéressant économiquement.

Question 5. La HAS a identifié un risque potentiel de mésusage lié à la neurostimulation non invasive en général (nombreuses variantes d'indications, nombreuses variantes de protocoles, nombreuses variantes de matériels). Du point de vue de votre organisation, quel pourrait être le degré d'adhésion et de respect sur le terrain des préconisations issues du travail de la HAS concernant :

- ***les indications en psychiatrie si elles se limitaient exclusivement à la dépression résistante ?***
- ***le risque d'extension d'usage de la rTMS vers d'autres spécialités dont les indications ne sont pas encore évaluées par la HAS (douleur chronique et autres en neurophysiologie, etc...);***
- ***l'utilisation restreinte de la rTMS aux protocoles de stimulation qui ont été évalués (HF-G exclusivement) ?***
- ***le cadre restreint du nombre de séances habituellement préconisé pour une cure (15-30 séances) ?***
- ***le recours à des séances d'entretien 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 (cf. Étude PRME-ACOUSTIM en cours) ?***

Il apparaît inapproprié d'employer le terme de « mésusage » pour se référer à l'utilisation de protocoles utilisés dans d'autres pays et soutenue par une littérature scientifique abondante. De même, les variations de matériel ne peuvent à priori pas entraîner de mésusage.

Plus précisément :

- Il n'apparaît pas approprié, au vu de la littérature scientifique existant sur le sujet et au vu de la pratique clinique quotidienne des centres de rTMS de limiter les indications à la dépression résistante. La FDA autorise la rTMS pour les TOC. Les niveaux de preuve pour le syndrome de stress post-traumatique, les addictions, les symptômes hallucinatoires de la schizophrénie sont importants et des indications de remboursement pourraient s'avérer justifiés et nécessaires dans les années à venir.
- La encore le terme « risque » reflète une connotation péjorative qui laisse transparaître clairement les présupposés de pensée des rédacteurs des questions. L'utilisation de cette technique pour la douleur, ou dans le champ neurologique (post-AVC) traduit l'évolution de la science sur cette question avec des RCT de bonne qualité et des méta-analyses de plus en plus nombreuses sur ces sujets (Lefaucheur JP et al. 2020 PMID 31901449, Zhang J et al. 2021 PMID 33706572, He Y et al. 2020 PMID 31361620, O'Brien AT et al. 2018 PMID 29744999, Tung YC et al. 2019 PMID 30864462). Des échanges réguliers ont lieu entre nos sociétés savantes de psychiatrie et de la douleur (SFETD). Les collègues appliquant la rTMS dans l'indication de la douleur soulignent son intérêt thérapeutique, mais aussi son acceptabilité, tant par les thérapeutes que les patients.

- L'utilisation restreinte uniquement à la HF-G apparaît dès aujourd'hui insuffisante en clinique car certaines études montrent clairement que des patients non répondeurs au HF-G s'avèrent répondeurs au BF-D, ou au Thêta Burst intermittent (iTBS) voire aux protocoles bilatéraux qui seraient selon certains auteurs plus efficaces, notamment chez le sujet âgé (*Trevizol AP et al., 2020 PMID 30854751*).

De nombreuses études ont pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs de réponse ou non, et de réponse à un protocole en particulier. On pense maintenant que l'absence d'amélioration au-delà de 20% après 10 séances peut prédire la non-réponse à la HF-G (*Feffer K et al., 2018 PMID 29107623*) ou la BF-D (*Mondino M et al. 2020 PMID: 33065360*) permettant ainsi d'envisager un changement de côté précoce pour optimiser la réponse (*Cristancho P et al. 2018 PMID 29877963*). Certaines nouvelles techniques (MeRT) proposent de personnaliser le protocole en fonction de paramètres EEG (*Taghva A et al. 2015 PMID 26839865; Noda Y et al. 2021 PMID 33498917*) et ECG (*Iseger TA et al. 2017 PMID 28545770, Zwienenberg L et al. 2021 PMID 34298198*) pour améliorer encore plus l'efficacité.

Une restriction à ce seul protocole, 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.

- Concernant le nombre de séances, aux USA la plupart des cures sont de 36 séances (30 séances sur 6 semaines + 6 séances de "tapering" sur 3 semaines), il apparaît donc nécessaire d'encadrer le nombre de séances pour la cure à 30 et envisager un nombre de séances de consolidation / entretien pour les patients qui le nécessitent. Il semble éthiquement pertinent de faire des séances d'entretien pour les patients qui rechutent à l'arrêt ou bien d'espacer les séances au vu de la gravité de la pathologie dépressive. Depuis 15 ans l'expérience des CHU est que des schémas de maintenance de 2 à 3 ans par exemple sont parfaitement bien tolérés **et ont pu permettre à des sujets de reprendre une activité après de longs arrêts de travail.**

Pour améliorer le respect sur le terrain des bons usages de la technique (risque n'excédant pas à priori, au contraire, ceux des psychotropes et du risque de iatrogénie) il convient de mettre l'accent sur la formation et les recommandations d'experts permettant d'envisager des accréditations.

Question 6. Au regard de l'importance de la population cible concernée par l'indication, votre organisation considère-t-elle qu'en France les capacités techniques à faire (nombre de centres, locaux disponibles, installation d'équipements lourds et coûteux), les compétences humaines (psychiatres, infirmiers et internes à trouver et à former) ainsi que les contraintes organisationnelles (durée des séances, nombres de séances) sont compatibles avec une plus large diffusion de cet acte en cas d'augmentation de la demande de soins ? Cette pratique complexe nécessite-t-elle un environnement organisationnel particulier ? (centres référents, équipe multidisciplinaire...)

Il apparaît clair qu'en cas d'augmentation de la demande de soin, les capacités actuelles ne permettront pas de répondre à la demande. Cette problématique est la même dans les autres champs de la psychiatrie (les délais de rendez-vous sur certains CMP adultes sont de 6 mois, et la plupart des psychiatres libéraux ne prennent plus de nouveaux patients, etc.). Le développement de centres ambulatoires semble nécessaire. Concernant l'installation / coût des équipements, il est possible de se référer à ce qui se fait dans les autres spécialités médicales (où la moindre machine coûte le prix d'une rTMS). Rappelons que la dépression est l'affection médicale constituant une des toutes premières causes de handicap en France et dans le monde. En pratique des centres 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). Nous pourrions dire la même chose de l'accès à la psychothérapie, 3ème pilier du trépied des soins de la dépression (médicaments, neurostimulation, psychothérapie),

- Il est à noter que l'optimisation des paramètres (ex : 3 min de Theta Burst intermittent versus plus de 30 min de stimulation à 10 Hz) va rationaliser les coûts de façon substantielle. Ainsi, le coût moyen d'une cure de Theta-Burst serait de USD\$1,108 (SD 166) contre \$1,844 (SD 304) pour la rTMS à 10Hz avec une économie nette de \$735 (95% CI 688 to 783).

- Des nouveaux appareils moins coûteux, plus légers, nécessitant moins de refroidissement sont élaborés par exemple pour la stimulation à 1Hz (*Miron JP et al. 2021 PMID 33581379*)

- Les protocoles du futur s'étaleront vraisemblablement sur une semaine seulement (6 à 10 séances par jour) limitant ainsi considérablement la durée du traitement, les arrêts de travail et les transports (*Miron JP et al. 2021 PMID 33581379; Cole EJ et al. 2020 PMID: 32252538*).

Une même machine permet en général de proposer une pluralité de protocoles et de s'adapter à l'évolution de l'optimisation des paramètres.

Question 7. Votre organisation a-t-elle des préconisations à faire sur la qualification initiale ainsi que la formation spécifique requise des psychiatres mais aussi des opérateurs qu'ils sont amenés à superviser en pratiquant la rTMS ?

Concernant la formation spécifique : plusieurs modalités de formation peuvent se combiner, pour les internes le passage dans un centre pratiquant la rTMS lors d'un stage d'internat de 6 mois semble compatible avec une formation de qualité, sous réserve qu'ils pratiquent suffisamment la technique durant les 6 mois et que le service offre une formation théorique sur le sujet. Pour les praticiens déjà thésés qui n'auraient pas la possibilité d'effectuer de tels stages, une formation DPC telle que celle proposée par la section STEP de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et neuropsychopharmacologie (AFPBN) ou alternative permettrait de bénéficier d'une formation théorique solide, à laquelle il serait néanmoins important d'adjoindre une formation pratique (avec un nombre d'heure minimal)

dans un centre public ou privé pratiquant de manière régulière la rTMS.

Concernant les opérateurs, une qualification de professionnel de santé (IDE) est souhaitable , mais l'expérience outre-atlantique laisse envisager qu'il ne s'agit pas obligatoirement d'un élément indispensable. Des qualités techniques (mapping, aide à la réalisation du PEM, etc.) et relationnelles sont nécessaires mais s'il s'agit d'une activité professionnelle à titre principale, une formation théorique et pratique semblable à celle des psychiatres semble adaptée (la partie prescription des protocoles en moins).

Question 8. Du point de vue de votre organisation, existerait-il une perte d'équité et de renoncement aux soins dans cette population vulnérable et hétérogène en situation de dépression résistante et récidivante :

- du fait de l'absence de prise en charge financière pérenne de la rTMS ?

- considérant la facilité d'accès actuel des patients à l'offre de soins de rTMS sur le territoire national ? (homogénéité de répartition de l'offre, distance du trajet quotidien ?)

Merci d'argumenter vos réponses des éléments factuels dont vous auriez connaissance.

Le Conseil National Professionnel de Psychiatrie (CNPP) considère qu'en l'absence de reconnaissance de l'acte de la rTMS et de sa prise en charge financière, cet outil thérapeutique restera une activité limitée aux patients ayant les capacités financières suffisantes pour payer un reste à charge important, ou sera réservée aux patients des CHU avec des listes d'attente de plusieurs mois entraînant de facto un renoncement aux soins.

Il existe ainsi, aujourd'hui une perte d'équité et de renoncement aux soins dans cette population vulnérable et hétérogène en situation de dépression résistante et récidivante qui ne peut pas bénéficier d'un outil comme la rTMS.

De facto, nous constatons que de nombreux patients se sentant en situation d'impasse ou d'échec reviennent au soin à l'occasion d'une demande de traitement par rTMS. En effet, les patients s'informent de plus en plus, et sont souvent à l'origine de la demande (connaissance des pratiques internationales, expérience d'échec ou d'effets indésirables des médicaments, recherche d'un traitement ambulatoire non-invasif). Il est important toutefois qu'à cette occasion l'équipe délivrant la rTMS soit en mesure d'avoir une lecture globale des besoins du patient pour proposer un parcours de soin cohérent au-delà de la seule réalisation de la cure.

L'offre actuelle de soins en rTMS apparaît aujourd'hui nettement insuffisante pour couvrir la demande sur le territoire national.

4. Conclusion

Le rapport étudié présente des qualités méthodologiques indéniables. Cependant il semblerait indiqué de pouvoir réexaminer la littérature à la lumière des réflexions émises par les experts du sujet, notamment :

- Concernant le critère principal, la réponse (réduction de 50% des symptômes sur une échelle validée, en règle générale l'HDRS) semble être le plus indiqué, puisqu'elle est retenu comme critère principal de jugement des méta-analyses Cochrane comparant l'efficacité des antidépresseurs et référencées dans les recommandations HAS 2017.
- Concernant les études incluses, il serait adapté qu'elles reflètent les données actuelles de la science puisqu'il est acquis depuis plusieurs années qu'il est nécessaire de faire au moins 4 semaines de traitement (20 séances) et que de plus en plus d'études et experts préconisent de faire 30 séances.
- Il semblerait important d'exclure les études pour lesquelles le ciblage n'était pas précisé (Zhang 2011) ainsi que les 6 études qui utilisaient des procédures placebo jugées aujourd'hui obsolètes (car placebo actif ou reconnaissable).

Sur la question de la comparaison entre ECT et rTMS, même s'il apparaît que la question au terme de cette méta-analyse reste en suspend, il existe dans les études incluses par les auteurs des arguments forts en faveur de la rTMS, notamment une efficacité comparable sur l'analyse à M6 avec des scores HDRS comparables dans les groupes ECT et rTMS si l'on prend en compte la trajectoire globale du patient.

Par ailleurs, nous soulignons l'abondance de la littérature positive (cf. dernières méta-analyses), ainsi que la convergence des sociétés savantes et des recommandations internationales (DGPPN, NICE, CANMAT, RANZCP, APA, FDA), avec un consensus des psychiatres sur le sujet puisqu'il existe une acceptabilité modérée à haute pour 87% d'entre eux (seuls 12% sont réticent à la techniques). Il existe aussi plusieurs études médico-économiques qui sont très nettement en faveur de la rTMS.

Étant attendu qu'il est clairement démontré que la dépression, et la dépression résistante sont des pathologies graves, à fort impact, tant sur le plan personnel (qui est grevé d'une forte morbi-mortalité) que sur le plan sociétal (avec un coût majeur), et que les stratégies actuelles de traitement (pharmacologique, psychothérapeutiques et ECT) ne sont pas suffisantes pour un certain nombre de patient (soit trop contraignantes, soit mal toléré, soit parfois inefficaces), il apparaît important de pouvoir proposer une stratégie alternative mieux tolérée que l'ECT et au moins aussi efficace que la pharmacologie.

Nous soulignons ainsi l'abondance de la littérature positive (cf. dernières méta-analyses d'études prospectives type RCT avec des critères de jugement robuste), ainsi que la convergence des sociétés savantes et des recommandations internationales (DGPPN, NICE, CANMAT, RANZCP, APA, FDA), avec un consensus des psychiatres sur le sujet puisqu'il existe une acceptabilité modérée à haute pour 87% d'entre eux (seuls 12% sont réticent à la techniques). Il existe aussi plusieurs études médico-économiques qui sont très nettement en faveur de la rTMS.

La rTMS peut par conséquent apporter un bénéfice clinique réel pour les patients :

- Présentant une dépression caractérisée
- D'intensité modérée à sévère
- Avec un niveau de résistance modéré (1 à 2 échecs d'antidépresseurs)

En définitive, il nous semble essentiel pour la spécialité de Psychiatrie qu'un acte pour une "séance de rTMS" soit adopté. Nous sommes convaincus qu'un acte de ce type permettrait la nécessaire évolution et adaptation aux données acquises de la science. De plus, la codification d'un tel acte favorisera la possibilité de contrôler la réalisation de ces actes qui devront être conformes aux recommandations des sociétés savantes.

5. Références

1. 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 May 15;287:115-124. doi: 10.1016/j.jad.2021.03.019. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33780827.
2. 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 Dec 25;29(6):328-342. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.217106. PMID: 29719344; PMCID: PMC5925584.
3. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017 Feb 1;74(2):143-152. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644. Erratum in: *JAMA Psychiatry.* 2017 Apr 1;74(4):424. PMID: 28030740.
4. Mutz J, Vipulananthan V, Carter B, Hurlemann R, Fu CHY, 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 Mar 27;364:l1079. doi: 10.1136/bmj.l1079. PMID: 30917990; PMCID: PMC6435996.
5. Sackeim HA, Aaronson ST, Carpenter LL, Hutton TM, Mina M, Pages K, Verdoliva S, West WS. Clinical outcomes in a large registry of patients with major depressive disorder treated with Transcranial Magnetic Stimulation. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:65-74. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.005. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32799106.
6. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, Macgillivray S. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007954. doi: 10.1002/14651858.CD007954. PMID: 19588448.
7. Arroll B, Chin WY, Martis W, Goodyear-Smith F, Mount V, Kingsford D, Humm S, Blashki G, MacGillivray S. Antidepressants for treatment of depression in primary care: a systematic review and meta-analysis. *J Prim Health Care.* 2016 Dec;8(4):325-334. doi: 10.1071/HC16008. PMID: 29530157.
8. Demitrack MA, Thase ME. Clinical significance of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant depression: synthesis of recent data. *Psychopharmacol Bull.* 2009;42(2):5-38. PMID: 19629020.
9. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2007 Dec 1;62(11):1208-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17573044.

10. Kiebs M, Hurlemann R, Mutz J. Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry*. 2019 Aug;215(2):445-446. doi: 10.1192/bjp.2019.75. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31014413.
11. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, Januel D, Haffen E, Schott-Pethelaz AM, Brault C; STEP Group, Poulet E. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul*. 2014 Nov-Dec;7(6):855-63. doi: 10.1016/j.brs.2014.07.040. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25192980.
12. Nguyen KH, Gordon LG. Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):597-604. doi: 10.1016/j.jval.2015.04.004. PMID: 26297087.
13. Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0186950. doi: 10.1371/journal.pone.0186950. PMID: 29073256; PMCID: PMC5658110.
14. Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost-Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Can J Psychiatry*. 2020 Mar;65(3):164-173. doi: 10.1177/0706743719890167. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31801363; PMCID: PMC7019468.
15. Goldbloom DS, Gratzner D. Barriers to Brain Stimulation Therapies for Treatment-Resistant Depression: Beyond Cost Effectiveness. *Can J Psychiatry*. 2020 Mar;65(3):193-195. doi: 10.1177/0706743719893584. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31818129; PMCID: PMC7019463.
16. Rothärmel M, Quesada P, Husson T, Harika-Germaneau G, Nathou C, Guehl J, Dalmont M, Opolczynski G, Miréa-Grivel I, Millet B, Gérardin E, Compère V, Dollfus S, Jaafari N, Bénichou J, Thill C, Guillin O, Moulier V. The priming effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Psychol Med*. 2021 Sep 28:1-12. doi: 10.1017/S0033291721003810. Epub ahead of print. PMID: 34579796.
17. 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 Mar 1;16(5):1-66. PMID: 27099642; PMCID: PMC4808719.
18. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1329-35. doi: 10.1185/030079908x291958. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18377706.

19. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, O'Reilly DJ. 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 May 1;44(3):151-163. doi: 10.1503/jpn.180056. PMID: 30720259; PMCID: PMC6488490.
20. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R, Pankow H, Choi E, Aaron H, Espil FM, Pannu J, Xiao X, Duvio D, Solvason HB, Hawkins J, Guerra A, Jo B, Raj KS, Phillips AL, Barmak F, Bishop JH, Coetzee JP, DeBattista C, Keller J, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2020 Aug 1;177(8):716-726. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19070720. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32252538.
21. Modirrousta M, Meek BP, Wikstrom SL. Efficacy of twice-daily vs once-daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 17;14:309-316. doi: 10.2147/NDT.S151841. PMID: 29398915; PMCID: PMC5775741.
22. Schulze L, Feffer K, Lozano C, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J. Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. *Brain Stimul*. 2018 Mar-Apr;11(2):327-336. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.002. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29153439.
23. 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 Jan-Feb;12(1):119-128. doi: 10.1016/j.brs.2018.10.001. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30344109.
24. Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, Boyer L. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):129-35. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.062. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23790811.
25. 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 Feb;19(1):74-78. doi: 10.1080/15622975.2016.1255353. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27807990.
26. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol*. 2020 May;131(5):1168-1169. PMID: 31901449.

27. Zhang J, Zhong D, Xiao X, Yuan L, Li Y, Zheng Y, Li J, Liu T, Jin R. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2021 Aug;35(8):1103-1116. doi: 10.1177/0269215521999554. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33706572.
28. He Y, Li K, Chen Q, Yin J, Bai D. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Recovery for Patients With Stroke: A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020 Feb;99(2):99-108. doi: 10.1097/PHM.0000000000001277. PMID: 31361620.
29. O'Brien AT, Bertolucci F, Torrealba-Acosta G, Huerta R, Fregni F, Thibaut A. Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2018 Aug;25(8):1017-1026. doi: 10.1111/ene.13643. Epub 2018 May 9. PMID: 29744999.
30. Tung YC, Lai CH, Liao CD, Huang SW, Liou TH, Chen HC. Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2019 Jul;33(7):1102-1112. doi: 10.1177/0269215519835889. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30864462.
31. Feffer K, Lee HH, Mansouri F, Giacobbe P, Vila-Rodriguez F, Kennedy SH, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J. Early symptom improvement at 10 sessions as a predictor of rTMS treatment outcome in major depression. *Brain Stimul.* 2018 Jan-Feb;11(1):181-189. doi: 10.1016/j.brs.2017.10.010. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29107623.
32. Mondino M, Szekely D, Bubrovsky M, Bulteau S, Downar J, Poulet E, Brunelin J. Predicting treatment response to 1Hz rTMS using early self-rated clinical changes in major depression. *Brain Stimul.* 2020 Nov-Dec;13(6):1603-1605. doi: 10.1016/j.brs.2020.10.004. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065360.
33. Taghva A, Silvetz R, Ring A, Kim KY, Murphy KT, Liu CY, Jin Y. Magnetic Resonance Therapy Improves Clinical Phenotype and EEG Alpha Power in Posttraumatic Stress Disorder. *Trauma Mon.* 2015 Nov;20(4):e27360. doi: 10.5812/traumamon.27360. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26839865; PMCID: PMC4727473.
34. Noda Y. Potential Neurophysiological Mechanisms of 1Hz-TMS to the Right Prefrontal Cortex for Depression: An Exploratory TMS-EEG Study in Healthy Participants. *J Pers Med.* 2021 Jan 24;11(2):68. doi: 10.3390/jpm11020068. PMID: 33498917; PMCID: PMC7910865.
35. Iseger TA, Padberg F, Kenemans JL, Gevirtz R, Arns M. Neuro-Cardiac-Guided TMS (NCG-TMS): Probing DLPFC-sgACC-vagus nerve connectivity using heart rate - First results. *Brain Stimul.* 2017 Sep-Oct;10(5):1006-1008. doi: 10.1016/j.brs.2017.05.002. Epub 2017 May 12. PMID: 28545770.
36. Zwienenberg L, Iseger TA, Dijkstra E, Rouwhorst R, van Dijk H, Sack AT, Arns M. Neuro-cardiac guided rTMS as a stratifying method between the '5cm' and 'BeamF3' stimulation clusters. *Brain Stimul.* 2021 Sep-Oct;14(5):1070-1072. doi: 10.1016/j.brs.2021.07.005. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34298198.

37. Miron JP, Voetterl H, Fox L, Hyde M, Mansouri F, Dees S, Zhou R, Sheen J, Desbeaumes Jodoin V, Mir-Moghtadaei A, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Vila-Rodriguez F, Downar J. Optimized repetitive transcranial magnetic stimulation techniques for the treatment of major depression: A proof of concept study. *Psychiatry Res.* 2021 Apr;298:113790. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113790. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33581379.
38. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry.* 2001 Mar 1;49(5):460-3. doi: 10.1016/s0006-3223(00)01110-0. PMID: 11274658.
39. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry.* 1999 Jun;156(6):946-8. doi: 10.1176/ajp.156.6.946. PMID: 10360138.
40. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry.* 2000 Feb 15;47(4):325-31. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00285-1. PMID: 10686267.
41. Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, Tu PC, Bai YM, Tsai SJ, Lee YC, Su TP. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain.* 2014 Jul;137(Pt 7):2088-98. doi: 10.1093/brain/awu109. Epub 2014 May 10. PMID: 24817188.
42. Trevizol AP, Goldberger KW, Mulsant BH, Rajji TK, Downar J, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019 Jun;34(6):822-827. doi: 10.1002/gps.5091. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30854751; PMCID: PMC6488425.
43. Cristancho P, Trapp NT, Siddiqi SH, Dixon D, Miller JP, Lenze EJ. Crossover to Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Potential Strategy When Patients Are Not Responding to Unilateral Left-Sided High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *J ECT.* 2019 Mar;35(1):3-5. doi: 10.1097/YCT.0000000000000500. PMID: 29877963; PMCID: PMC6281787.
44. Sauvaget A, Poulet E, Mantovani A, Bulteau S, Damier P, Moutaud B, Paternoster M, de Bartolomeis A, D'Urso G. The Psychiatric Neuromodulation Unit: Implementation and Management. *J ECT.* 2018 Dec;34(4):211-219. doi: 10.1097/YCT.0000000000000513. PMID: 29944606