

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2016

THÈSE N°

Etude des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation magnétique trans-crânienne répétée dans la dépression résistante

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2016

par

Odile GARDERE

née le 12 juin 1986, à Bordeaux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENTPrésident
M. le Professeur Laurent MAGY Juge
M. le Professeur Jean-Yves SALLE..... Juge
M. le Docteur Benjamin CALVET.....Directeur de thèse
Mme le Docteur Elodie AUDEBERT-MERILHOU Co-Directeur de thèse
Mme Murielle GIRARD Membre invité



DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSEESSEURS :

Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (SUR. 31.08.2016)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (SUR. 31.08.2016)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (SUR. 31.08.2018) (C.S.)	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie (CS)	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE

FEUILLARD Jean
(CS)
FOURCADE Laurent
(CS)
GAINANT Alain (SUR. 31.08.2017)
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile
LABROUSSE François
(CS)
LACROIX Philippe
LAROCHE Marie-Laure
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
(CS)
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian
MAGY Laurent
MARQUET Pierre
(CS)
MATHONNET Muriel
MELLONI Boris
(CS)
MOHTY Dania
MONTEIL Jacques
(CS)
MOREAU Jean-Jacques
(C.S.)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie
(CS)
NUBUKPO Philippe
PARAF François
(CS)
PLOY Marie-Cécile
(CS)
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves
(C.S.)
SALLE Jean-Yves
(C.S.)
SAUTEREAU Denis
(CS)
STURTZ Franck
(CS)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

TREVES Richard (SUR. 31.08.2018)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (SUR. 31.08.2018)
(CS)
VALLEIX Denis
(CS)
VERGNENEGRE Alain
(CS)
VERGNE-SALLE Pascale
VIGNON Philippe
VINCENT François
(CS)

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE INFANTILE

CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDIATRIE
HEMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

MEDECINE VASCULAIRE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
PEDIATRIE

HEPATOLOGIE
ANATOMIE
NEUROLOGIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

CHIRURGIE DIGESTIVE
PNEUMOLOGIE

CARDIOLOGIE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

NEUROCHIRURGIE

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

ADDICTOLOGIE
MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION
OPHTALMOLOGIE

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE
DE LA SANTE et PREVENTION
THERAPEUTIQUE
REANIMATION
PHYSIOLOGIE

VIROT Patrice (**SUR. 31.08.2016**)
WEINBRECK Pierre
(C.S)
YARDIN Catherine
(C.S)

CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2015 au 31.08.2017
MERLE Louis	du 01.09.2015 au 31.08.2017
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2017
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2017

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Introduction	8
1. Première partie	9
1.1. Les rTMS, une technique de stimulation cérébrale	9
1.1.1. Historique des stimulations cérébrales.....	9
1.1.1.1. Histoire de l'électrothérapie.....	9
1.1.1.2. De la faradisation à la stimulation magnétique transcrânienne.....	11
1.1.1.3. Les autres modes de stimulation.....	13
1.1.2. Aspects techniques des rTMS	15
1.1.2.1. Principes et mécanisme d'action	15
1.1.2.2. Paramètres de stimulation.....	16
1.1.2.3. Condition placebo	18
1.1.3. Aspects cliniques des rTMS.....	19
1.1.3.1. Indications psychiatriques	19
1.1.3.2. Indications non psychiatriques	20
1.1.3.3. Effets indésirables.....	22
1.2. La dépression	25
1.2.1. Généralités	25
1.2.1.1. Caractéristiques cliniques	25
1.2.1.2. Epidémiologie et facteurs de risque	26
1.2.1.3. Evolution	27
1.2.2. Forme clinique et classification dans le DSM 5	28
1.2.2.1. Trouble dépressif caractérisé	28
1.2.2.2. Trouble dépressif persistant (dysthymie).....	29
1.2.2.3. Troubles bipolaires.....	29
1.2.2.4. Spécifications des troubles dépressifs.....	30
1.2.3. Etiopathogénie et physiopathologie	30
1.2.3.1. De la dichotomie endogène/psychogène du XX ^e siècle à l'approche intégrative du XXI ^e siècle	30
1.2.3.2. Différentes hypothèses étiologiques et données physiopathologiques	31
1.2.4. Prise en charge thérapeutique	40
1.2.4.1. Evaluation globale.....	40
1.2.4.2. Les différents traitements de la dépression	41
1.2.4.3. Prise en charge thérapeutique initiale	44
1.2.4.4. Conduite à tenir en cas de non réponse.....	46
1.3. Les rTMS et la dépression	48
1.3.1. Dépression résistante	48
1.3.1.1. Définition.....	48
1.3.1.2. Données épidémiologiques et facteurs de risques	49
1.3.1.3. Démarche thérapeutique dans la dépression résistante	50
1.3.2. Historique et données actuelles	53
1.3.2.1. La démonstration de l'efficacité des rTMS.....	53
1.3.2.2. L'efficacité selon les aspects techniques.....	55
1.3.2.3. L'efficacité selon les aspects cliniques	57
1.3.3. Perspectives d'avenir	61
2. Deuxième partie : Etude des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la dépression résistante.....	63
2.1. Matériel et méthodes	64
2.1.1. Les rTMS au centre hospitalier Esquirol, à Limoges	64
2.1.1.1. Indication et données initiales	64
2.1.1.2. Evaluation clinique	65
2.1.1.3. Paramètres de stimulation et déroulement de la cure.....	68
2.1.2. Protocole de l'étude	69
2.1.2.1. Population étudiée et données recueillies	69

2.1.2.2. Recueil des données.....	70
2.1.2.3. Analyses statistiques.....	72
2.2. Résultats	73
2.2.1. Description de la population.....	73
2.2.2. Efficacité de la cure.....	76
2.2.3. Comparaison des données cliniques entre répondeurs et non répondeurs à 3 mois.....	77
2.2.4. Comparaison des données cliniques entre répondeurs et non répondeurs en fin de cure et à 1 mois	80
2.2.5. Identification de facteurs prédictifs de réponse des rTMS en fin de cure, à 1 et 3 mois.....	83
2.3. Discussion	85
2.3.1. Discussion de l'efficacité de la cure	85
2.3.2. Discussion des différences observées entre répondeurs et non répondeurs.....	87
2.3.3. Discussion de la méthodologie et de la population de l'étude	93
Conclusion	96
Références bibliographiques	97
Liste des abréviations.....	109
Table des annexes.....	121
Table des figures.....	148
Tables des illustrations.....	148
Tables des tableaux.....	149

Introduction

Dans ce travail de thèse, nous avons décidé pour de nous intéresser à une technique de stimulation cérébrale étudiée depuis une trentaine d'années dans la prise en charge de la dépression : La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS). Cette technique est apparue au milieu des années 1980 et est basé sur le principe d'induction électromagnétique de Faraday et elles permettent une modulation (activation ou inhibition) d'une cible précise au niveau cérébrale. Depuis les années 2000, leur efficacité a été reconnue dans la prise en charge de la dépression résistante mais les facteurs prédictifs de la réussite de ce traitement sont encore largement discutés dans la littérature.

Nous proposons ici une étude rétrospective et naturalistique d'une cohorte de sujets traités pour dépression résistante par des stimulations magnétiques transcrâniennes répétées au Centre Hospitalier Esquirol de Limoges, dans le but d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité clinique.

Dans la première partie, nous nous attacherons à développer l'histoire des techniques de stimulation cérébrale, leur aspect technique et clinique, à décrire la dépression et sa prise en charge thérapeutique et enfin à présenter la problématique du traitement de la dépression résistante par la stimulation magnétique transcrânienne répétée. La deuxième partie portera sur notre étude recherchant des facteurs prédictifs de réponse à la rTMS dans une cohorte de patients dépressifs résistants ayant bénéficié de cette technique au C.H. Esquirol de Limoges.

1. Première partie

1.1. Les rTMS, une technique de stimulation cérébrale

1.1.1. Historique des stimulations cérébrales

1.1.1.1. Histoire de l'électrothérapie

La neurostimulation électrique est née à la fois de la découverte de l'électricité, de l'induction électromagnétique et de la recherche sur la localisation des fonctions cérébrales [1,2]. Le premier outil de stimulation électrique a été la bouteille de Leyde au XVIII^e siècle (condensateur électrique permettant de stocker une charge électrique produite par un générateur électrostatique). A cette époque différents scientifiques ont expérimenté l'application de stimulations électriques continues sur des animaux ou des corps humains inertes à des fins exploratoires. Le premier à avoir directement stimulé le cortex est Luigi Rolando (1773-1831) qui démontra que le système nerveux central était excitable électriquement. Au cours des décennies qui suivirent le perfectionnement technique de la pile Volta (descendante de la bouteille de Leyde) et des électrodes de stimulation permis un meilleur contrôle de l'intensité, de la durée et de la localisation du stimulus. A ce stade, les stimulations étaient obtenues par courant continu de type « voltaïque » ou « galvanique » [1].

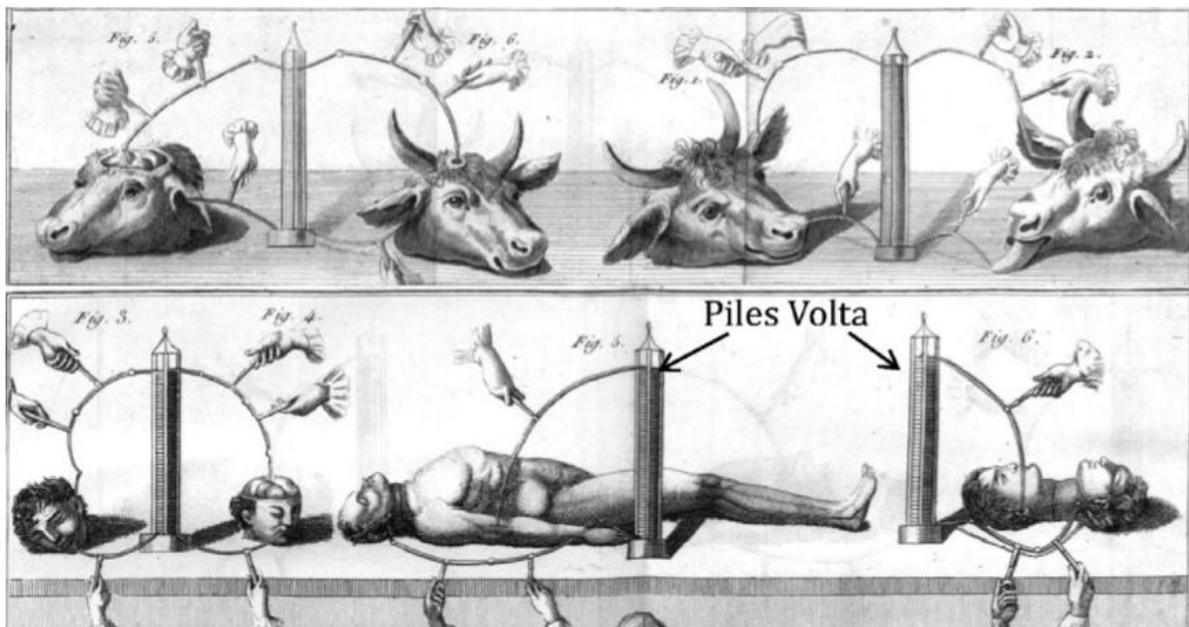


Illustration 1: Reproduction de planches de Aldini (1804) illustrant ses expériences [1]

En 1831, Michael Faraday découvrit les principes de l'électromagnétisme et du courant induit par un champ magnétique alternatif permettant le développement d'un type de stimulation plus fonctionnelle et moins lésionnelle. Charles David Ferrier (1843-1928) utilisa un courant alternatif de type « faradique » afin de cartographier précisément les fonctions motrices cérébrales chez le singe ou le chien et pour étudier les réflexes de la moelle épinière. Il est à ce titre considéré comme un pionnier de la stimulation cérébrale fonctionnelle actuelle [2]. Par la suite, le caractère excitable du cerveau humain et la controlatéralité du fonctionnement du cortex cérébral furent confirmés par diverses expériences utilisant le courant alternatif faradique. De même, la première carte du cortex moteur a pu être établie au début du XX^e siècle [3].

Outre l'étude du système nerveux, dès leur invention, les outils de stimulation électrique ont été utilisés par les médecins afin de tenter de guérir, entre autres, des troubles neurologiques ou psychiatriques. Ainsi, Benjamin Franklin (1706-1790) participa au développement du traitement par stimulation électrique en médecine et montra son inefficacité sur les paralysies chroniques. Suite à une série d'accidents subis sur eux même, Franklin et Jan Ingenhousz (1730-1799) proposèrent en 1783 d'utiliser le choc électrique pour traiter les mélancolies. Plusieurs pionniers, aux Etats-Unis et en Europe vont développer cette application thérapeutique [4,5].

Du milieu du XIX^e siècle au début du XX^e siècle, le terme d'électrothérapie fit son apparition et de nombreux services spécialisés à Paris et dans le reste de la France pratiquaient l'application de courant continu dite « galvanisation » - dont l'application moderne est la stimulation transcrânienne par courant continu - et/ou l'application de courant alternatif dite « faradisation » - dont l'application moderne est la stimulation magnétique transcrânienne. Après cette période d'engouement, le développement des psychothérapies et l'avènement de la psychopharmacologie moderne marquèrent une phase de déclin de l'électrothérapie, de la fin de la première guerre mondiale au début des années 1990 qui virent apparaître un regain d'intérêt pour ces techniques [5].



Illustration 2 : Une leçon de clinique à la Salpêtrière, André Bouillet, 1887. Au centre, une bouteille de Leyde et un outil de stimulation électrique avec les électrodes de stimulation caractéristiques de l'utilisation de l'électricité en psychiatrie au XIX^e siècle.

Notons que l'histoire de l'électro-convulsivothérapie (ECT) n'est pas directement en lien avec celle de l'électrothérapie. En effet, l'ECT fut créée en 1938 par Ugo Cerletti (1877-1963) et Lucio Bini (1908-1964), leur idée était de déclencher une crise d'épilepsie considérée comme facteur protecteur dans les troubles psychiatriques. Dans ce cadre, l'électricité était considérée comme un agent pharmacologique et non comme un agent intrinsèquement thérapeutique [5,6].

1.1.1.2. De la faradisation à la stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est issue de l'évolution de la faradisation. Ainsi, son effet découle de la loi d'induction décrite par Faraday en 1831 selon laquelle un courant qui varie rapidement dans le temps produit un champ magnétique qui à son tour peut induire un champ électrique et donc un courant dans un élément conducteur placé à proximité. Ce principe de conversion de l'énergie électrique en champ magnétique et vice versa permet le développement de la stimulation électrique transcrânienne magnétiquement induite aujourd'hui appelée TMS [2,7].

Jacques Arsène D'Arsonval (1851-1940), pionnier de l'électricité médicale et inventeur du galvanomètre, préconisait l'utilisation thérapeutique des courants à haute fréquence ou « D'arsonvalisation ». En 1896, il décrit la survenue de magnétosphènes chez des volontaires soumis à une stimulation céphalique par une puissante bobine magnétique [8]. Cette expérience a été répliquée de nombreuses fois par différents chercheurs avec des stimulations de puissance variable. D'arsonval pensait que ces phosphènes étaient dus à la stimulation du cortex visuel. Plus tard, on découvrira en fait qu'il s'agissait de stimulation directe de la rétine. Ce n'est qu'en 1959 que l'équipe de Kolin parvint à de nouveaux résultats démontrant qu'une variation de champ magnétique pouvait stimuler un muscle de grenouille (stimulation périphérique). Par la suite, différentes équipes de chercheurs ont généralisé ces résultats à l'être humain [2].

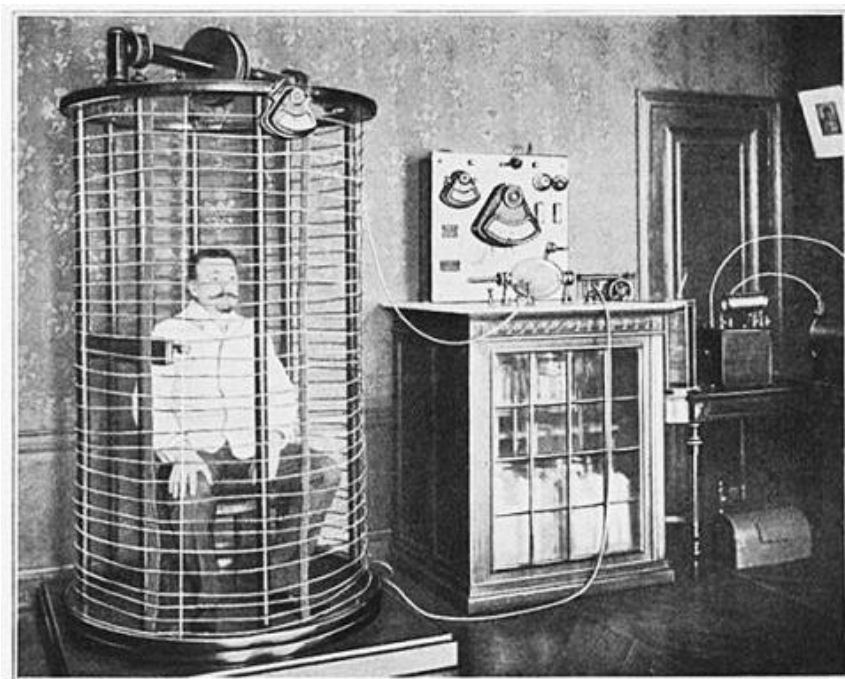


Illustration 3 : Une installation de Darsonvalisation, d'après La science et la vie 1916

En 1985, l'équipe de Anthony Barker parvint à provoquer une contraction musculaire franche et indolore des deux mains par une stimulation cérébrale. Dans les années suivantes, l'évolution technologique permit la mise au point de stimulateurs compatibles avec une utilisation clinique courante et l'application des stimulations à différentes aires corticales et non plus au seul cortex moteur. Ainsi furent produites des illusions de perception sensorielles mais aussi des perturbations de différentes fonctions cognitives. Dans les années 1990, le perfectionnement des bobines (forme et système de refroidissement) et la

découverte de l'effet à long terme des stimulations répétées ont ouvert la voie à des applications thérapeutiques potentielles [2,5,9].

1.1.1.3. Les autres modes de stimulation

L'électroconvulsivothérapie est le plus ancien traitement par stimulation cérébrale. Malgré une image souvent négative, elle reste incontournable dans le panel des traitements en psychiatrie. Son indication principale est la dépression aiguë sévère avec une efficacité comprise entre 50% à 70% dans la dépression pharmaco résistante et 80% à 90% dans la mélancolie. Par ailleurs, l'ECT est aussi efficace dans les états maniaques sévères, les états mixtes, les cycles rapides et les troubles schizophréniques (phases aiguës de forme paranoïde, trouble schizo-affectif, formes catatoniques). Une cure d'ECT comporte plusieurs séances, entre quatre et vingt en général, à une fréquence de deux ou trois par semaine. L'administration de l'ECT nécessite une anesthésie générale courte accompagnée d'une curarisation [10,11]. Le principe thérapeutique repose sur le déclenchement d'une crise convulsive généralisée à l'aide d'un courant électrique. Les mécanismes d'action sous tendant son efficacité restent mal connus même si nous savons aujourd'hui que des phénomènes de neuroplasticité interviennent dans son effet anti dépresseur [12,13]. Les principales limites de cette thérapeutique sont le recours indispensable à une anesthésie générale avec ses risques et ses contre-indications et la survenue de troubles cognitifs transitoires après chaque séance [10].

Initialement utilisée dans le traitement des épilepsies réfractaires, la stimulation du nerf vague (Vagal nerve stimulation ou VNS) est devenue, depuis le début des années 2000, un traitement de la dépression résistante. Son principe consiste en une stimulation électrique chronique du nerf vague gauche. La VNS est effectuée par une électrode entourant le nerf vague gauche au niveau du cou et reliée à un neurostimulateur dans l'espace sous-claviculaire gauche. La mise en place est réalisée sous anesthésie générale par un neurochirurgien [10,13]. Une étude européenne multicentrique datant de 2008 a retrouvé un taux de réponse de 53% et un taux de rémission de 33% après 12 mois de traitement [14]. Les mécanismes d'action ne sont pas clairement définis (effet direct sur les neurotransmetteurs, effet anticonvulsivant, effet via les projections cérébrales frontales et préfrontales du nerf vague) mais son efficacité se développe au fil des mois et semble corrélée à la durée du traitement [13,15]. Aux États-Unis, la Food en Drug Administration (FDA) a approuvé le recours à la VNS dans le traitement de la dépression chronique ou

résistante après l'échec d'au moins quatre traitements antidépresseurs bien conduits (posologie minimale efficace et durée suffisante) [13].

La stimulation cérébrale profonde (Deep Brain Stimulation ou DBS) est apparue il y a une vingtaine d'années en neurologie avec pour principale indication la maladie de Parkinson. Elle est étudiée en psychiatrie depuis la fin des années 1990 pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), de la dépression, des dyskinésies tardives et des addictions. Elle consiste en l'application continue d'un courant électrique à haute fréquence par des électrodes implantées chirurgicalement dans des structures cérébrales profondes spécifiquement ciblées. Le neurostimulateur est implanté au niveau pectoral [10,13,15]. Dans la dépression résistante la DBS de la substance blanche de la région cingulaire a permis d'obtenir un taux de réponse de 60% à 6 mois et un taux de rémission de 35% au-delà de 12 mois [16,17]. La DBS, via des mécanismes d'action qui ne sont pas clairement élucidés, module l'activité électrique neuronale et la neurotransmission. Outre son caractère invasif, une des limites de la DBS est le risque de survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque même chez des patients sans facteur de risque de bipolarité. Des études contrôlées et randomisées restent nécessaires pour valider son indication dans des troubles dépressifs résistants et déterminer les facteurs prédictifs de réponse [10,13,15].

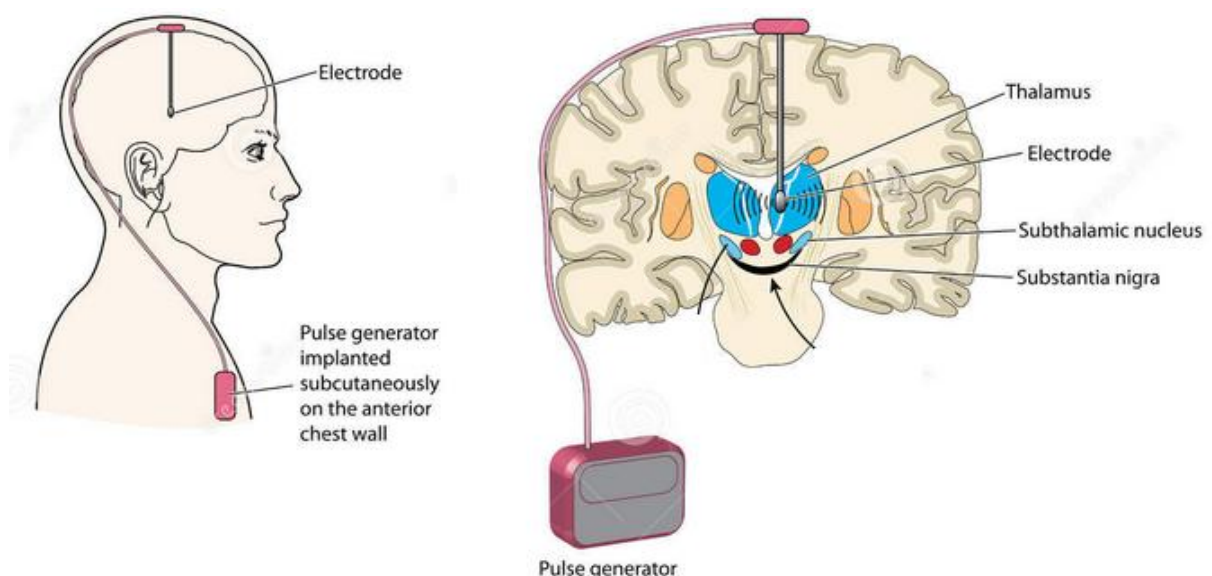


Illustration 4 : Schématisation d'un dispositif de DBS, d'après Dreamstim

L'intérêt pour la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) en psychiatrie date du début des années 1960 et connaît un regain depuis le début des années 2000. Cette technique non invasive consiste à délivrer un courant continu de faible intensité (1 à 2 milliampères) par des électrodes placées sur le crâne, sans provoquer de crise d'épilepsie. La polarité de la stimulation conditionne le type d'effet : une stimulation anodique produit une dépolarisation membranaire des axones recrutés (effet excitateur), tandis qu'une stimulation cathodique produit une hyperpolarisation (effet inhibiteur). L'utilisation de cette méthode dans la dépression repose sur l'hypothèse de l'hypofrontalité gauche observée dans cette pathologie et requiert donc une anode placée sur le cortex préfrontal dorso-latéral gauche. Les données publiées sont en faveur d'une efficacité statistiquement significative dans cette indication. L'utilisation de la tDCS dans le traitement des hallucinations auditives dans la schizophrénie est aussi étudiée. Le principal effet secondaire de la tDCS est la survenue de brûlures cutanées sous les électrodes et est limité par la mise en place d'éponges humidifiées autour des électrodes [10,13,18].

1.1.2. Aspects techniques des rTMS

1.1.2.1. Principes et mécanisme d'action

En 1985, Barker et son équipe mirent au point le premier appareil permettant de créer un courant électrique secondaire dans le cortex cérébral chez l'homme en faisant circuler un courant intense et bref dans une bobine conductrice placée au-dessus du scalp. Le champ magnétique créé par le courant circulant dans la bobine est peu atténué par les tissus tel que le scalp, l'os du crâne ou les méninges, et induit un champ électrique capable de dépolariser les neurones corticaux [8,19–21].

Dix ans plus tard, Pascual-Leone et son équipe s'intéressèrent aux effets de la répétition de stimuli magnétiques sur l'excitabilité corticale motrice. Ils mirent en avant qu'une série de 20 chocs à une fréquence supérieure à 2Hz se traduisait par une augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs [19,22]. Ce fût le début de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) définie par un train de stimuli de TMS appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée [9]. Cette technique permet d'ouvrir des perspectives thérapeutiques intéressantes du fait de la persistance des effets au-delà de la durée de la stimulation [19].

Un consensus désigne une stimulation à basse fréquence ($< 1\text{Hz}$) comme inhibitrice et celle à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) comme facilitatrice de l'activation pyramidale avec un effet variable en fonction de l'intensité de stimulation et du nombre de chocs délivrés. Cette dichotomie rappelle les effets, obtenus chez l'animal, de facilitation ou dépression à long terme de la transmission synaptique selon qu'une stimulation axonale soit appliquée à des hautes ou des basses fréquences [23]. Cette règle n'est toutefois pas entièrement satisfaisante et le sens de l'effet dépendrait de plusieurs facteurs. En effet, les deux types de rTMS pourraient produire des effets inhibiteurs ou facilitateurs. Ainsi une variabilité inter et intra individuelle des effets de la rTMS existe et pourrait, entre autres, être sous tendue par le niveau d'excitabilité corticale au moment de la stimulation. De même, le caractère inhibiteur ou excitateur d'une stimulation est à interpréter avec prudence. La potentialisation d'une réponse motrice observée après un train à haute fréquence peut être la résultante d'un phénomène inhibiteur portant sur l'inhibition intra-corticale gabaergique plutôt qu'une activation directe de l'excitabilité du cortex moteur [19]. Une nouvelle technique de rTMS appelée la stimulation theta burst est en développement depuis 2005. Elle consiste à donner des rafales de stimulations magnétiques transcrâniennes à très haute fréquence (50Hz). Elle aurait des effets plus robustes et plus durables sur la modulation synaptique que les protocoles de rTMS classiques et avec un temps d'application plus court [13].

1.1.2.2. Paramètres de stimulation

L'étendue de la zone stimulée dépend essentiellement de la bobine utilisée et de l'intensité de la stimulation. Les différents types de bobines se distinguent par leur forme. Les bobines circulaires ont un « rayon d'action » plutôt diffus alors que les bobines « papillon » permettent d'obtenir une plus grande focalisation du stimulus. Les bobines doubles en forme de cône, offrent la possibilité de stimuler des circuits plus profonds mais ceci au détriment de la focalisation. De meilleurs compromis entre profondeur et focalisation semblent pouvoir être acquis avec de nouveaux types de bobines qui permettent une plus petite décroissance du champ magnétique en fonction de la distance [8,24–26].



Illustration 5 : Bobines de rTMS [8]

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

La « dose » de rTMS dépend de différents paramètres à déterminer en début de traitement : l'intensité et la fréquence de stimulation, la durée du train et l'intervalle intertrains, le nombre total de trains et d'impulsions par séance, le nombre de séances par semaine et le nombre de semaines de traitement. Certains de ces paramètres sont soumis à des limites pour des raisons de sécurité (prévention notamment des risques de crises comitiales). Par exemple, la durée des trains et des intervalles intertrains sont variables en fonction de la fréquence et de l'intensité [19].

L'intensité est habituellement exprimée en pourcentage du seuil moteur au repos (SMR) - qui correspond à l'intensité minimale requise pour déclencher une réponse électromyographique d'au moins 50 microvolts avec une probabilité de 50% dans un muscle de la main au repos. Le SMR peut être déterminé cliniquement en repérant l'intensité de stimulation permettant d'obtenir 5 contractions d'un muscle de la main sur 10 stimulations [8,19].

Durant une séance de rTMS, le patient doit être confortablement installé avec un système permettant de maintenir sa tête dans la même position durant toute la séance pour éviter la perte des repères anatomiques de positionnement de la bobine [8]. La méthode de détermination de la cible est variable en fonction des équipes, des protocoles et des aires cérébrales stimulées. Dans ce cadre, la neuronavigation (basée sur l'IRM) constitue une avancée technique qui devrait permettre une meilleure précision et une homogénéisation.

1.1.2.3. Condition placebo

Depuis plus de vingt ans, toute démarche expérimentale médicale ou pharmaceutique nécessite la comparaison d'un traitement actif à un placebo dans une étude randomisée contrôlée quel que soit le schéma d'administration. Cette comparaison est d'autant plus indispensable que les critères d'évaluation ne sont pas objectifs, comme dans les études sur les effets antalgiques ou antidépresseurs. Dans ce cadre, les études évaluant l'efficacité des rTMS nécessitent une comparaison entre stimulation active et stimulation placebo [19,27].

Quatre critères ont été identifiés comme indispensables pour une stimulation placebo de bonne qualité [28] :

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

Dans un premier temps, différentes techniques ont été utilisées pour « rendre placebo » les stimulations : une modification du positionnement de la bobine placée en regard d'une aire corticale distante de celle ciblée en stimulation active ou bien une variation de l'inclinaison de la bobine par rapport au scalp (45° ou 90° et non tangentielle). Ces deux méthodes ne sont pas satisfaisantes notamment du fait d'une persistance d'une stimulation active même si elle est déplacée ou atténuée.

Grâce à des progrès technologiques, des sondes de stimulations placebo appelées sondes « sham » sont apparues. Celles-ci sont d'authentiques bobines de stimulation mais dont le champ magnétique est en grande partie bloqué. L'artéfact auditif est semblable à celui des sondes actives mais la stimulation n'induit pas de sensation cutanée. Un dispositif associant une stimulation électrique cutanée à la sonde placebo permet de corriger ce manque et d'obtenir un placebo presque idéal. Cependant, la sensation cutanée reste différente de celle de la rTMS active, notamment pour les intensités de stimulation supérieures à 80% du seuil moteur [19,28].

1.1.3. Aspects cliniques des rTMS

1.1.3.1. Indications psychiatriques

Nous ne traiterons pas ici de l'indication des rTMS dans la dépression (sujet d'un paragraphe ultérieur).

1. Les troubles anxieux

Actuellement pris en charge par des traitements antidépresseurs ou des psychothérapies (essentiellement thérapie cognitivo-comportementale), certains patients atteints de troubles anxieux sont insuffisamment améliorés et les rTMS ont été étudiées dans différentes indications (trouble obsessionnel compulsif, trouble panique, stress post-traumatique, trouble anxieux généralisé). Les données actuelles, notamment du fait d'une importante hétérogénéité des études, ne permettent pas de conclure à un intérêt des rTMS dans le traitement des troubles anxieux [29–32].

2. La schizophrénie

Les rTMS ont été étudiées dans le traitement des hallucinations auditives et des symptômes négatifs.

- Hallucinations auditives :

au cours des hallucinations auditives, les aires auditives primaires et les aires d'association du langage (impliquées dans la perception du discours) sont activées. La modulation de l'excitabilité du cortex temporo-pariétal grâce aux rTMS pourrait donc être efficace pour traiter les hallucinations auditives résistantes. En effet, une quinzaine d'études contrôlées a montré des résultats en faveur d'une efficacité des rTMS à basse fréquence (1Hz) du cortex temporo pariétal gauche. Cette technique peut donc être proposée comme traitement adjuvant des traitements médicamenteux usuels lors de phénomènes hallucinatoires auditifs persistants [7,19,30].

- Symptômes négatifs :

une des hypothèses physiopathologiques de la symptomatologie négative observée dans la schizophrénie est une hypofrontalité et l'idée de l'augmentation de l'activité corticale frontale par des rTMS à haute fréquence semble donc intéressante. Les résultats des études

menées ne permettent pas à l'heure actuelle de conclure à un effet bénéfique sur ces symptômes [7,19,30].

1.1.3.2. Indications non psychiatriques

1. Les douleurs chroniques

Les rTMS ont été proposées comme traitement des douleurs chroniques, douleurs persistantes et résistantes aux traitements usuels au-delà de trois à six mois, qu'elles soient d'origines neuropathiques ou non neuropathiques.

- Douleurs neuropathiques :

elles représentent un réel enjeu de santé publique du fait de leur fréquence et de l'efficacité incomplète de l'arsenal thérapeutique disponible. De nombreuses études et méta-analyses retrouvent une efficacité significative de la stimulation du cortex moteur à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) de l'hémisphère cérébral controlatéral à la douleur et suggèrent une amélioration des résultats avec la répétition des séances. Notons que la stimulation à basse fréquence ($\leq 1\text{Hz}$) ne semble pas être efficace [33–35]. Une étude multicentrique est nécessaire pour confirmer ces résultats et préciser les paramètres optimaux de stimulation. La place des rTMS dans l'arsenal thérapeutique comme traitement au long cours de la douleur reste à définir, de même que son intérêt pour aider à la sélection des bons candidats au traitement par stimulation électrique épидurale implantée du cortex moteur [19].

- Douleurs non neuropathiques :

les rTMS sont à l'étude dans le traitement de différentes pathologies douloureuses chroniques comme la fibromyalgie, la migraine, l'algodystrophie ou les douleurs viscérales. Différentes études rapportent un effet positif des rTMS dans la fibromyalgie en terme de diminution de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie [7,8,36]. Cependant, les paramètres optimaux de stimulation, la durée de l'effet antalgique et la nécessité de séances d'entretien restent à définir.

2. La maladie de Parkinson

Les rTMS sont à l'étude dans la prise en charge de cette pathologie dans deux types d'indication, la dépression et les troubles moteurs.

- La dépression parkinsonnienne :

peu d'études ont été réalisées dans cette application thérapeutique. L'une d'entre elles, comparant l'efficacité des rTMS (stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche à haute fréquence) et de la fluoxétine (antidépresseur sérotoninergique), a montré une efficacité significativement comparable sur le plan thymique entre les deux groupes et une amélioration significativement supérieure sur le plan des fonctions cognitives et motrices chez les sujets stimulés [37–39].

- Les troubles moteurs :

de nombreuses études ont été menées dans ce domaine avec une importante variabilité des cibles et protocoles de stimulation mais aussi des populations de sujets (durée d'évolution de la maladie, nature et sévérité des troubles moteurs, traitement médicamenteux). Les deux cibles préférentielles de stimulation sont l'aire motrice primaire et l'aire motrice supplémentaire. Leur stimulation à haute fréquence serait efficace sur l'amélioration globale des troubles moteurs (tremblements, rigidité, vitesse d'exécution, mouvements anormaux) [19].

3. L'accident vasculaire cérébral (AVC)

Dans les suites d'un AVC, une atteinte de l'excitabilité cérébrale est observée. Du fait de projections inter hémisphériques inhibitrices, l'hypofonctionnement de la zone cérébrale lésée induit une hyperactivité de la zone correspondante de l'hémisphère sain controlatéral (ce qui renforce à son tour l'hypoactivité de la zone lésée). L'objectif de l'utilisation des rTMS dans ce contexte est de modifier l'excitabilité locale afin d'améliorer la plasticité corticale. Différentes études ont retrouvé des effets bénéfiques sur la récupération motrice de la stimulation à haute fréquence (considérée excitatrice) de l'hémisphère lésé ou de la stimulation à basse fréquence (considérée inhibitrice) du côté sain. Les aphasies de Broca (non fluentes) semblent pouvoir être améliorées par la stimulation à basse fréquence de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur de l'hémisphère sain. Dans ces deux applications, l'utilisation des rTMS reste expérimentale. Un certain nombre de paramètres sont encore à déterminer, dont la phase idéale de stimulation (phase aigüe, post aigüe ou chronique) [19].

4. L'épilepsie

Un nombre conséquent d'études sur le sujet existe. L'hétérogénéité des populations étudiées et des paramètres de stimulation utilisés ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité des rTMS dans le traitement de l'épilepsie. Notons cependant qu'il s'agit exclusivement de stimulations à basse fréquence.

5. Les acouphènes

Ils font généralement suite à une lésion cochléaire aiguë ou chronique qui entraîne une déafférentation auditive induisant des modifications au niveau des voies auditives corticales et sous-corticales (réorganisation et /ou hyperactivité) [40]. Ce dysfonctionnement central est la cible de tentatives de neuromodulation par les rTMS. Ainsi, les stimulations à basse fréquence, en sessions multiples, des cortex temporo-pariétaux montrent une probable efficacité. Encore une fois, la précision d'un certain nombre paramètres, en termes de stimulation et de population cible, est nécessaire pour optimiser l'effet thérapeutique et envisager une utilisation en pratique clinique courante.

1.1.3.3. Effets indésirables

Différents types d'effets indésirables déclenchés par l'application de rTMS ont été recensés. Nous ne traiterons ici que des risques immédiats ou à très court terme, les autres types de risque étant fonction du terrain (pathologique ou physiologique) et de la durée d'exposition avec un risque en cas d'exposition chronique concernant les opérateurs.

La crise d'épilepsie représente l'évènement indésirable aigu le plus grave mais sa fréquence de survenue reste très faible (<1% chez les volontaires sains et 1,4% chez les sujets épileptiques). La probabilité de déclencher une crise dépend de la fréquence de stimulation et de l'intervalle intertrains. Différentes revues de la littérature mettent en évidence un faible nombre de crises (16), dont sept ont eu lieu avant 1998 et l'établissement des consignes de sécurité, survenant pendant ou immédiatement après les trains de rTMS mais jamais à distance [41,42].

Les autres effets indésirables potentiels sont [19,42]:

- la dysfonction de neurostimulateur intracrânien considérée comme possible. En effet, la rTMS est formellement contre indiquée chez les patients porteurs d'implant cochléaires mais elle ne l'est pas chez ceux porteurs de système de VNS, de stimulateurs médullaires ou de pacemaker sous couvert de la pose d'un matériel isolant d'une épaisseur supérieure à 10cm sur la zone d'implantation.
- les troubles auditifs (perte d'audition, acouphène ou sensation de plénitude) considérés comme possibles. L'impulsion des TMS produit un bruit intense à large bande qui peut dépasser 140dB de niveau sonore ce qui est supérieur au niveau de sécurité professionnelle recommandé. De ce fait, l'utilisation de protections auditives validées et la réalisation rapide d'un audiogramme, chez toute personne présentant des troubles auditifs, sont recommandées.
- les douleurs persistantes considérées comme possibles à fréquentes. Probablement du fait de la stimulation des terminaisons cutanées des afférences trigéminales, les rTMS peuvent être responsables de sensation d'inconfort voire de douleur. Dans une méta-analyse évaluant les rTMS dans le traitement de la dépression, environ 28% des sujets ont eu des céphalées et 39% ont ressenti un inconfort avec les rTMS actives contre respectivement 16% et 15% avec les rTMS placebo [43]. Le retentissement de ces douleurs reste négligeable du fait d'une bonne réponse aux antalgiques simples.
- les effets cognitifs considérés comme négligeables. Ils semblent être liés à des effets cumulatifs de séances répétées de rTMS dans le cadre de l'application thérapeutique pour des pathologies neurologiques ou psychiatriques. Dans une méta-analyse, regroupant plus de 3000 sujets ayant reçu des rTMS sur des aires corticales non motrices, des effets secondaires cognitifs (fatigue excessive, difficultés de concentration ou troubles mnésiques) ont été rapportés mais ils étaient légers, transitoires et très rares. Les effets de séances quotidiennes pendant plusieurs semaines, suivies de séances d'entretiens sur plusieurs mois ou années restent à ce jour inconnus.

- les effets psychiatriques (symptômes psychotiques, anxiété, agitation ou idées suicidaires) considérés comme possibles. La survenue de ces effets secondaires a été signalée au cours de protocoles thérapeutiques de rTMS chez des patients atteints de trouble psychiatrique, mais on ignore si cela est en rapport avec la stimulation ou l'évolution naturelle du trouble traité d'autant plus que l'apparition d'idées suicidaires ou de symptômes psychotiques n'a jamais été décrite chez des volontaires sains pendant ou après des séances de rTMS.

- les effets biologiques considérés comme négligeables. Une baisse de la production de la prolactinémie et une augmentation transitoire de la libération de la TSH ont été décrite suite à des stimulations par rTMS. De plus, les rTMS pourraient avoir une influence sur le système immunitaire.

1.2. La dépression

1.2.1. Généralités

1.2.1.1. Caractéristiques cliniques

La dépression, au même titre que la manie, fait partie des troubles de l'humeur. L'humeur est définie par Jean Delay comme « cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » [44].

L'humeur dépressive est caractérisée par une tristesse dont le ressenti va d'un simple sentiment de morosité, d'ennui ou d'abattement à une douleur morale intense, profonde, atroce. Dans la dépression, cette tristesse s'accompagne de représentations négatives telles l'auto-dévalorisation, le pessimisme et la perte d'espoir, et d'une perte de la notion de plaisir, l'anhédonie, voire de l'absence de tout ressenti, l'anesthésie affective. Un ralentissement psychomoteur et des troubles somatiques comme la perturbation du sommeil et de l'appétit, (augmentés ou diminués), sont aussi observés avec à l'extrême une perte d'élan vital. La fatigue psychique et/ou physique est fréquente, une perte d'efficacité peut être notée dans des tâches normalement maîtrisées ou même dans les activités les plus simples de la vie de quotidienne (l'habillage, la préparation des repas). Les fonctions cognitives sont aussi altérées, la concentration, la mémorisation et la prise de décision peuvent être impactées. Le désir de mort est fréquent, allant des idées noires aux idées suicidaires, avec comme principal risque la tentative de suicide. Différentes formes cliniques existent. Ainsi l'humeur dépressive peut être remplacée par une irritabilité, tout comme le ralentissement psychomoteur peut laisser sa place à une agitation psychomotrice souvent sous tendue par de l'anxiété. De même, l'intensité des symptômes et la gravité du tableau clinique est variable ; par exemple le ralentissement psychomoteur peut être total avec mutisme et prostration, tableau appelé alors stupeur [45,46].

D'autres symptômes peuvent être associés à la dépression comme l'anxiété ou des éléments psychotiques. L'anxiété est le plus souvent généralisée prenant la forme d'une inquiétude permanente, souvent reconnue comme excessive par le malade, qui peut s'accompagner de troubles somatiques (agitation, tension, douleurs...) ou de crises d'angoisse spontanées. Les caractéristiques psychotiques sont les idées délirantes, et/ou hallucinations, catathymiques (congruentes à l'humeur) en lien avec les représentations

négatives (culpabilité, incapacité, ruine...) ou non catathymiques (non congruentes à l'humeur) [45,46].

1.2.1.2. Epidémiologie et facteurs de risque

De part sa fréquence et son impact socio-économique, la dépression représente un réel enjeu de santé publique. Dans différents rapports sur la santé dans le monde, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dénombre 450 millions de personnes souffrant de dépression et considère que d'ici 2020 elle sera l'affection qui entrainera le plus gros coût de santé et d'ici 2030 elle sera la première cause d'incapacité dans le monde. En France, selon une étude de l'INPES, la dépression concernerait plus de 3 millions de personnes. Sa prévalence en 2010 était de 7.5% de la population générale entre 15 et 85 ans avec une nette prédominance féminine (prévalence chez les hommes : 5.6% et chez les femmes : 10%) et un pic de survenue entre 20 et 54 ans. Ces chiffres sont relativement stables par rapport à 2005 [47].

Tableau I : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale en France (Baromètres Santé 2010)

2010	Ensemble (en %)	Hommes (en %)	Femmes (en %)
Total 15-75 ans	7,8 %	5,6 %	10,0 %
15-19 ans	6,4 %	3,7 %	9,3 %
20-34 ans	10,1 %	7,0 %	13,2 %
35-54 ans	9,0 %	7,3 %	10,7 %
55-75 ans	4,7 %	6,2 %	6,6 %

Dans cette même étude, certains critères socio-démographiques, outre l'âge et le sexe, sont statistiquement associés à la survenue d'un épisode dépressif. Ainsi, le fait de vivre seul, d'avoir subi des violences au cours des douze derniers mois ou des violences sexuelles au cours de la vie sont des facteurs de risques (OR > 1) chez l'homme et chez la femme. Notons que le niveau de diplôme ou de revenu ne semble pas avoir d'influence mais que la situation professionnelle et notamment le chômage sont associés à la survenue de dépression uniquement chez la femme (OR = 1.5) [47].

Différents facteurs de risque cliniques de survenue de dépression existent, au premier rang desquels nous retrouvons les troubles psychiatriques non thymiques (les troubles anxieux, les troubles de personnalité, les troubles de l'usage d'une substance) et les affections somatiques chroniques telles que le diabète, les cancers, les pathologies algiques

au long cours ou les maladies cardiovasculaires. De plus, le trait de tempérament appelé névrosisme (disposition à éprouver des émotions négatives), les expériences négatives dans l'enfance (surtout si elles sont multiples), les évènements de vie stressants et les antécédents familiaux de troubles dépressifs (parent au premier degré) surtout s'ils sont précoces ou récidivants, augmentent le risque relatif de survenue d'un épisode dépressif [45].

1.2.1.3. Evolution

L'évolution spontanée est l'amélioration clinique dans 80% des cas, la durée de l'épisode dépressif pouvant alors varier de plusieurs semaines à plusieurs années mais est en moyenne de six à douze mois [48]. La guérison est une disparition des symptômes (rémission complète) pendant une durée minimale de six mois. Une amélioration clinique avec la persistance de quelques symptômes est une rémission partielle et survient dans 30 à 50% des cas [49]. La chronicisation, c'est-à-dire une durée de l'épisode supérieure à deux ans, survient dans 20% des cas. Les facteurs de risques d'une telle évolution sont une durée importante de l'épisode, une résistance aux traitements, des caractéristiques psychotiques, une anxiété marquée et la sévérité des symptômes. D'autres facteurs de risque, indépendants de l'épisode, peuvent influencer l'évolution clinique comme certains facteurs socio-démographiques (l'isolement, l'histoire de vie), une comorbidité psychiatrique (trouble de la personnalité, trouble de l'usage d'une substance, troubles anxieux), une comorbidité somatique chronique et/ou invalidante et les antécédents familiaux de dépression [45,46,48].

Même dans le cas d'une rémission, le pronostic reste grevé par un risque important de rechute (réapparition des symptômes avant guérison) ou récurrence (réapparition des symptômes après guérison). Le risque de survenue de cette dernière est en moyenne 50 à 80% des cas dans les cinq ans. La dépression est donc considérée comme une pathologie récurrente et l'épisode unique comme une exception. Les facteurs de risque d'une récurrence sont la gravité de l'épisode précédent, le jeune âge de survenue, la multiplicité des épisodes, des antécédents familiaux de dépression ou trouble bipolaire et la persistance de symptômes dépressifs lors de la rémission. A contrario, le risque de récurrence diminue progressivement au cours du temps quand la durée de rémission augmente.

1.2.2. Forme clinique et classification dans le DSM-5

Différentes formes cliniques de dépression sont décrites en fonction de leur durée, de leur caractère récurrent et de leur association à d'autres épisodes thymiques. Nous développerons ici la classification établie par le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) publié par l'American Psychiatric Association (APA) [45].

1.2.2.1. Trouble dépressif caractérisé

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (EDC) est établi sur la présence de trois critères principaux :

- présence d'au moins cinq symptômes, pendant au moins deux semaines, représentant une rupture avec l'état antérieur. Ces symptômes sont une humeur dépressive, une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir (l'un des deux doit être présent), une variation significative du poids ou de l'appétit, une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue (ou perte d'énergie), un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, une diminution des capacités de concentration, de prise de décision ou de l'aptitude à penser, et enfin des idées noires ou suicidaires récurrentes
- détresse cliniquement significative ou altération du fonctionnement social, professionnel ou autre secondaire aux symptômes
- exclusion de l'imputabilité d'une autre affection médicale ou d'une prise de substance psychoactive.

Un EDC fait partie des troubles dépressifs caractérisés si sa survenue n'est pas mieux expliquée par un trouble de nature schizophrénique ou délirant et si un épisode maniaque ou hypomaniaque n'est jamais survenu auparavant. L'EDC peut être isolé mais il est récurrent dans la majorité des cas (au moins deux épisodes), dans ce contexte les épisodes sont entrecoupés d'un intervalle d'au moins deux mois consécutifs sans que les critères d'un EDC ne soient remplis (cf.annexes).

1.2.2.2. Trouble dépressif persistant (dysthymie)

Le trouble dépressif persistant se distingue du précédent par sa durée minimale qui est de deux ans et par l'intensité des signes cliniques. En effet, un moindre nombre de symptômes est requis pour porter le diagnostic de trouble dépressif persistant, l'humeur dépressive reste indispensable mais seul deux autres symptômes au sein d'une liste presque identique doivent aussi être présents (à l'exclusion des idées noires et des variations psychomotrices qui n'en font pas partie). Notons qu'un EDC qui dure deux ans fait partie des troubles dépressifs persistants. Les autres critères de retentissement et d'exclusion doivent aussi être remplis (cf. annexes).

1.2.2.3. Troubles bipolaires

Les troubles bipolaires sont des troubles de l'humeur caractérisés par l'alternance entre une humeur dite haute (manie) et une humeur dite basse (dépression). Les épisodes maniaques et hypomaniaques correspondent à une élation de l'humeur qui peut aller jusqu'à l'euphorie associée à une augmentation de l'activité ou un niveau d'énergie anormal, entraînant une altération du fonctionnement. L'intensité de l'altération fonctionnelle et la présence d'éléments psychotiques déterminent le type exact de l'épisode. Un épisode est maniaque quand l'altération est marquée avec nécessité d'une hospitalisation et/ou s'il y a des symptômes psychotiques, dans le cas contraire l'épisode est hypomaniaque. Les périodes de dépression correspondent à des épisodes dépressifs caractérisés. Différents type de troubles bipolaires sont décrits, le trouble bipolaire de type 1 (anciennement psychose maniaco-dépressive) caractérisé par la survenue d'un épisode maniaque avec ou sans EDC ou épisode hypomaniaque antérieurs et le trouble bipolaire de type 2 avec alternance d'EDC et d'épisodes d'hypomaniaques. Le trouble cyclothymique fait partie des troubles bipolaires apparentés et correspond à la coexistence, sur une durée minimale de 2 ans, de périodes hypomaniaques et dépressives, sans jamais remplir les critères d'EDC ou d'épisode hypomaniaque.

1.2.2.4. Spécifications des troubles dépressifs

Lors du diagnostic de trouble ou épisode dépressif, le praticien doit spécifier la sévérité légère, moyenne ou grave (fonction du nombre, de l'intensité des symptômes et de leur retentissement fonctionnel), et la présence éventuelle de certaines caractéristiques cliniques comme la détresse anxieuse, les caractéristiques mélancoliques (anhédonie totale ou absence de réactivité aux stimuli agréables et sévérité des autres symptômes), les caractéristiques mixtes (association d'éléments dépressifs et hypomaniaques ou maniaques), les caractéristiques atypiques, les caractéristiques psychotiques congruentes ou non à l'humeur et la catatonie.

1.2.3. Etiopathogénie et physiopathologie

1.2.3.1. De la dichotomie endogène/psychogène du XX^e siècle à l'approche intégrative du XXI^e siècle

Au début du XX^e siècle, la conception étiologique initiale de Kraepelin, a introduit la distinction entre dépressions endogènes et psychogènes. Le terme endogène se rapportait aux états « *qui ont la particularité de naître de causes internes sans circonstances extérieures décelables* ». Les états dépressifs de ce type étaient considérés comme d'origine génétique ou biologique. A l'inverse, les dépressions psychogènes étaient décrites comme réactionnelles (réaction d'une personnalité subnormale ou pathologique à un évènement défavorable), névrotiques (élaboration dépressive de conflits inconscients réactivés par une situation actuelle) ou d'épuisement (épuisement émotionnel ou affectif dû à une accumulation de différents stress ou à une situation durable de tension). Cette distinction reposait sur des différences cliniques, évolutives et de réponse aux traitements.

Ainsi les dépressions endogènes (ou psychotiques) étaient caractérisées par l'absence de facteurs déclenchant extérieurs, la sévérité des symptômes (profonde douleur morale, inhibition psychomotrice, éléments psychotiques), l'absence de réactivité à l'environnement, l'existence d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur, une évolution faite de récurrence (dépressive ou maniaque) et une bonne sensibilité au traitement médicamenteux et aux sismothérapies. A contrario, les dépressions psychogènes (ou névrotiques) se présentaient comme réactionnelles à une cause précipitante et étaient marquées par une moindre sévérité clinique (ralentissement dépressif plus rare), une plus grande fréquence de l'anxiété et de l'irritabilité et la réactivité de la symptomatologie aux stimuli externes.

Cette approche dualiste a rapidement été contestée avec l'émergence d'une hypothèse dite unitaire, considérant que l'ensemble des troubles dépressifs se trouvaient sur un continuum de sévérité allant des variations normales de l'humeur aux états pathologiques, cette approche était considérée comme quantitative (par opposition à l'approche dualiste dite qualitative). Les critiques reposaient entre autres sur l'importante variabilité clinique observée dans la dépression psychogène, sur le caractère parfois « réactionnel » de dépression endogène et sur l'évolution clinique au cours de la vie avec des patients présentant des dépressions psychogènes au début de l'âge adulte puis des dépressions endogènes dans la deuxième partie de leur vie. C'est en 1994 avec l'édition du DSM-IV que cette dichotomie a été abandonnée permettant l'émergence d'une approche intégrative de l'étiopathogénie de la dépression avec la reconnaissance d'un schéma complexe multifactoriel intégrant des facteurs génétiques, biologiques et neurofonctionnels, mais aussi psychologiques et socio-environnementaux [46,50,51].

1.2.3.2. Différentes hypothèses étiologiques et données physiopathologiques

Le caractère multifactoriel de la dépression est aujourd'hui admis, sa survenue étant sous tendue par l'interaction de facteurs multiples innés ou acquis (biologiques, génétiques, psychologiques, histoire de vie...). Les données de la littérature actuelle sur les différentes approches explicatives de la dépression sont nombreuses.

1. Facteurs psychologiques

De nombreux modèles explicatifs de la dépression existent. Le modèle psychanalytique est fondé sur une théorie de l'inconscient pulsionnel, la dépression y résulte du retournement contre soi de l'agressivité inconsciente destinée à un objet intériorisé (une autre personne). Le modèle interpersonnel se fonde sur l'hypothèse centrale que la dépression résulte des interactions négatives avec les autres et de conflits interpersonnels. Il focalise sur les pertes, les défauts d'image de soi ou de transition, l'isolement social et les déficits de comportements sociaux. Le modèle comportemental considère que la dépression relève d'un déficit des processus de renforcement qui maintiennent l'activité du sujet à son niveau habituel. Le modèle cognitif base la dépression sur un traitement erroné de l'information où les croyances irrationnelles et les pensées négatives envers soi,

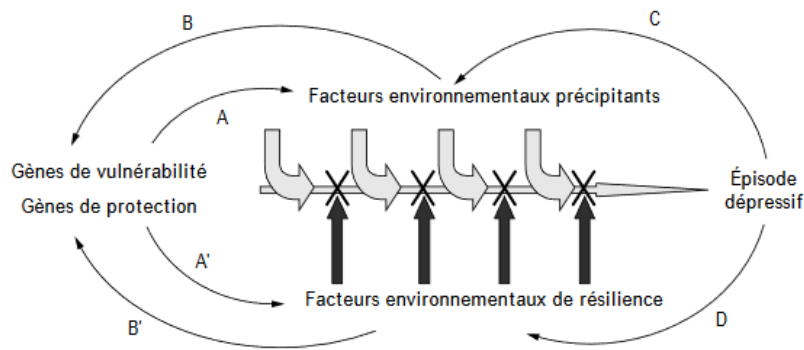
l'environnement et l'avenir, acquises précocement et stockées de longue date, rendent durables les affects dépressifs [52].

2. Facteurs génétiques et environnement

Dès 1922, Kraepelin pressent, du fait de l'agrégation familiale des troubles de l'humeur, l'implication de facteurs génétiques dans leur genèse. C'est seulement un demi-siècle plus tard que le polymorphisme des gènes de la tyrosine hydroxylase, de la monoamine-oxydase A, du transporteur de la sérotonine ou la tryptophane hydroxylase ont été identifiés et mis en lien avec la dépression sans pour autant permettre d'établir un lien direct de causalité.

Parallèlement, le lien entre les événements de vie et les facteurs socio-environnementaux d'un côté et dépression de l'autre ont aussi été identifiés de longue date avec des facteurs de vulnérabilité précoces (perte parentale, carence affective, sévices notamment sexuels), des facteurs de vulnérabilité contemporains de la dépression (carence de support social qu'il soit familial, amical, professionnel) et des événements de vie stressants précipitant [46].

Les schémas actuels s'orientent vers une vulnérabilité génétique modulant l'impact des événements de vie ou facteurs socio-environnementaux. En effet, face à un événement de vie stressant, environ 10% seulement des sujets exposés déclencheront un épisode dépressif. Une plus grande vulnérabilité à la dépression suite à des événements de vie a été identifiée chez des sujets porteurs de l'allèle court par rapport aux sujets porteurs de l'allèle long du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Cet allèle court génère une moindre efficacité du transporteur, et de ce fait, une altération du métabolisme sérotoninergique. Cette vulnérabilité est d'autant plus marquée que les sujets ont subi des maltraitances dans l'enfance. Ainsi, l'environnement module l'expression génétique [53–55]. Gorwood propose, en 2009, une schématisation des différentes interactions possibles entre génome et environnement qu'elles soient sources d'une vulnérabilité à la dépression ou au contraire « protectrices » par rapport à sa survenue.



A = Les facteurs de susceptibilité génétique peuvent surexposer des individus à des facteurs de risque environnementaux (corrélation gène*environnement).
 B = Des facteurs de risque précoce peuvent modifier l'accès à des gènes de vulnérabilité (épigénétique).
 A' & B' = Le même type d'interaction peut se retrouver pour des facteurs de protection et de résilience.
 C & D = Une partie non négligeable de la vulnérabilité est acquise du fait même de la présence du trouble (C-neurotoxicité de la dépression), mais ce handicap peut se révéler une nouvelle source de renforcement pour d'autres (D).

Figure 1 : Modèle d'interactions gène-environnement [56]

De plus, différentes études montrent un taux plus élevé de troubles psychiatriques notamment de troubles de l'humeur, chez les sujets dont les mères ont été exposées à un évènement de vie stressant (décès du père, catastrophe naturelle) durant la grossesse [57]. Cette sensibilisation au stress in utero pourrait être liée à la mise en place d'une hyper réactivité du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) persistant à l'âge adulte, ce qui rendrait alors l'individu vulnérable aux effets pathogènes d'un stress majeur. Par ailleurs il a été montré chez le rongeur, qu'un maternage intensif diminue la sensibilité des individus au stress. En effet ce comportement module des mécanismes qui régulent sur le long terme l'expression génique, au niveau du gène du récepteur aux glucocorticoïdes en augmentant (par déméthylation du gène) et en facilitant (décompactage des histones) son expression. Ainsi, la densité de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe est augmentée permettant une rétroaction négative sur le système HHS [53,58].

L'interaction entre génome et environnement, plus que ces deux facteurs pris en compte séparément, semble donc expliquer la vulnérabilité ou l'absence de vulnérabilité au stress, pourvoyeuse de la dépression.

3. Stress, inflammation et immunité

Comme nous avons commencé à le voir, plusieurs arguments existent pour un modèle inflammatoire de la dépression, médié par l'axe HHS. L'hypercortisolémie provoque des troubles des émotions et du fonctionnement cognitif, des perturbations des systèmes monoaminergiques et une réduction de volume des structures limbiques analogues à ceux observés dans la dépression [59]. De nombreuses études ont retrouvé chez les sujets déprimés, une hypersécrétion de cortisol et une modification des rythmes nyctéméraux de sécrétion. Ces perturbations du système inflammatoire ont d'abord été considérées responsables de la dépression. Aujourd'hui elles semblent être impliquées mais non responsables, en jouant un rôle au travers des réactions de stress et d'anxiété des sujets déprimés et donc en influençant la vulnérabilité à la dépression. L'hyper-réactivité du système HHS consiste en des réponses plus rapides, plus intenses, et plus durables dans des situations aversives. Parallèlement, la réduction des récepteurs aux corticoïdes au niveau de l'hippocampe empêche le rétrocontrôle négatif de celle-ci sur le système HHS et le taux de CRH est augmenté au niveau de l'amygdale (impliquée dans le traitement de émotions) [60]. Certains antidépresseurs (de classes différentes) ont montré une action sur les perturbations du système HHS et la cinétique de leur effet sur les récepteurs au corticostéroïdes est parallèle à celle de l'amélioration clinique [59].

A côté de ce modèle neuro endocrinien, un modèle cytokinergique a émergé dès les années 1990. Les cytokines sont des médiateurs glycoprotéiques intervenant dans les interactions à courte ou moyenne distance entre les différentes cellules de l'immunité. Certaines cytokines seraient responsables d'une activation de l'axe HHS en provoquant une hypersécrétion de CRH, d'une immuno-régulation périphérique sur le métabolisme de la sérotonine via une action sur la synthèse et le transport du tryptophane et de la survenue de symptômes non spécifiques dans la dépression (anorexie, trouble du sommeil). Plusieurs études ont retrouvé des taux élevés de cytokines plasmatiques chez des sujets souffrant de dépression, témoignant d'une activation auto-immune. Cependant, la plupart des résultats sont contradictoires et ceux-ci sont limités par des aspects techniques (prélèvements périphériques uniquement). De ce fait, les modifications périphériques des taux de cytokines sont difficiles à interpréter. Elles peuvent être le reflet d'un dysfonctionnement secondaire à la dépression ou renvoyer à l'étiopathogénie du trouble [61].

4. Hypothèse monoaminergique

Cette hypothèse est apparue dès le milieu du XX^e siècle sous tendue par la constatation de l'efficacité des premiers traitements antidépresseurs tricycliques et de leur action sur les monoamines cérébrales. Les premières monoamines identifiées dans la physiopathologie de la dépression ont été la sérotonine et la noradrénaline.

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

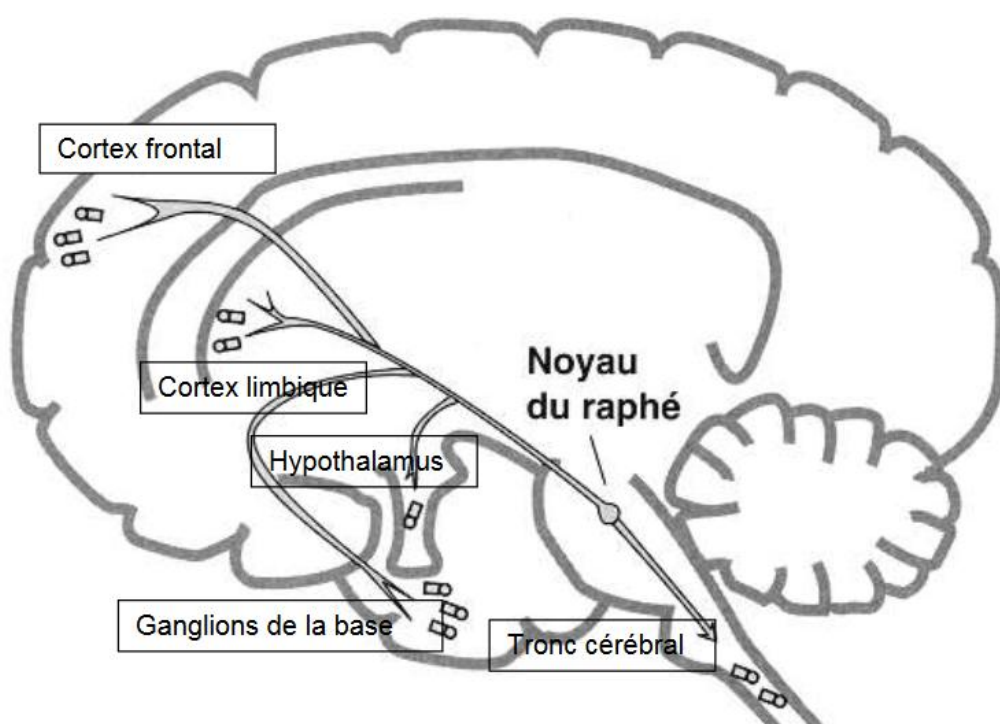


Illustration 6 : Projection des neurones sérotoninergiques, [62]

La plus grande partie des corps cellulaires des neurones noradrénergiques se situe aussi dans le tronc cérébral, mais dans le locus coeruleus dont la principale fonction est de réguler l'attention portée aux différents stimuli (d'origine interne ou externe). Le système noradrénergique, via de multiples projections axonales, est impliqué dans la régulation de l'humeur, de la cognition, de l'attention, des émotions, de la motricité et de la pression artérielle.

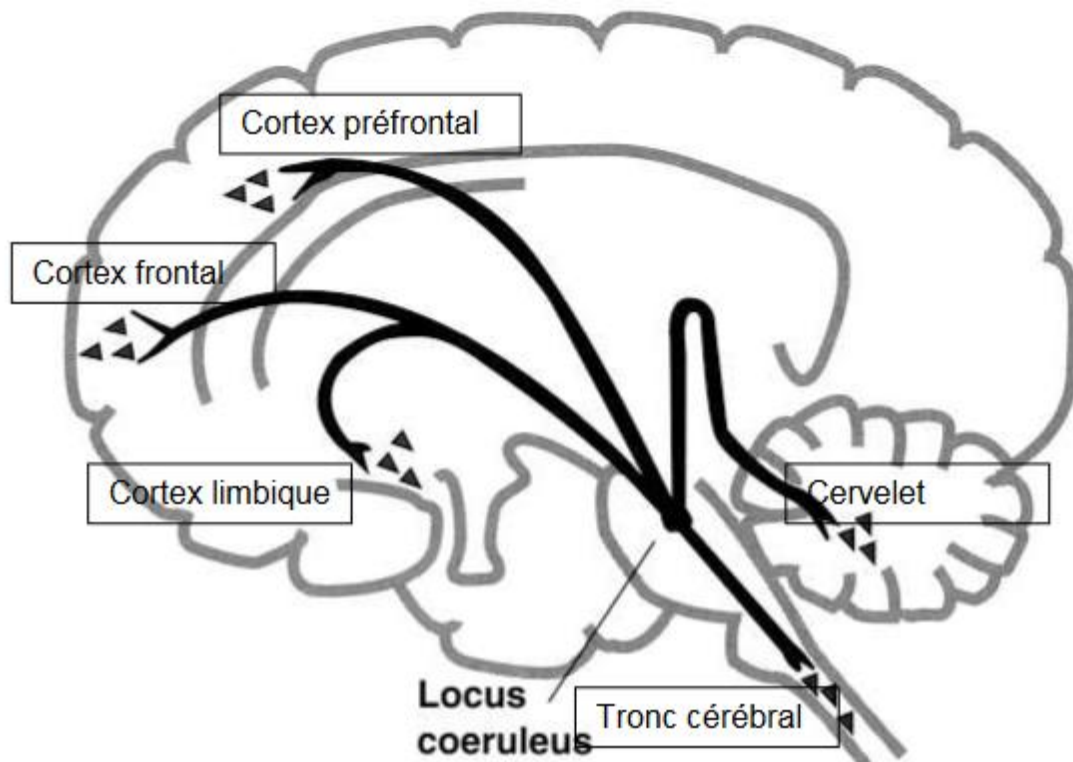


Illustration 7 : Projections des neurones noradrénergiques [62]

Ainsi l'hypothèse monoaminergique de la dépression reposait initialement sur le fait que ce trouble était lié à un déficit en sérotonine et noradrénaline. Progressivement d'autres neurotransmetteurs ont été identifiés comme ayant un rôle, dont le GABA (acide aminé) qui présente aussi un déficit, la dopamine dont le renouvellement serait diminué dans la dépression (et augmenté dans la manie) et le glutamate dont la transmission est augmentée (acide aminé). De même au-delà d'un déficit en sérotonine et noradrénaline, les sujets dépressifs présentent une perturbation du métabolisme de ces monoamines avec des modifications qualitatives et quantitatives de certains de leurs récepteurs ou autre protéines impliquées dans leur métabolisme (transporteur, protéine couplée au récepteur...) [63,64]

5. Anatomie fonctionnelle et structurale

L'identification du caractère « stressant » d'un évènement et la régulation des réponses adaptatives de l'individu à cet évènement impliquent les structures limbiques dont font partie l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal. Ces structures jouent un rôle dans la perception des émotions, la réponse et la régulation des émotions [65].

Les amygdales cérébrales sont essentielles dans le traitement d'informations émotionnelles, surtout dans le registre de la menace et de la peur. Elles sont activées par deux voies distinctes : une voie directe sous corticale permettant une réaction immédiate, et une voie corticale permettant la mise en jeu de processus cognitifs modulant la réponse à l'information, l'amplifiant ou la diminuant. Les études d'imagerie fonctionnelle chez les sujets déprimés retrouvent une hyperactivité amygdalienne en métabolisme de repos et lors de la perception de stimuli négatifs (qu'ils soient consciemment perçus ou non). Cette hyperactivité entraîne une mémorisation plus importante des stimuli négatifs et serait corrélée avec l'intensité de la symptomatologie dépressive [66].

Les amygdales sont fortement connectées aux hippocampes, structures essentielles dans les phénomènes de mémorisation, l'acquisition des connaissances, la régulation émotionnelle et la réponse au stress et dont le volume est diminué de 8 à 19% chez les patients atteints de dépression [67]. Cette réduction de volume est en lien avec des phénomènes de neurotoxicité probablement secondaire à l'anxiété et au stress et médiés par les glucocorticoïdes, les facteurs de croissance et différents neuromodulateurs. La sévérité et la récurrence des symptômes influenceraient cette modification de volume [68].

Le cortex préfrontal dorsolatéral est hypoactif dans la dépression, au repos et lors de l'induction émotionnelle. Cela peut être en rapport avec les troubles de la mémoire de travail et de l'attention, les troubles des fonctions exécutives, et le défaut de régulation émotionnelle observé dans ce trouble. Le cortex préfrontal médian (partie médiane du cortex et cortex cingulaire antérieur) lui aussi impliqué dans la régulation des émotions, subit une perte gliale lors de la dépression et l'imagerie fonctionnelle montre une hyperactivation ventrale (cortex cingulaire) et une hypoactivation dorsale (cortex médian) au repos chez les sujets déprimés [65].

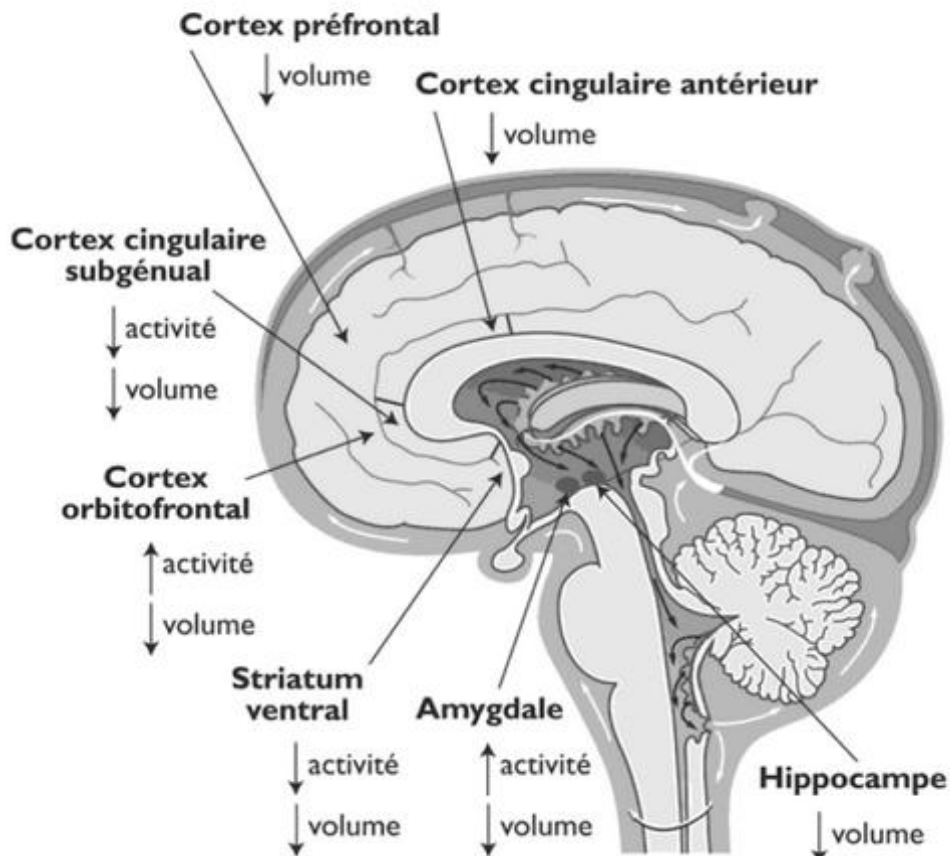


Illustration 8 : Anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles observées chez les sujets déprimés [69]

6. Modèle actuel

Jusqu'alors les différentes perturbations, neuro-endocriniennes, génétiques, monoaminergiques, radiologiques, constatées chez les sujets déprimés étaient prises en compte de manière parallèle sans parvenir à établir de liens entre les unes et les autres. Aujourd'hui les progrès dans ces différents domaines ont permis d'avoir une approche plus globale et intégrative de la physiopathologie et donc de l'étiopathogénie de la dépression.

L'identification de nouveaux neurotransmetteurs et la compréhension de leur métabolisme a permis de compléter l'hypothèse initiale monoaminergique. En effet, les voies sérotoninergiques et noradrénergiques ne sont pas les seules impliquées dans le mécanisme du trouble dépressif et les différentes voies ne sont pas en opposition mais au contraire des liens existent entre les différents systèmes, par exemple la voie GABA-ergique régule l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé.

De même l'imagerie fonctionnelle a permis de mettre en évidence que la dépression n'est pas liée à l'altération d'une seule région cérébrale mais plutôt à un défaut de connectivité entre différentes structures avec un dysfonctionnement du circuit corticolimbique. Le manque de régulation corticale du système limbique en réponse à un stress pourrait expliquer l'hypersensibilité au stress, l'irritabilité et la tendance au suicide retrouvés dans la dépression.

Par ailleurs, il est aujourd'hui établi que le cerveau n'est pas un organe statique mais au contraire qu'il est doué de plasticité, laquelle permet toutes formes d'apprentissage ou de processus adaptatifs. La plasticité neuronale, la repousse des dendrites et la mise en évidence de la neurogénèse chez l'adulte ont montré le potentiel de récupération du cerveau. Ces modalités de plasticité sont sous le contrôle de facteurs trophiques et sont altérées par des situations de stress aigu ou chronique. Ainsi, l'imprégnation des glucocorticoïdes secondaire à un stress a des effets neurotoxiques, notamment dans l'hippocampe, en activant les circuits glutamatergiques et en diminuant le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Ce dernier fait partie des neurotrophines, une diminution intracérébral de son taux prédisposerait à la dépression tandis qu'une augmentation produirait un effet antidépresseur. Il serait un outil permettant l'adaptation des circuits neuronaux spécifiques de la régulation de l'humeur, aux modifications liées à l'environnement.

La dépression semble être une pathologie de la plasticité neuronale, présentant une défaillance dans les processus d'homéostasie et de résilience, face aux événements de l'environnement [64].

1.2.4. Prise en charge thérapeutique

Différentes recommandations nationales pour la prise en charge de la dépression unipolaire, ont été éditées par des collèges d'expert. Les dernières recommandations françaises datent de 2002 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES, organisme remplacé par la Haute Autorité de Santé) [52] et 2006 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSAPS) [70]. Les recommandations américaines datent de 2010 par l'APA [71] et les britanniques de 2008 avec une réactualisation en 2012 par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [72,73]. Ce chapitre s'attache à faire une synthèse, non exhaustive, de ces différents documents.

1.2.4.1. Evaluation globale

Dans les recommandations anglo-saxonnes et françaises, la première phase de prise en charge d'un trouble dépressif est l'affirmation du diagnostic du trouble et du type de trouble (EDC, trouble dépressif persistant, épisode dépressif dans un contexte de bipolarité...). La recherche de comorbidité psychiatrique et non psychiatrique et l'élimination d'un trouble induit par une substance psychoactive sont indispensables. Il est ensuite primordial d'apprécier le risque suicidaire, la sévérité des symptômes et les incapacités fonctionnelles (professionnelles, sociales, relationnelles) qu'ils entraînent, ainsi que l'existence et la qualité d'un soutien familial ou social. Le patient, ainsi que son entourage si celui-ci l'accepte, doivent être informés sur la nature de la dépression, son évolution et les modalités de prise en charge, afin d'établir avec lui un projet thérapeutique. Il est indispensable d'obtenir et maintenir une alliance thérapeutique et une bonne adhésion aux traitements.

La plupart des dépressions sont prise en charge en ambulatoire et par le médecin généraliste des patients. Un recours à un avis spécialisé est recommandé si le patient le demande, le praticien se sent insuffisamment expérimenté, la situation le nécessite (possible incidence médico-légale, contexte familial difficile, comorbidité psychiatrique), la réponse est insuffisante dans les 4 à 8 semaines ou si l'intensité des symptômes classe le trouble dans la catégorie sévère. La fréquence des consultations, lors d'une prise en charge ambulatoire, est déterminée par le médecin avec l'accord du patient, il est cependant recommandé une surveillance étroite et attentive tout au long du suivi et rapprochée en début de traitement (une consultation toutes les une à deux semaines pendant 4 à 8 semaines). Il est spécifié

que le suivi peut s'appuyer sur des contacts téléphoniques en complément des consultations.

Une hospitalisation en milieu psychiatrique est recommandée en cas de risque suicidaire, de formes sévères (symptômes psychotiques ou somatiques sévères, mise en jeu du pronostic vital), d'insuffisance de réponse au traitement, d'atypicité, de bipolarité ou de récurrence. Un isolement socio-familial ou un entourage défaillant sont aussi des facteurs pouvant conduire à une hospitalisation. Certaines situations cliniques, notamment une crise suicidaire, une prostration extrême ou des éléments psychotiques, impose une prise en charge hospitalière, et un refus de celle-ci par le patient, peut amener les professionnels de santé à recourir à des soins psychiatriques sous contrainte.

1.2.4.2. Les différents traitements de la dépression

1. Traitement médicamenteux :

- Les antidépresseurs :

Cinq catégories d'antidépresseurs ont été répertoriées, les imipraminiques (tricycliques ou non), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (sélectifs ou non de la MAO A) et les autres antidépresseurs (de mécanisme pharmacologique différent). S'ils sont tous d'une efficacité supérieure au placebo (sham), il ne semble pas exister de différence d'efficacité cliniquement et statistiquement significative entre ces différentes familles thérapeutiques. Les différentes études retrouvent un taux de réponse de 50% à 75%. Par contre, ces traitements diffèrent par leur profil de tolérance et les effets secondaires qu'ils induisent. Les antidépresseurs présentant la meilleure tolérance sont les ISRS et IRSN. Les imipraminiques et les IMAO présentent un risque plus important d'interactions médicamenteuses et le traitement par IMAO impose un régime alimentaire strict avec éviction de tous les aliments contenant de la tyramine (ou autres amines vasopressives).

Le choix du traitement antidépresseur, quand celui-ci est prescrit, se base sur différents critères. Dans les dépressions légères à modérées, en ambulatoire, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive et le plus simple à prescrire à dose efficace. Ce sont les ISRS, les

IRSN et « les autres antidépresseurs » qui remplissent le mieux ces critères. Les imipraminiques et les IMAO sont indiqués en deuxième intention du fait de leur moindre tolérance clinique et des risques d'interactions. En dehors de la tolérance et des effets secondaires, le choix du traitement antidépresseur doit aussi prendre en compte les comorbidités (psychiatriques ou non), le traitement de dépression(s) antérieure(s) (efficacité, tolérance), les traitements autres déjà prescrits au patient, les propriétés collatérales (propriétés stimulantes ou sédatives de certains antidépresseurs). Le patient doit être informé des différentes possibilités médicamenteuses, des bénéfices attendus et des risques encourus, et son consentement éclairé (voire ses préférences) doit être recueilli.

- Les autres traitements médicamenteux :

Il s'agit des anxiolytiques au premier rang desquels les benzodiazépines, ou de traitements thymorégulateurs, les antipsychotiques, essentiellement atypiques ou de deuxième génération, les antiépileptiques et les sels de lithium. Ces derniers peuvent être utilisés comme potentialisateurs des traitements antidépresseurs.

2. Les psychothérapies

- La thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

Cette psychothérapie, développée dans les années 1950 et formalisée dans les années 1970, est basée sur les modèles cognitif et comportemental de la dépression. Elle repose sur une approche éducative, où le sujet dépressif apprend à reconnaître ses modèles de pensées négatives et à ré-évaluer ses pensées et comportements. L'objectif est de développer des compétences pour identifier ces pensées et comportements problématiques afin de les éviter et d'intégrer un éventail de stratégie d'adaptation. Le patient est acteur de sa prise en charge, la thérapie est structurée et limitée dans le temps. De nombreuses études et méta-analyses existent sur l'efficacité de la TCC et concluent à une efficacité équivalente aux antidépresseurs dans les épisodes dépressifs d'intensité faible à modérée. Son champ d'application est large avec des indications dans les troubles anxieux et dans la schizophrénie.

- La thérapie inter-personnelle (TIP)

La TIP est apparue au début des années 1980 et se base sur le modèle interpersonnel de la dépression mais aussi sur les théories sociales et de l'attachement. Elle s'intéresse à la

problématique interpersonnelle actuelle du sujet déprimé, et non à celle du passé, et se focalise sur une parmi quatre reconnues comme corrélées à l'émergence de la dépression (deuil, déficit interpersonnel, conflit, changement de rôle social). C'est une psychothérapie structurée, limitée dans le temps et contractualisée. Elle est centrée sur une des problématiques précises, identifiée par le patient (co-thérapeute) et le thérapeute et a pour but de développer l'auto-observation, augmenter l'estime de soi, l'efficacité personnelle et la motivation. Son efficacité est reconnue dans les épisodes dépressifs, en mono ou bi thérapie (association avec un antidépresseur), en fonction de la sévérité clinique. Elle est aussi indiquée en bithérapie (association à un traitement thymorégulateur) dans la bipolarité et est à l'étude dans la prise en charge des troubles de la personnalité (personnalité borderline notamment).

- Les autres psychothérapies

De nombreuses autres psychothérapies existent et en dehors de la TIP et de la TCC seule les thérapies de couple (ou familiales), les thérapies psychodynamiques et la thérapie de résolution de problèmes semblent avoir montré une efficacité dans la prise en charge des épisodes dépressifs de sévérité faible à modérée et sont recommandées. Quand celle-ci est recommandée, le choix de la psychothérapie, dépend des antécédents de réponse du patient, de la disponibilité et de la préférence du patient.

Les autorités françaises recommandent une psychothérapie de soutien systématique, basée sur des interventions éducatives sur la maladie et son traitement, auprès du patient et de son entourage, la résolution des problèmes de vie courante et les conseils d'hygiène de vie.

Les recommandations du NICE soulignent l'efficacité d'interventions psychosociales dites de faible intensité (en opposition aux psychothérapies qualifiées d'intervention de forte intensité), dans les épisodes dépressifs de sévérité faible à modérée et comprenant la TCC par ordinateur, la psychothérapie de soutien (guided self-help), et les programmes d'activité physiques en groupe.

3. Les techniques de stimulation cérébrale

Les sismothérapies sont reconnues comme le traitement de la dépression offrant le meilleur taux de réponse, de 70% à 90%. Elles sont recommandées dans les troubles dépressifs n'ayant pas, ou insuffisamment, répondu aux traitements médicamenteux et psychothérapeutiques, ou en cas de menace du pronostic vital avec un besoin de réponse urgente, les crises suicidaires, les formes catatoniques ou avec prostration et le refus alimentaire. En effet, le nécessaire recours à l'anesthésie générale limite les indications de cette technique de stimulation cérébrale.

Seule l'APA, mentionne les TMS et la stimulation du nerf vague dans ses recommandations. Les TMS ont été approuvées par la FDA, en 2008, dans le traitement de l'EDC chez les sujets n'ayant pas montré une réponse clinique satisfaisante après l'essai d'au moins un traitement antidépresseur bien conduit (posologie minimale efficace et durée suffisante). L'utilisation de la stimulation du nerf vague est approuvée dans le traitement des dépressions résistantes mais n'a pas d'indication dans la prise en charge de la phase aiguë.

1.2.4.3. Prise en charge thérapeutique initiale

Dans les différentes recommandations, elle est fonction de la sévérité initiale des symptômes, du choix du patient et de la réponse aux différents traitements. Le traitement comporte au minimum deux phases, une phase d'attaque dont l'objectif est la rémission complète des symptômes et la phase de consolidation dont l'objectif est de prévenir la survenue d'une rechute. Une troisième phase de maintenance peut être nécessaire en cas de risque de récurrences ou de trouble bipolaire et son objectif est de prévenir la récurrence.

1. Phase aiguë

Quel que soit la présentation clinique la phase d'évaluation globale est recommandée, de même qu'une surveillance rapprochée et qu'une éducation thérapeutique. De plus, la tolérance et l'efficacité doivent être réévaluées régulièrement quel que soit le traitement choisi.

- EDC d'intensité faible :
 - intervention psychosociale de faible intensité seule ou associée à un traitement médicamenteux par antidépresseur si antécédent de dépression sévère, ou épisode d'une durée de 2 ans ou plus, ou échec pour le NICE
 - psychothérapie ou antidépresseur ou association des deux pour l'ANAES et l'APA. L'association est à privilégier en cas de stress psychosocial significatif, de conflit intrapsychique, de difficultés interpersonnelles, trouble de la personnalité ou de préférence du patient (selon l'APA). Les antidépresseurs de choix sont les ISRS, les IRSN ou les antidépresseurs classés dans la catégorie « autres antidépresseurs ».

- EDC d'intensité moyenne : psychothérapie ou antidépresseur ou association selon les mêmes critères.

- EDC d'intensité sévère : antidépresseur avec ou sans psychothérapie. La présence d'éléments psychotiques requiert un traitement par antipsychotique atypique. Les ECT sont indiquées en cas de nécessité d'une efficacité rapide ou d'antécédent de non réponse au traitement médicamenteux avec réponse aux ECT.

2. Phase de consolidation et de maintien

Après obtention d'une rémission clinique le traitement antidépresseur doit être poursuivi pour une durée de 6 à 9 mois, à dose efficace, afin de limiter le risque de survenue de rechute (réapparition de symptômes cliniques dans les 6 mois suivant la guérison). En cas de traitement uniquement psychothérapeutique, la conduite à tenir et les protocoles pour un traitement de consolidation ne sont pas clairement établis.

La poursuite du traitement dans une phase de maintien est indiquée dans les cas de dépression chronique (durée d'au moins deux ans), s'il s'agit d'un troisième épisode (ou plus) ou si le patient présente des facteurs de risque de récurrence. Le traitement antidépresseur efficace sur les deux phases précédentes est poursuivi pour une durée variable déterminée par le patient et son médecin. Une psychothérapie de type TCC seule ou associée à un antidépresseur peut être envisagée.

1.2.4.4. Conduite à tenir en cas de non réponse

Du fait du délai d'action des différents traitements de la dépression, la réponse clinique ne doit pas être évaluée avant une durée minimale de 4 semaines. Uniquement un tiers des patients répondent de manière satisfaisante au traitement antidépresseur et plus de la moitié des patients n'arrivent pas à une réduction de 50% de leurs symptômes dépressifs après trois mois de traitement. L'absence et l'insuffisance de réponse sont donc des problématiques fréquentes [74]. Dans ces deux cas de figure, la stratégie thérapeutique doit être réévaluée après s'être assuré d'une bonne observance du traitement médicamenteux ou du caractère adapté de la psychothérapie choisie, et de la bonne adhésion du patient au traitement. Le diagnostic de trouble dépressif doit être réévalué et des comorbidités, psychiatriques ou non psychiatriques, pouvant participer à la mauvaise réponse clinique, doivent être recherchées et le cas échéant prises en charge.

En cas de monothérapie psychothérapeutique, la stratégie d'adaptation thérapeutique est schématisée dans la figure suivante.

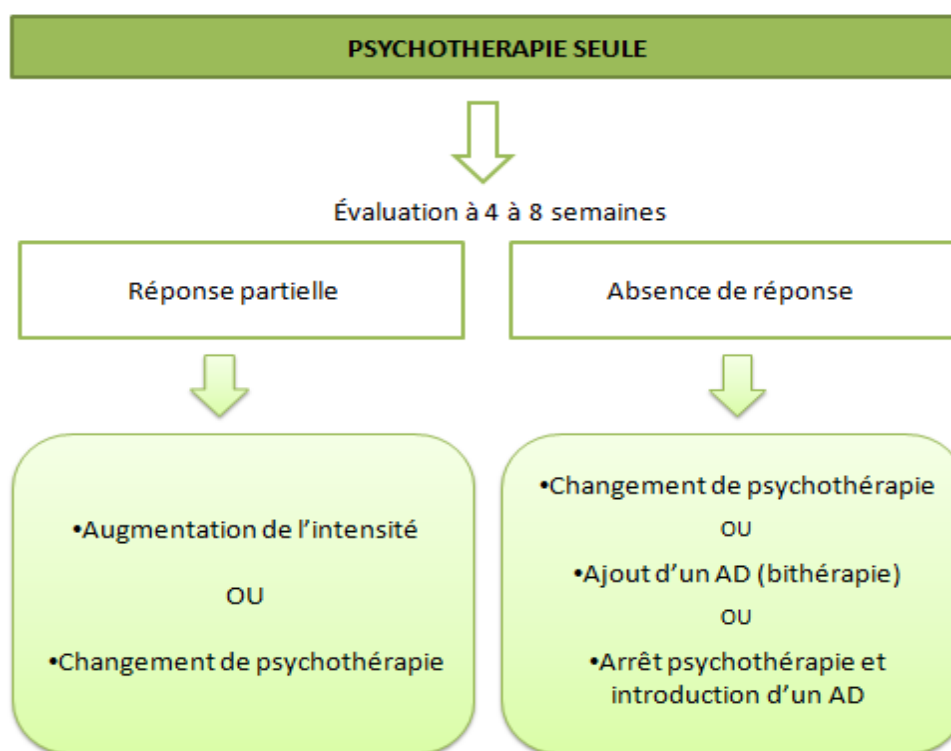


Figure 2 : Stratégie d'adaptation thérapeutique en cas d'échec de traitement par psychothérapie seule

En cas de traitement par antidépresseur (monothérapie ou association avec une psychothérapie), les possibilités d'adaptation thérapeutique sont multiples. En cas de réponse partielle et uniquement si l'antidépresseur prescrit est bien toléré, il est possible d'augmenter la posologie (si la dose maximale n'est pas déjà prescrite). En cas de réponse partielle ou d'absence de réponse, il est également recommandé d'associer un traitement par psychothérapie (si monothérapie médicamenteuse), ou de changer d'antidépresseur (ISRS, IRSN, imipraminiques ou « autre antidépresseur »). Un changement de classe pharmacologique n'a pas démontré de nette supériorité en terme d'efficacité, par rapport à un changement d'antidépresseur dans une même classe [75]. Cette démarche thérapeutique est résumée dans la figure 3.

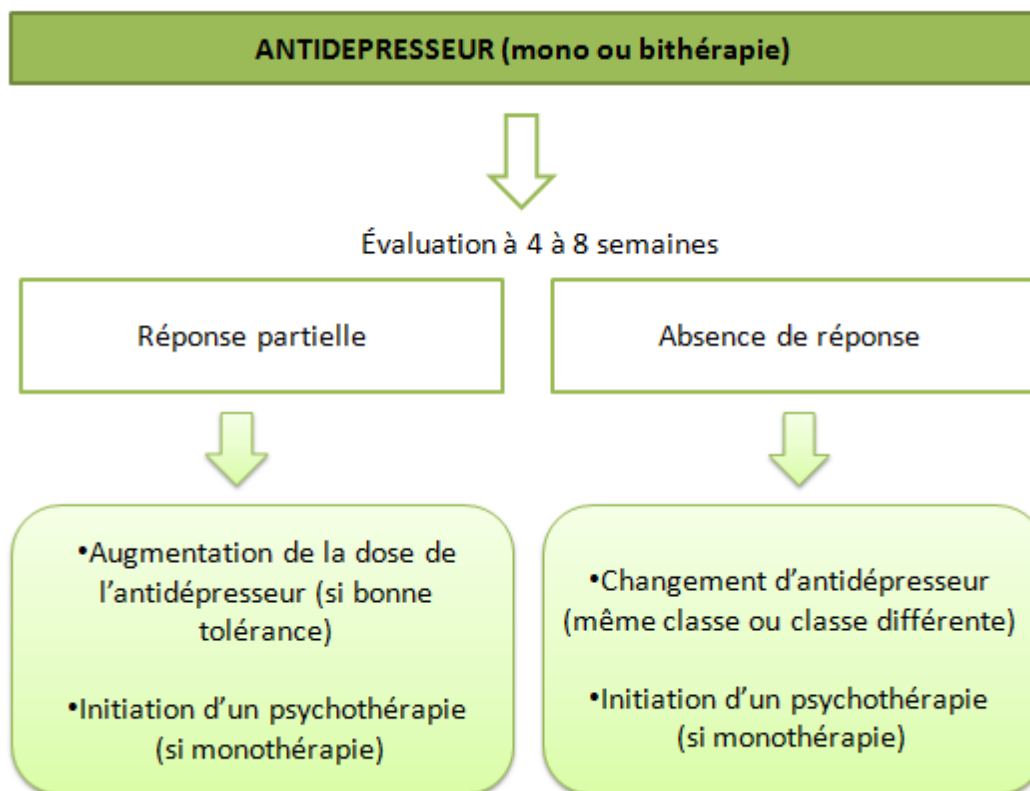


Figure 3 : Stratégie d'adaptation thérapeutique en cas d'échec de traitement par antidépresseur en monothérapie ou bithérapie (association avec une psychothérapie)

1.3. Les rTMS et la dépression

Les premières études s'intéressant aux rTMS dans le traitement de la dépression ont été menées dès le début des années 1990. Si une efficacité a rapidement été montrée la détermination des paramètres optimaux de stimulation est actuellement, toujours débattue et l'identification des indications préférentielles (en terme de population et de type d'épisode) constitue un enjeu important pour les années à venir. En 2008, la FDA a validé et en 2009 le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) a recommandé le recours aux rTMS dans la dépression résistante à un traitement médicamenteux bien conduit. Ces recommandations ont été confirmées en 2011 et 2014 par deux revues collégiales de la littérature, menées par Lefaucheur [7,19,76].

1.3.1. Dépression résistante

1.3.1.1. Définition

La définition de la dépression résistante est assez variable dans la littérature. Néanmoins, nous pouvons retenir de façon assez consensuelle qu'elle est caractérisée par une absence de rémission symptomatique après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée). La validité de cette définition requiert l'élimination d'une pseudo-résistance.

Premièrement, il est nécessaire d'éliminer un diagnostic différentiel tel qu'un trouble bipolaire ou une schizophrénie déficitaire de début insidieux (proximité des symptômes négatifs et dépressifs) et de s'attacher à rechercher une comorbidité psychiatrique entretenant le trouble dépressif (trouble de l'usage d'un produit, trouble anxieux). Deuxièmement, la qualité de l'essai d'un traitement antidépresseur doit être parfaitement renseignée en termes de posologie et de durée. La posologie optimale est la posologie maximale tolérée par le patient (dans les limites du respect des recommandations de bonnes pratiques) La durée optimale de traitement varie de 2 à 12 semaines selon les auteurs, mais la durée de 4 semaines semble être celle qui fait consensus. Enfin, il est indispensable de s'assurer de la bonne observance du traitement, lors de l'entretien, à l'aide, si besoin, d'outils psychométriques ou par la réalisation de dosages plasmatiques [77].

1.3.1.2. Données épidémiologiques et facteurs de risques

La prévalence de la dépression résistante serait comprise entre 15 et 30 % des épisodes dépressifs [77–80] et concernerait 2% de la population [81]. L'étude STAR*D, en 2006, a retrouvé un taux de rémission de 36.8% après la première ligne de traitement, de 30.6% après la deuxième ligne, de 13.7% après la troisième et de 13.% après la quatrième. Le taux de rémission était de 67%, soit une prévalence de 33% de résistance [82].

L'ensemble des caractéristiques associées à la dépression résistante sont présentées dans le tableau 2. Les caractéristiques cliniques de l'épisode sont fréquemment citées dans la littérature, comme la sévérité de l'épisode, le jeune âge de survenue, la chronicité, la durée de l'épisode. De la même manière les comorbidités psychiatriques et non psychiatriques semblent avoir un impact important.

Tableau II : Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression (d'après Holtzmann et al [76])

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

1.3.1.3. Démarche thérapeutique dans la dépression résistante

La conduite à tenir en cas de résistance à deux traitements antidépresseurs de classe différente n'est pas clairement établie. Différentes stratégies thérapeutiques ont été codifiées, mais la hiérarchie dans le recours à ces stratégies est fonction de la situation clinique et de l'expertise médicale. La figure 4 synthétise cette démarche thérapeutique.

- La bithérapie anti dépressive :

Elle repose sur la prescription simultanée de deux antidépresseurs de classes pharmacologiques différentes, avec pour objectif d'augmenter l'efficacité anti dépressive en s'appuyant sur une complémentarité des actions pharmacologiques. L'association médicamenteuse qui offre le meilleur rapport bénéfice risque semble être ISRS ou IRSN avec mirtazapine ou miansérine (autre antidépresseur). Les IMAO ne sont pas recommandés en association du fait du risque important d'interactions médicamenteuses et les bithérapies imipraminiques tricycliques avec ISRS apparaissent à risque de mauvaise tolérance [75].

- La potentialisation médicamenteuse :

Le principe est de potentialiser un traitement antidépresseur déjà prescrit en l'associant à une molécule d'une classe thérapeutique différente. La potentialisation par les sels de lithium est reconnue comme efficace dans la prise en charge des dépressions résistantes. Son efficacité nécessite une lithémie supérieure à 0,5mEq/L. Le recours aux hormones thyroïdiennes a aussi montré son efficacité, les données de la littérature sont en faveur d'une meilleure efficacité de l'hormone T3 (tr- iodothyronine) par rapport à la T4 (thyroxine) et la dose quotidienne recommandé est de 25µg (à augmenter à 50µg en cas d'absence d'amélioration après une semaine de traitement). La potentialisation par les antipsychotiques atypiques a aussi montré une bonne efficacité. Dans cette indication, les posologies sont moins élevées que dans la schizophrénie. L'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone semblent être plus efficaces que l'olanzapine. L'utilisation de traitement anticonvulsivant dans cette indication est controversée avec des résultats contradictoires en fonction des études. La lamotrigine et les dérivés de l'acide valproïque pourraient être efficaces dans certaines indications (dépression sévère pour la lamotrigine, dépression mixte pour les dérivés de l'acide valproïque). [74,83,84]

- Les IMAO :

Du fait de leur risque d'interactions médicamenteuses et du régime alimentaire strict qu'ils imposent, les inhibiteurs de la monoamine oxydase ne sont pas indiqués en première ou deuxième intention dans le traitement des troubles dépressifs. Ils restent cependant recommandés dans le traitement de la dépression résistante (après un minimum de trois échecs de stratégies thérapeutiques) du fait de leur grande efficacité [71,85,86].

- Les techniques de stimulation cérébrale :

L'ECT a depuis longtemps montré son efficacité dans la prise en charge des troubles dépressifs. Elle est indiquée en cas d'urgence médicale ou de résistance au traitement médicamenteux et psychothérapeutique. Elle est souvent proposée après de multiples échecs thérapeutiques et son taux de réponse serait compris entre 50 et 90%.

La VNS est recommandée par l'APA dans les dépressions résistantes après échec de quatre stratégies thérapeutiques dont l'ECT [71]. Dans les autres recommandations nationales ou internationales, le nombre d'échec thérapeutique requis n'est pas spécifié.

Les rTMS sont citées dans les différentes recommandations nationales ou internationales pour le traitement des dépressions résistantes mais leur place (2^{ème} ligne de traitement, 3^{ème} ligne de traitement...) n'est que rarement précisée [74]. En effet, leur efficacité dans cette indication est établie mais l'impact du niveau de résistance médicamenteuse sur celle-ci est toujours discuté [19].

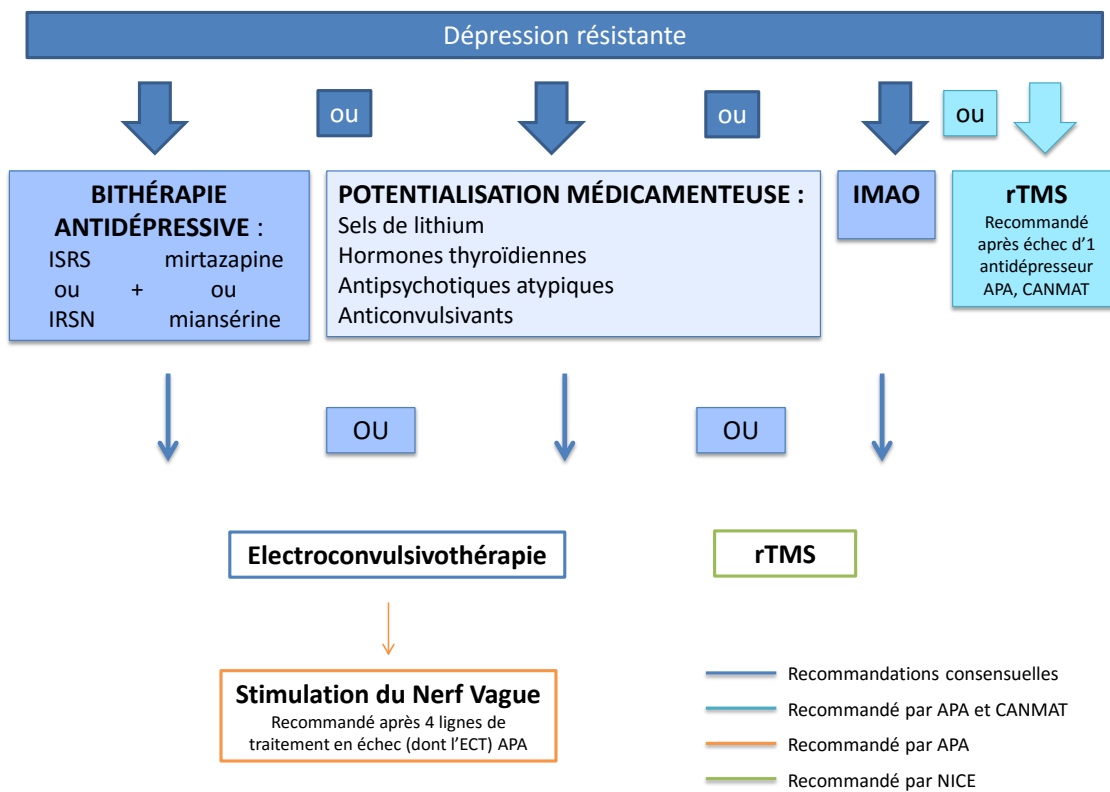


Figure 4 : Démarche thérapeutique de la dépression résistante

1.3.2. Historique et données actuelles

1.3.2.1. La démonstration de l'efficacité des rTMS

Pour mémoire, le principe des TMS, basé sur la loi de Faraday, est de réaliser une stimulation magnétique focalisée, non invasive, de l'encéphale. Des pulsations électriques sont déchargées au sein d'une bobine électromagnétique placée au contact du cuir chevelu. Un champ magnétique, proportionnel au courant déchargé initialement, est généré par le courant circulant dans la bobine. Il est dirigé perpendiculairement en direction du cortex cérébral et passe au travers des os et tissus mous (sans en être affecté). Ces pulsations magnétiques induisent un courant électrique dans les tissus stimulés [2]. A partir du milieu des années 1980, les TMS puis les rTMS (stimulations répétées où les trains d'impulsion se succèdent à une fréquence donnée) se sont développées et ont été étudiées, principalement, en neurologie et en psychiatrie.

Les premières études évoquant un effet des rTMS sur l'humeur sont parues à la fin des années 1980 et au début des années 1990. Ainsi, en 1987, des effets thymiques sont constatés lors d'une étude sur leur utilisation en électrophysiologie et, en 1996, des stimulations localisées de différentes zones du cortex préfrontal, chez des volontaires sains, montraient des effets différentiels sur l'humeur [87,88]. Ainsi la stimulation du cortex préfrontal gauche (CPF) à haute fréquence entraînait une augmentation des taux de tristesse et une diminution des taux de joie, significatives par rapport à la stimulation du CPF droit et du cortex médian. Paradoxalement, les données en imagerie fonctionnelle montraient un hypo-métabolisme (diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose et oxygène) préfrontal gauche et un hyper métabolisme préfrontal droit [89,90]. Les deux principaux axes de recherche développés à partir du début des années 2000 ont été la stimulation à haute fréquence (HF) (à visée excitatrice) du CPF gauche ou la stimulation basse fréquence (BF) (à visée inhibitrice) du CPF droit.

Une récente méta-analyse, reprenant 29 études comparant l'efficacité de la stimulation HF du CPF gauche contre placebo (sham), retrouvait 29% de taux de réponse et 19% de taux de rémission dans le groupe rTMS contre, respectivement, 10% et 5% dans le groupe placebo [91]. Deux études de forte puissance et d'une bonne qualité méthodologique ont démontré l'efficacité de ce traitement chez des sujets présentant une dépression n'ayant pas répondu à au moins un traitement antidépresseur avec une taille de l'effet à 0,87 [92,93]. Notons que la FDA s'est appuyée sur les résultats de ces deux études pour donner son

accord, en 2009, pour l'indication de la rTMS dans le traitement de l'EDC en cas d'échec d'au moins un traitement médicamenteux antidépresseur [19]. Une deuxième méta-analyse s'intéressant à l'efficacité de la stimulation BF du CPF droit et reprenant 8 essais contrôlés (contre placebo) montrait un taux de réponse de 38% chez les sujets ayant reçu le traitement actif contre 15% chez les sujets du groupe placebo [94]. Enfin, une troisième méta-analyse, reprenant 18 essais comparant les rTMS au placebo (Sham), dans le traitement de la dépression résistante, entre 1980 et 2013, retrouvait un taux de réponse de 29% (sur 643 sujets) et un taux de rémission de 30% (sur 332 sujets) [95].

Une revue de la littérature de 2014 [19], ne retrouvait que deux études comparant l'efficacité des rTMS aux antidépresseurs [96,97]. La première comparait la stimulation gauche à haute fréquence à la fluoxétine (ISRS) et la deuxième la stimulation droite à basse fréquence et la venlafaxine (IRSN), les deux études ne retrouvaient pas de différence significative.

L'efficacité des rTMS est en lien avec la modulation des anomalies du débit sanguin cérébral, des systèmes de neuro médiation, des facteurs neurotrophiques et de l'excitabilité corticale [7,98]. Ainsi, les effets à long terme des rTMS seraient relié à son impact sur la neuroplasticité cérébrale. En effet, les rTMS moduleraient les taux de certains facteurs neurotrophiques (augmentation des taux de BDNF chez l'animal éveillé avec un stimulation à haute fréquence) et de certains récepteurs cérébraux (augmentation de la sous unité GluR1 du récepteur au glutamate dans la même étude) [99]. De plus, l'effet antidépresseur des rTMS serait corrélé à une normalisation du débit sanguin dans le cortex préfrontal gauche et les lobes temporaux moyen (débit sanguin initialement diminué) [98].

1.3.2.2. L'efficacité selon les aspects techniques

Par la suite, les études sur l'efficacité des rTMS dans la dépression se sont multipliées et se sont intéressées à différents variables, notamment techniques.

1. Le côté et la fréquence

La fréquence de stimulation, haute ($\geq 5\text{Hz}$) ou basse ($<1\text{Hz}$), dépend du côté de la stimulation. La littérature sur la stimulation HF du CPF gauche est quantitativement plus riche que celle concernant la stimulation BF du CPF droit. Une méta-analyse, reprenant les résultats de huit essais randomisé et contrôlés, focalisant sur la comparaison de l'efficacité de ces deux types de stimulation montrait une efficacité équivalente des deux approches [100]. De même, une seconde méta-analyse, reprenant les résultats de onze études ne parvenait pas à mettre en évidence de différence significative entre stimulation à haute ou basse fréquence [101]. La stimulation bilatérale, simultanée ou séquentielle, n'a pas montré un intérêt supplémentaire par rapport à la stimulation unilatérale ou à la sonde sham [19]. Notons que les fréquences de stimulation optimale pour la stimulation du CPF gauche semblent être de 10Hz à 20Hz.

2. Le nombre d'impulsions et de séances

Un nombre plus élevé de séances et de stimulations par séance semble améliorer le bénéfice thérapeutique. En effet, en 2003, une méta-analyse a permis de déterminer que le taux de réponse clinique de la stimulation HF du CPF gauche était significativement augmenté lorsque le nombre de séances était supérieur à 10 et que le nombre de d'impulsions par séance était supérieur à 1000 [102]. Notons que dans cette même étude une intensité de stimulation supérieure à 100% du seuil moteur est aussi prédictive d'un meilleur taux de réponse. En 2013 une seconde méta-analyse a retrouvé des résultats similaires pour la rTMS BF du CPF droit [94].

De plus, un essai randomisé a comparé deux schémas différents de cure de rTMS en fonction de la fréquence et de l'espacement des séances, avec un groupe « rTMS espacées » (trois séances par semaines pendant six semaines) et un groupe « rTMS quotidiennes » (cinq séances par semaine pendant quatre semaines). Les résultats

montraient une amélioration clinique significative dans les deux groupes et la comparaison ne retrouvait pas de différence significative. D'après cette étude, le schéma de la cure (fréquence et durée) n'aurait pas d'impact sur l'efficacité, seul le nombre de séances influencerait [103].

3. La méthode de ciblage

La cible de la stimulation est le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) correspondant au gyrus frontal moyen ou aux aires 9 et 46 de Brodmann. La procédure classique repose sur la détermination du « hot spot » moteur de la main, zone du scalp où la TMS produit des potentiels évoqués moteurs d'amplitude maximale (mouvement visible) de la main. Le point de stimulation est localisé 5 cm en avant de cette zone. Cette procédure est dite guidée par la fonction. Différents auteurs considèrent que la procédure classique (« règle des 5 cm ») est anatomiquement erronée. La cible obtenue serait prémotrice et non préfrontale, ainsi une distance de 7 cm séparerait le « hot spot » moteur et le CPFDL [104,105]. La neuro navigation, nouvelle technique de ciblage, utilise le couplage à l'imagerie cérébrale. Une étude comparant la méthode classique à la neuro-navigation guidée par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et ciblant l'aire 9/46 de Brodmann, montrait un gain d'efficacité grâce à la neuro navigation (en termes de réduction du score d'une échelle de dépression) [106]. Une autre étude s'intéressant à la neuro navigation couplée à l'imagerie fonctionnelle, ciblant la zone d'hypométabolisme préfrontal, était en faveur d'une amélioration des résultats et d'une possibilité de mieux comprendre le mode d'action des rTMS [107].

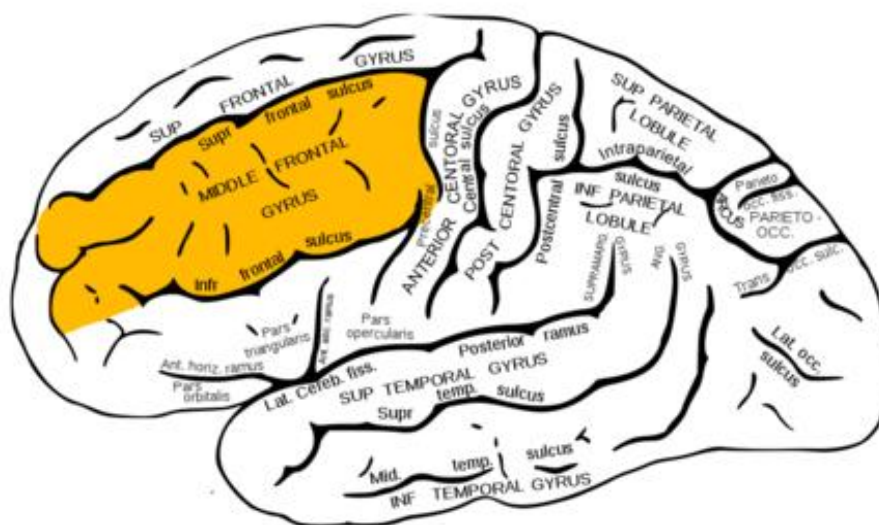


Illustration 9 : Localisation cortex préfrontal dorso-latéral, vue sagittale [108]

1.3.2.3. L'efficacité selon les aspects cliniques

1. Le caractère uni ou bipolaire :

La majorité des études sur les rTMS, inclut des sujets souffrant d'un épisode dépressif sans distinction par rapport au caractère bipolaire ou unipolaire. Pourtant, nous savons que la physiopathologie et les traitements sont différents dans ces deux cas de figures. En effet, la prise en charge médicamenteuse de la dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire, repose en première intention sur l'utilisation de thymorégulateur et un traitement antidépresseur n'est jamais prescrit en monothérapie, et très rarement en première intention (risque important de survenue d'un épisode maniaque).

Une revue de la littérature en 2014 comptabilisait 10 essais randomisés contre placebo (sham) se focalisant sur la dépression unipolaire et confirmait l'efficacité des rTMS dans cette indication. Un même nombre d'études s'intéressant à la dépression dite bipolaire était recensé, mais de méthodologie variable et ne permettant donc pas de conclure sur l'efficacité dans cette indication [19]. Une seconde revue de la littérature de la même année, incluant 29 essais randomisés contre placebo (sham), ne retrouvait pas de différence d'efficacité (en termes de réponse ou rémission) entre les études portant sélectivement sur des dépressions unipolaires et les études portant sur des échantillons mixtes [91]. Dans une analyse rétrospective naturaliste, portant sur un échantillon de sujets dépressifs unipolaires (épisode isolé ou récurrent) ou bipolaire, aucune différence significative n'était retrouvée en terme de diminution du score de l'échelle HDRS (ou HAMD, échelle d'évaluation symptomatique de la dépression de Hamilton) entre les deux populations [109]. Sur le plan des effets secondaires, une revue de la littérature de 2008, suggère que le traitement par rTMS n'expose pas à un risque supérieur de survenue d'épisode maniaque ou hypomaniaque par rapport au placebo (sham) [110].

2. Le genre et l'âge :

Le genre ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité des rTMS, ainsi différentes études ou méta-analyses n'ont pas retrouvé de différence significative [20,38,109,111].

L'influence de l'âge (plus ou moins de 65 ans) sur la réponse clinique aux rTMS est encore discutée. Certaines études ou méta-analyses retrouvent une diminution de l'efficacité avec l'âge [38,112] tandis que d'autres n'identifient pas cette variable comme prédictive d'une moindre réponse [20,109,111,113]. Notons que l'âge serait aussi un facteur de résistance aux antidépresseurs. De plus, l'atrophie corticale retrouvée chez les sujets âgés serait responsable d'une diminution de l'accessibilité à la stimulation du CPF [38]. Une étude montrant une amélioration significative des scores de dépression en ajustant l'intensité de la stimulation au degré d'atrophie corticale mesurée sur l'IRM chez des sujets âgés de 55 à 75 ans, va dans le sens d'une confirmation de cette hypothèse [114].

3. La bithérapie avec les traitements antidépresseurs :

Parmi toutes les études s'intéressant aux rTMS dans la dépression, la plupart d'entre elles incluent des sujets recevant simultanément des traitements médicamenteux (essentiellement des antidépresseurs). Cependant les données en rapport avec le traitement pharmacologique ne sont pas contrôlées ou analysées. En 2014, une revue de la littérature [19] s'est intéressée aux quelques études portant sur le sujet en distinguant l'association et la potentialisation.(« add-on therapy »). L'association est l'introduction du traitement antidépresseur au moment de la cure de rTMS. La potentialisation est le démarrage de la cure de rTMS après introduction du traitement antidépresseur.

Concernant l'association traitement médicamenteux antidépresseur et rTMS, les résultats de trois des cinq études vont dans le même sens qu'une méta-analyse [115] retrouvant un taux de réponse de 43% avec l'association rTMS et antidépresseurs (différentes classes) contre 27% avec l'association « sham » et antidépresseurs. Ces résultats sont en faveur d'un effet additif des rTMS. Au sujet de la potentialisation d'un traitement antidépresseur par une cure de rTMS, les résultats de trois études (sur cinq) sont en faveur d'un possible effet potentialisateur. La comparaison de ces deux stratégies, association et potentialisation ne semble pas avoir été étudiée.

4. Les caractéristiques cliniques de l'épisode :

Différentes caractéristiques cliniques de l'épisode semblent avoir une influence sur l'efficacité des rTMS.

La durée de l'épisode dépressif aurait une influence sur l'efficacité du traitement par rTMS. En effet, une courte durée d'épisode serait en faveur d'une réponse clinique. En 2004, dans un essai randomisé contrôlé comparant les rTMS et la stimulation sham, les résultats suggéraient qu'une durée d'épisode plus courte favorisait la réponse clinique au traitement actif, diminution de 52% de l'HDRS chez les sujets avec un épisode durant moins de quatre ans contre 6% chez les sujets avec un épisode durant plus de dix ans [116]. Quelques années plus tard, un autre essai randomisé confirmait ces résultats avec une durée d'épisode inférieur à deux ans prédictive d'une réponse clinique aux rTMS [92]. Deux autres études ont permis d'affiner ces résultats en suggérant qu'une durée d'épisode plus courte, inférieure à 6 mois, était prédictive d'une réponse clinique. En effet, un essai randomisé contrôlé s'intéressant aux mécanismes d'action des rTMS, retrouvait une différence en termes de durée d'épisode entre répondeurs et non répondeurs avec respectivement, 5.8 mois et 17.5 mois [117]. Puis, une étude cherchant à définir des facteurs prédictifs de réponses aux rTMS, a reproduit ces résultats avec une durée d'épisode de 5.5 mois chez les répondeurs et de 16.3 mois chez les non répondeurs. L'analyse de régression logistique binaire permettait de conclure qu'une durée d'épisode inférieur à 5 mois était un des principaux facteurs prédictifs indépendants de réponse aux rTMS [20]. Malgré une différence significative selon la durée de l'épisode entre répondeurs (74.1% de durée < 5mois) et non répondeurs (44.2%) dans une seconde étude menée par les mêmes auteurs, le caractère indépendant de ce facteur prédictif n'a pas été confirmé [111].

Le traitement par rTMS est considéré comme moins efficace dans les dépressions avec caractéristiques psychotiques par rapport aux dépressions n'en présentant pas. En effet, deux méta-analyses retrouvaient une efficacité comparable des ECT et rTMS dans la dépression sans éléments psychotiques mais une efficacité comparativement moins importante des rTMS dans les épisodes dépressifs présentant ce type de symptômes [118,119].

Différentes études se sont intéressées à la présence, à l'initiation du traitement, de certains symptômes comme les troubles du sommeil ou l'agitation, toujours dans le but de

préciser les facteurs prédictifs de réponse clinique. En 2003, un essai randomisé et contrôlé, comparant rTMS et stimulation sham, montrait une meilleure réponse aux rTMS chez les sujets présentant une agitation importante en début de traitement (échelle CORE évaluant les troubles psychomoteurs dans la dépression) [120]. En 2007, une seconde étude retrouvait des résultats inverses avec un score d'agitation (échelle CORE) supérieur chez les sujets non répondeurs (5.36 versus 2.07 chez les sujets répondeurs) et un score de ralentissement supérieur chez les sujets répondeurs (11.1 versus 7.3 chez les sujets non répondeurs) [20]. En 2008, les mêmes auteurs confirmaient, après régression logistique linéaire, qu'un important ralentissement (échelle HAMD) était en faveur d'une réponse clinique [111]. Ces auteurs ont aussi identifié les perturbations du sommeil (échelle HAMD) comme facteur prédictif indépendant de réponse aux rTMS et un haut niveau d'humeur dépressive et de culpabilité (échelle HAMD) comme facteurs prédictifs négatifs. Enfin, ils ont retrouvé un niveau plus élevé d'anxiété (échelle HAMD) chez les non répondeurs (4 versus 2.67 chez les répondeurs). De plus, en 2009, une étude multicentrique retrouvait des résultats en faveur d'une prédictibilité positive d'une plus importante sévérité de la symptomatologie dépressive initiale (score à l'échelle MADRS validée pour le diagnostic positif d'EDC et l'évaluation de l'intensité des symptômes), de l'absence de comorbidités anxieuses, et du caractère unique de l'épisode [92].

5. La résistance médicamenteuse :

L'efficacité des rTMS en fonction de la résistance médicamenteuse de l'épisode dépressif, et du niveau de cette résistance le cas échéant, a beaucoup été étudiée ces dix dernières années. En effet, la FDA recommande le recours aux rTMS après échec d'au moins un traitement médicamenteux de type antidépresseur. En 2006, une méta-analyse de six différentes études montrait que la résistance au traitement antidépresseur (définition variable en fonction des études, de un à trois échecs médicamenteux) était en faveur d'une moindre réponse aux rTMS [38]. En 2007, une étude portant sur 70 sujets, retrouvait une différence significative en termes de nombre d'échec de traitement par antidépresseur entre répondeurs (4.6 échecs) et non répondeurs (10.27 échecs) et identifiait un faible niveau de résistance médicamenteux (faible nombre d'essai thérapeutique, chiffre non précisé) comme facteur prédictif de réponse [20]. Les mêmes auteurs ont reproduit leur résultat en 2008 concluant à la prédictibilité négative d'un haut niveau de résistance médicamenteuse (au moins trois essais thérapeutiques médicamenteux sans réponse suffisante) [111]. Une quatrième étude en 2009, confirmait les résultats précédents avec une corrélation entre réponse clinique et faible niveau de résistance (un seul traitement médicament inefficace) [92].

Les résultats de ces quatre études ont permis à différents auteurs de conclure qu'un seul échec médicamenteux antidépresseur était prédictif d'une réponse clinique de bonne qualité aux rTMS [19,121]. Cependant, une revue de la littérature en 2013 concluait à une absence de différence d'efficacité des rTMS en fonction du degré de résistance médicamenteuse des différents échantillons [91]. Dans le même sens, un récent essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité de ce traitement en terme de qualité de vie ne retrouvait pas d'influence du niveau de résistance médicamenteuse [122].

1.3.3. Perspectives d'avenir

Les rTMS (stimulation du CPF gauche à HF ou du CPF droit à BF) ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la dépression. Elles sont d'ailleurs recommandées aux États-Unis dans cette indication par la FDA et l'APA ainsi qu'au Canada. Depuis le début des années 2000, la méthodologie a été nettement améliorée grâce à une optimisation des paramètres de stimulation (nombre de séances et nombre d'impulsions par séances). Récemment, l'importance du nombre total de stimulation dans la réponse au traitement a été soulignée. Seule la méthode de ciblage de la zone de stimulation semble être encore en discussion. D'une part, dans la méthode « classique » ou clinique, la distance entre le point de stimulation et le « hotspot » moteur est remise en cause et d'autre part, la neuronavigation semble être une alternative intéressante à cette méthode quelque peu incertaine.

Si les rTMS ont d'abord été perçues comme un traitement comparable à l'ECT, il est aujourd'hui admis que leur efficacité serait plutôt comparable au traitement médicamenteux par antidépresseur. Ainsi, d'après la littérature actuelle, leurs taux de réponse et rémission sont estimés à approximativement 50-55% et 30-35% mais les études portent dans la grande majorité des cas sur des populations résistantes au traitement médicamenteux [123]. L'enjeu actuel est de définir un profil de patient répondeur aux rTMS. Différents critères cliniques ont ainsi été étudiés. Une durée courte de l'épisode, un faible niveau de résistance médicamenteuse et l'absence de caractéristique psychotique semblent être en faveur d'une meilleure réponse. Notons que ces critères sont aussi associés à une moindre résistance au traitement médicamenteux. Le genre et le caractère uni ou bipolaire ne semble pas avoir d'influence. L'influence de l'âge, de la sévérité de l'épisode actuel et de la place des rTMS dans le cadre d'une bithérapie (effet additif ou potentialisateur) sont encore discutées. De plus un certain nombre de caractéristiques cliniques (l'agitation ou le ralentissement

psychomoteur, les troubles du sommeil, l'humeur dépressive...) ont été associées à une réponse ou au contraire, à une non réponse, mais uniquement de manière sporadique et certains de ces résultats n'ont pu être reproduits. De plus la grande majorité des études sur le sujet s'intéresse à la réponse clinique en fin de cure de rTMS. Or, en 2004, une étude prospective montrait une poursuite de l'amélioration clinique sur les douze semaines faisant suite à l'arrêt de la cure [124].

D'autres études, avec pour objectif l'identification de données cliniques prédictives de réponse clinique doivent être menées, afin de déterminer un profil de patient répondeur et d'optimiser l'efficacité des rTMS.

2. Deuxième partie : Etude des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la dépression résistante

Les rTMS, basées sur le principe d'induction électromagnétique établi par Faraday en 1931, sont une technique de stimulation cérébrale. Mise au point à partir des années 1980 dans un but d'exploration électrophysiologique, les progrès techniques ont permis une évolution vers des stimulations à but thérapeutique, notamment en psychiatrie. L'efficacité de la stimulation du CPF droit à BF ou gauche à HF dans les troubles dépressifs et la qualité de la tolérance clinique ont été établies à partir du début des années 2000. En 2008 pour la FDA et en 2009 pour la CANMAT, les rTMS ont été recommandées comme traitement des épisodes dépressifs résistants à un traitement pharmacologique par antidépresseur. Les recommandations européennes (françaises et britanniques) mentionnent leur efficacité mais restent réservées quant à leur place dans la stratégie thérapeutique de la dépression.

En effet, en pratique clinique, le traitement de première intention du trouble dépressif (hors trouble bipolaire) est l'antidépresseur (type IRS ou IRSN), seul ou en association à une psychothérapie. Leur efficacité est comprise entre 40% et 50% en fonction des critères utilisés. Cependant une mauvaise réponse aux thérapeutiques antidépressives fait partie des facteurs de risque de chronicisation de la dépression. La prise en charge de ces épisodes dépressifs résistants est donc un enjeu important. La stratégie thérapeutique en cas de non réponse à une première ligne de traitement reste floue, et il en est de même pour la stratégie après échec d'une deuxième ligne de traitement.

Le taux de réponse des rTMS serait de 30%. Dans ce contexte, leur place dans l'arsenal thérapeutique de la dépression et les patients susceptibles d'y être répondeurs restent à préciser. Certains facteurs cliniques comme l'âge des patients, le niveau de résistance médicamenteuse, la durée de l'épisode ou certaines caractéristiques cliniques sont discutés comme facteur prédictif positif ou négatif d'efficacité avec des résultats parfois divergents dans la littérature. Ainsi, il nous est apparu intéressant d'étudier ces facteurs dans la cohorte de patient ayant bénéficié de cette thérapeutique au sein du Centre Hospitalier Esquirol de Limoges, en recherchant notamment les facteurs pouvant être prédictifs d'une réponse à trois mois de la fin du traitement, ce qui ne semble pas ou peu avoir été étudié dans la littérature [20,38,111].

2.1. Matériel et méthodes

2.1.1. Les rTMS au centre hospitalier Esquirol, à Limoges

2.1.1.1. Indication et données initiales

Au sein du département de recherche et de neurostimulation du centre hospitalier Esquirol (CHE), les patients peuvent bénéficier de rTMS comme traitement de routine dans la prise en charge d'un EDC résistant. Ils sont adressés par des psychiatres pratiquant en libéral ou au sein de l'hôpital, dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire ou lors d'une hospitalisation. Les praticiens qui souhaitent adresser un patient remplissent un dossier de pré-inclusion recueillant :

- les données socio-démographiques du patient,
- le diagnostic de l'épisode actuel selon le code diagnostique RIM-Psy (CIM10-DSM-IV-TR), pour les cinq axes (cf. annexes),
- le CGI (Clinical Global Impressions Scale, cf. annexes),
- l'histoire de la maladie (clinique et thérapeutique),
- le traitement médicamenteux complet prescrit au moment de la demande,
- l'absence de contre-indications spécifiques aux rTMS.

Les contre-indications médicales des rTMS retenues dans le service sont la présence de stimulateur ou défibrillateur cardiaque, de stimulateur neuronal implanté, de matériel métallique, les antécédents de lésion de l'encéphale ou de comitialité, la présence d'une hypertension intracrânienne ou de comitialité active, ou une grossesse. Les autres contre-indications sont techniques (impossibilité de rester immobile le temps de la séance, la non disponibilité durant le temps de la cure) ou légales (non consentement, âge inférieur à 18ans).

Après examen des dossiers de pré-inclusion, le patient est reçu par un des psychiatres du département de recherche et de neurostimulation pour une visite de pré-inclusion dans le but de vérifier les critères d'éligibilité au traitement, dont l'absence de contre indications, et de procéder à une évaluation qualitative (diagnostic selon le RIM-Psy et CGI) et quantitative (HAMD et échelle de dépression de Beck) de la symptomatologie dépressive et de sa sévérité.

Les critères d'éligibilité, pour le traitement de la dépression, au traitement sont :

- ✓ Un âge supérieur à 18ans.
- ✓ Remplir les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon les critères du DSM IV TR (cf. annexes)
- ✓ Résistance à deux antidépresseurs différents prescrits à une posologie efficace et pendant une durée minimale de trois semaines
- ✓ Avoir donné son consentement éclairé (après avoir reçu une feuille d'information).

2.1.1.2. Evaluation clinique

2.1.1.2.1. Evaluation diagnostique qualitative

1. Le code diagnostique RIM-Psy :

Le code diagnostique RIM-Psy est basé sur le codage numérique de chaque pathologie utilisé de la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) éditée par l'OMS en 1996. Ce codage est compatible avec le codage diagnostique du DSM-IV-TR (DSM IV texte révisé) édité par l'APA en 2000 [125].

Le DSM-IV-TR a été supplanté par le DSM 5 publié en juin 2013, manuel sur lequel nous avons basé la partie s'intéressant à la forme clinique et à la classification de la dépression. Une des principales différences entre ces deux manuels est la suppression de l'approche axiale. Ainsi dans le DSM IV TR, cinq axes sont définis : axe I : troubles cliniques et autres situations pouvant faire l'objet d'un examen clinique, axe II : troubles de la personnalité - retard mental, axe III : affections médicales générales, axe IV : problèmes psychosociaux et environnementaux et axe V : échelle d'évaluation globale du fonctionnement.

En ce qui concerne notre sujet d'intérêt, nous ne retrouvons que peu de différences entre les deux manuels. En termes de classification, la catégorie troubles de l'humeur a été supprimée et remplacée par les catégories troubles bipolaires et troubles dépressifs. Au sein des troubles dépressifs, la définition du caractère récurrent d'un trouble dépressif (au moins deux épisodes séparés par deux mois consécutifs sans remplir les critères d'un épisode

dépressif majeur ou caractérisé) n'a pas été modifiée. Par contre les diagnostics trouble dépressif majeur chronique (épisode dépressif d'une durée supérieure à deux ans) et trouble dysthymique (syndrome dépressif d'une intensité moins importante que l'épisode dépressif majeur et d'une durée minimal de deux ans) ont été réunis au sein d'une même entité diagnostique, le trouble dépressif persistant (cf.annexes). Du point de vue des critères diagnostiques, seul le critère d'exclusion du deuil a été supprimé pour le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (cf. annexes). La nomenclature a été modifiée ainsi un épisode dépressif majeur (DSM-IV-TR) est devenu un épisode dépressif caractérisé (DSM 5) [45,126].

2. Le Clinical Global Impressions Scale :

Le CGI est une échelle d'hétéro-évaluation du fonctionnement global du patient, prenant en compte toutes les informations disponibles au sujet du patient (symptomatologie, comportement, répercussion sur les capacités à fonctionner, histoire de vie, circonstances psychosociales, efficacité et tolérance des traitements). Le clinicien évalue trois aspects différents de la maladie, à deux temps successifs, correspondant à trois items, la gravité, l'amélioration globale (après traitement), l'index thérapeutique. Les deux premiers items sont notés selon sept paliers de gravité croissante ou d'amélioration décroissante de 1 à 7, sur les sept jours précédents la passation de l'échelle. L'index thérapeutique, lui, est un score composite tenant compte de l'effet thérapeutique et des effets secondaires du traitement selon quatre paliers qui sont effet thérapeutique important, modéré, minime et nul ou aggravation. Cette échelle est non spécifique de la maladie dépressive et elle est essentiellement utilisée dans les études cliniques [127,128].

2.1.1.2.2. Evaluation clinique quantitative

1. L'échelle de dépression de Hamilton :

La « Hamilton Rating Scale for Depression » (HAMD ou HDRS) a été créé en 1960 par Max Hamilton. Il en existe différentes versions, avec un nombre d'items variable. La version définitive élaborée par son créateur est la version à 17 items. Son objectif est d'évaluer la sévérité de la symptomatologie dépressive et son évolution sous traitement. Elle n'a pas pour but l'aide au diagnostic positif de dépression. Elle est l'une des échelles les plus utilisées dans les études cliniques thérapeutiques et de nombreux auteurs la considèrent comme le « gold standard ». Elle repose sur une hétéro-évaluation. Le clinicien évalue la symptomatologie dépressive, sur la semaine passée, selon dix-sept items pour lesquels il choisit une cotation allant de 0 à 2 (symptôme absent, léger, sévère) ou de 0 à 4 (symptôme absent, douteux, léger, moyen ou important) selon les items. Le score maximal est de 52, un score compris entre 8 et 16 correspond à une dépression légère, entre 17 et 23 à une dépression modérée et au-delà de 24 à une dépression sévère. De manière consensuelle un score inférieur ou égal à 7 est en faveur d'une rémission et un score supérieur à 16 est requis pour l'inclusion dans une étude sur la dépression [64,129–131].

2. L'échelle de dépression de Beck (BDI) :

Parfois appelé inventaire de dépression de Beck, le BDI est une auto-évaluation de l'intensité de la symptomatologie dépressive. Le patient choisit pour treize items différents une affirmation qui correspond le mieux à son état actuel. A chaque affirmation correspond une note entre 0 et 3 en fonction du degré d'intensité du symptôme évalué. La note totale est un reflet de l'intensité générale des cognitions dépressives, ainsi une note comprise entre 0 et 4 reflète une absence de dépression, entre 4 et 7 une symptomatologie dépressive légère, entre 8 et 15 une symptomatologie dépressive d'intensité modérée, et à partir de 16 une symptomatologie dépressive sévère. Cette échelle ne peut être considérée comme une échelle diagnostique. Elle permet uniquement une évaluation subjective de l'intensité de la dépression par le patient [64,132].

2.1.1.2.3. Fréquences des évaluations

Plusieurs évaluations cliniques sont réalisées, en routine, au cours de la cure de rTMS, à la fin de celle-ci, puis à distance de la cure. A chaque évaluation le patient est reçu par un médecin qui recueille ses observations médicales. Sur le plan psychométrique, l'évaluation intermédiaire comprend le BDI et les évaluations à la fin de la cure, à 1 mois et 3 mois de la fin de la cure comprennent le BDI, le CGI, l'HAMD et le code RIM-Psy.

2.1.1.3. Paramètres de stimulation et déroulement de la cure

La cure de rTMS comprend quinze séances de stimulations, avec une séance quotidienne tous les jours ouvrables de la semaine sur une durée moyenne de vingt et un jours. Chaque séance dure quarante minutes avec vingt minutes de stimulation et vingt minutes d'entretien infirmier.

L'appareil de stimulation utilisé est un MagPro (Inomed, La Farlède, France). La méthode de ciblage repose sur la méthode dite « classique » avec un repérage clinique du « hotspot » moteur et une zone de stimulation située à cinq centimètres vers l'avant qui correspond au cortex préfrontal dorsolatéral. L'intensité de la stimulation est fixée à 90% du seuil moteur. La fréquence de stimulation est soit de 10 Hz avec 2000 impulsions, au niveau du cortex préfrontal gauche, soit de 1Hz avec 1200 impulsions au niveau du cortex préfrontal droit. Lors de la mise en place du traitement, en 2007, la stimulation était à Haute fréquence et à Gauche. Fin novembre 2007, le protocole a été modifié avec une préférence pour la stimulation droite à BF. En effet, la littérature est en faveur d'une efficacité équivalente [100] et la stimulation BF présente moins de risque d'effet indésirable.

2.1.2. Protocole de l'étude

Notre étude est une étude rétrospective naturalistique, reprenant les données des patients collectées par le département recherche et neurostimulation du CHE lors de la réalisation d'une cure de rTMS, complétées par des données collectées dans leur dossier, et comparant leurs différentes caractéristiques initiales en fonction de la réponse clinique (non réponse, réponse et rémission).

2.1.2.1. Population étudiée et données recueillies

Tous les patients ayant reçu une première cure de rTMS, au sein du département de recherche du CHE, entre janvier 2007 et novembre 2015, pour un syndrome dépressif, avec un score initial à l'échelle HAMD strictement supérieur à 16, ont été inclus. Les patients dont le diagnostic d'inclusion ne correspondait pas à un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5 ont été exclus de l'étude. Les patients ayant des antécédents ou comorbidités psychiatriques constituant un critère d'exclusion du diagnostic de trouble dépressif selon le DSM-5 (trouble schizophrénique, trouble schizoaffectif ou autre trouble délirant) ont également été exclus. Les différents critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude sont résumés dans le tableau III.

Tableau III : Récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion dans le protocole de traitement par rTMS du CHE	Critères d'exclusions dans le protocole de traitement par rTMS du CHE	Critères d'inclusion spécifiques de l'étude	Critères d'exclusion spécifiques de l'étude
+Age > 18ans +Consentement éclairé +Diagnostic d'EDM (DSM-IV-TR) +Résistance à 2 antidépresseurs	+Contre-indications à un traitement par rTMS (pacemaker, stimulateur cardiaque ou cérébral, éclats métalliques au niveau de la tête, lésion encéphale, comitialité active, grossesse, hypertension intra-crânienne)	+Première cure de rTMS au CHE entre janvier 2007 et novembre 2015 +Indication : syndrome dépressif +Score HAMD >16	+Diagnostic d'inclusion non conforme +Critère d'exclusion du diagnostic d'EDC selon le DSM-5

Pour un certain nombre de patients, une divergence de diagnostic était observée entre le diagnostic d'inclusion (établi par un des psychiatres du département de recherche) et celui retenu par le psychiatre traitant dans le dossier de pré-inclusion. Cette divergence ne concernait pas le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé mais le type de trouble de l'humeur dans le cadre duquel survenait cet épisode. Pour ceux-là, l'histoire clinique et thérapeutique a été examinée à partir du dossier du patient afin de déterminer le diagnostic le plus approprié et qui a été retenu pour l'étude.

2.1.2.2. Recueil des données

Une partie des données recueillies en routine par le département recherche et stimulation a été utilisée pour l'étude : le genre, l'âge et les scores à l'échelle HAMD et à l'échelle BDI au moment de l'inclusion et à l'échelle HAMD à 1 mois et 3 mois de la fin de la cure. Le score total de l'échelle HAMD à l'inclusion a été complété par trois sous-scores. Différents sous-scores regroupant différents items ont été calculés à partir des résultats de l'HAMD à l'inclusion, un sous-score sommeil (item 4 : insomnie du début de nuit, item 5 : insomnie du milieu de nuit, item 6 : insomnie du matin), un sous-score (item 10 : anxiété psychique, item 11 : anxiété somatique) et enfin le noyau dépressif [64] (item 1 : humeur dépressive, item 2 : sentiments de culpabilité, item 7 : travail et activités, item 8 : ralentissement, item 10 anxiété psychique et item 13 : symptômes généraux).

Elles ont été complétées par différentes informations :

- la durée de l'épisode en mois. Deux épisodes dépressifs étaient considérés distincts s'ils étaient séparés par un intervalle de six mois sans que les critères d'épisode dépressif caractérisé ne soient remplis. En effet, il est couramment admis que dans le cas contraire le second épisode n'est pas indépendant mais est une rechute du précédent [133],
- la durée de l'épisode en catégorie, inférieur ou égale 6 mois et supérieur strict à 6 mois.
- la durée de prise en charge spécialisée avant le début de la cure. Elle correspond à la durée, en mois entre le premier contact du patient avec la psychiatrie (psychiatrie libérale ou hospitalière, en ambulatoire ou non) et le début de la cure de rTMS,
- la présence d'antécédents familiaux (premier degré) de trouble de l'humeur (dépression ou bipolarité),

- les comorbidités psychiatriques. Nous avons retenu les autres pathologies psychiatriques diagnostiquées chez le patient dans les six mois précédant le début de la cure de rTMS (trouble de personnalité, addiction, trouble anxieux...)
- les antécédents psychiatriques personnels. Ils correspondent aux pathologies psychiatriques diagnostiquées chez le patient plus de six mois avant le début de la cure de rTMS : trouble anxieux et addiction,
- les comorbidités non psychiatriques (hypertension artérielle, pathologies cardiovasculaires, cancer en rémission ou actif, pathologies chroniques douloureuses)
- le nombre et la classe pharmaceutique des traitements antidépresseurs en échec (selon les critères de durée et de posologie établis par Antidepressant Treatment History Form ou ATHF [132]) pour le traitement de l'épisode,

Ces informations cliniques ont été recherchées dans les dossiers d'hospitalisations ou de consultation du CHE (hospitalisation contemporaine, postérieure ou antérieure à la cure) pour les patients déjà pris en charge au sein de l'établissement. Les éléments cliniques (antécédents familiaux, comorbidités non psychiatriques, durée d'épisode, durées de prise en charge) ont été collectés à partir du dossier informatique (éléments postérieurs à janvier 2012) et/ou à partir des dossiers « papiers » archivés (éléments antérieurs à cette date). Nous avons recueilli les antécédents psychiatriques personnels et les comorbidités psychiatriques à partir des diagnostics enregistrés informatiquement, depuis le début de l'année 2007, et retenus par les psychiatres traitants (prise en charge ambulatoire et ou lors d'hospitalisations). Les éléments thérapeutiques (nature et posologie des traitements antidépresseurs) ont été recueillis dans les dossiers « papiers » avant l'automne 2009 et dans le dossier informatique à partir de cette date. Certains patients ayant été adressés par des psychiatres de l'équipe de liaison du CHU Dupuytren, les éléments d'intérêt ont alors été recueillis à partir des dossiers de ce service (différents des dossiers du CHE). Pour d'autres, adressés par des psychiatres libéraux, et qui n'avaient jamais été pris en charge au CHE, les données ont été récupérées dans le dossier de pré-inclusion du protocole de rTMS. Quelle que soit la source des données et malgré nos recherches, certains éléments cliniques ou thérapeutiques n'ont pu être retrouvés.

2.1.2.3. Analyses statistiques

La réponse clinique, ou rémission partielle, était définie par une diminution de 50% du score à l'HAMD en comparaison au score de l'échelle à l'inclusion. Les répondeurs en fin de cure étaient les sujets présentant une réponse clinique lors de l'évaluation le jour de quinzième séance de stimulation. Les répondeurs à 1 mois et à 3 mois étaient les sujets présentant une réponse clinique lors de l'évaluation à 1 mois et 3 mois de la fin de la cure. La rémission clinique totale était définie par une diminution de 50% du score de l'HAMD et un score final à l'échelle inférieur ou égal à 7. De la même manière, les sujets présentant une rémission clinique totale à la fin de la cure, à 1 mois et à 3 mois de la fin de la cure ont été identifiés.

Les variables quantitatives sont présentées sous la forme moyenne +/- écart type. Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de la valeur brute (et pourcentages). Les comparaisons entre groupes des variables qualitatives ont été faites avec le test de chi² ou le test exact de Fischer en cas d'effectifs faibles. Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été faites avec le test non paramétrique de Mann-Whitney. La recherche de variables prédictives de l'amélioration à une évaluation donnée (fin de cure, 1 et 3 mois) a été réalisée en introduisant les variables d'intérêt dans une modèle de régression binaire. Les variables introduites dans le modèle avaient une probabilité que leur répartition ou leur valeur moyenne soit différente en fonction du groupe d'amélioration $< 0,2$.

2.2. Résultats

2.2.1. Description de la population

Sur les 416 patients ayant reçus des rTMS entre janvier 2007 et novembre 2015, 126 correspondaient à nos critères d'inclusion et 17 de ces derniers présentaient un des critères d'exclusion. Les diagnostics d'inclusion des 109 sujets retenus pour l'étude, après révision dans les cas de divergence (38 sujets), se répartissent en quatre groupes :

f31 : épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'une maladie bipolaire, 22 sujets

f32 : épisode dépressif caractérisé isolé, 20 sujets

f33 : épisode dépressif récurrent (≥ 1 épisode dépressif antérieur), 65 sujets

f34 : trouble de l'humeur persistant, 2 sujets.

Du fait du faible nombre de sujets inclus dans le groupe f34 et du déséquilibre important par rapport aux trois autres groupes, nous avons décidé de les exclure à posteriori. La population finale de l'étude est donc de 107 sujets (figure 3).

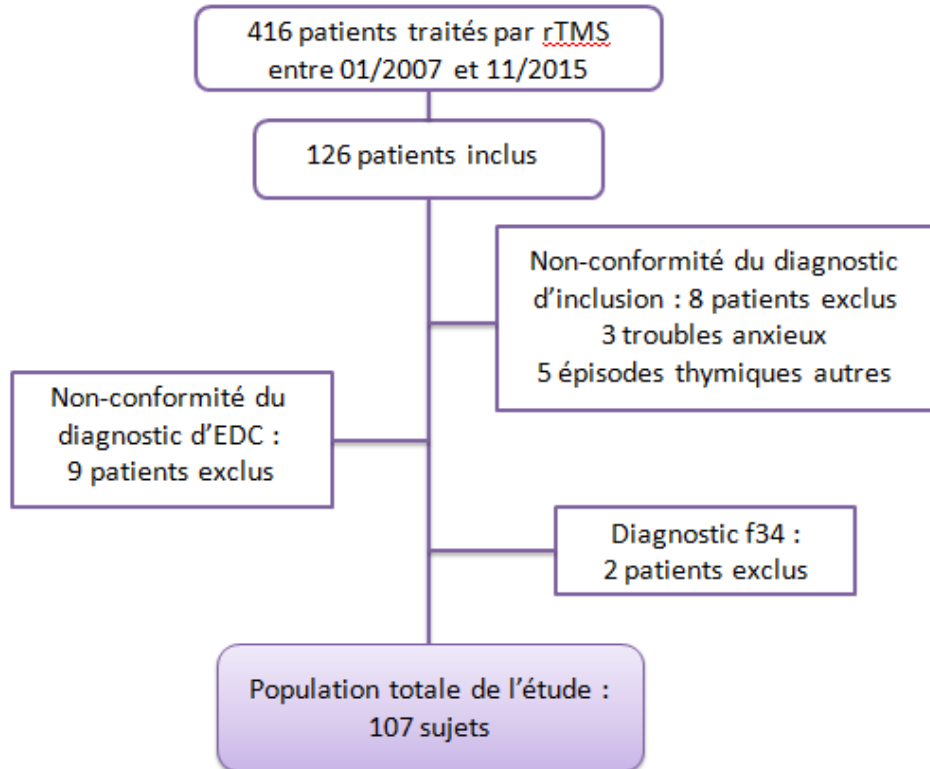


Figure 5 : Diagramme de flux

(Épisodes thymiques autres : 1 épisode maniaque et 4 épisodes mixtes)

Au sein de cette population, 27 sujets ont reçu des rTMS à HF avant novembre 2007 et 80 des rTMS à BF après cette date.

Les données cliniques initiales de 107 sujets de l'étude sont présentées dans le tableau 4. La population de l'étude compte plus de femmes que d'hommes (78 femmes et 29 hommes). L'âge des sujets est compris entre 30 et 88 ans, avec une moyenne de 59 ans et un écart type de 14. Le score à l'inclusion de l'HAMD est compris entre 17 et 34 avec une moyenne de 20 et un écart type de 3,6. La BDI n'a pas pu être remplie par 4 sujets du fait de trouble cognitif ou d'une mauvaise compréhension de la langue écrite (auto-questionnaire). Le score à l'inclusion est compris entre 9 et 35 avec une moyenne de 21 et un écart type de 5,3.

Le diagnostic le plus représenté est le trouble dépressif récurrent (f33) avec 65 sujets, nous retrouvons 22 sujets pris en charge pour un épisode dépressif dans le cadre d'une bipolarité et 20 pris en charge pour un EDC isolé. Sur les 107 sujets sélectionnés pour l'étude, 55 (51.4%) ne présentent pas de comorbidité psychiatrique et 57 ne présentent pas (55,9%) de comorbidité non psychiatrique, 77 (72%) n'ont pas d'antécédent psychiatrique personnel et 39 (36.4%) ont des antécédents familiaux de trouble de l'humeur. Notons toutefois que nous n'avons pas retrouvé d'informations précises sur les antécédents psychiatriques personnels pour 3 sujets et sur les antécédents familiaux pour 31 sujets.

Les durées de l'épisode et de la prise en charge spécialisée, en valeur absolue, n'ont pas pu être déterminées pour respectivement 41 et 5 sujets. En effet ces données étaient souvent approximatives ou manquantes pour les sujets non hospitalisés lors de la cure. Nous avons recueilli la durée de l'épisode en valeur absolue mais aussi en catégorie (supérieure à 6 mois) ce qui a permis d'obtenir des données pour un plus grand nombre de sujets (92). En effet, certaines évaluations ont tout de même permis de déterminer que la durée était supérieure ou non à 6 mois. Or, deux études montraient qu'une durée d'épisode comprise entre 5 et 6 mois était prédictive de réponse aux rTMS [20,117]. La durée de l'épisode est comprise entre moins d'un mois et 84 mois (7ans) avec une moyenne de 9,8 mois et un écart type de 13,7 et 47 sujets ont une durée d'épisode supérieure à 6 mois (données manquantes pour 15 sujets). La durée moyenne de prise en charge spécialisée est de 152 mois (12 ans et 8 mois) avec un écart type de 135, elle est comprise entre moins d'un mois et 720 mois (60 ans).

Tableau IV : Description de la population à l'inclusion (n = 107)

Age (moyenne ± écart type)	59,1 ±14
Genre :	
Féminin (effectif)	78 (72.9%)
Masculin (effectif)	29 (27.1%)
HAMD, score total (moyenne ± écart type)	20.2 ± 3.6
BDI, score total ¹ (moyenne ± écart type)	21.1 ± 5.3
Diagnostic : (effectif, %)	
f31 (<i>dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire</i>)	22 (20.6%)
f32 (<i>EDC isolé</i>)	20 (18.7%)
f33 (<i>EDC récurrent</i>)	65 (60.7%)
Durée de l'épisode ² , en mois (moyenne ± écart type)	9.75 ± 13.7
Durée de prise en charge ³ , en mois (moyenne ± écart type)	152 ±135
Antécédent(s) personnel(s) psychiatrique(s) ⁴ , (effectif, %)	27 (25.2%)
Antécédents familiaux de trouble de l'humeur ⁵ , (effectif, %)	39 (36.4%)
Comorbidité(s) : (effectif, %)	
psychiatrique(s)	52 (48.6%)
non psychiatrique(s) ⁶	45 (42%)
Nombre d'échec d'antidépresseur ⁷ (moyenne ± écart type)	1.68 ±1

¹ n = 103, ² n = 66, ³ n = 102, ⁴ n = 104, ⁵ n = 76, ⁶ n = 102, ⁷ n=95

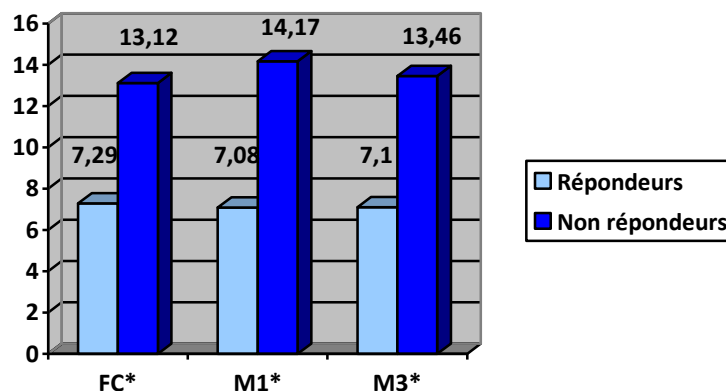
Des données précises sur les traitements antidépresseurs antérieurs à la cure ont été recueillies pour 95 sujets. En effet, les dossiers de 12 sujets ne permettaient pas d'établir avec certitude la posologie et la durée de prescription d'une ou plusieurs molécules, empêchant ainsi de déterminer le caractère bien conduit du traitement et donc de conclure à un échec (échelle ATHF). Le nombre d'échec d'antidépresseur (traitement de l'épisode concerné) est en moyenne de 1,68 avec un écart type de 0,99, les valeurs sont comprises entre 0 et 4 (11 sujets n'avaient reçu aucun traitement antidépresseur et 30 seulement 1).

2.2.2. Efficacité de la cure

Sur les 107 sujets sélectionnés pour l'étude, aucun n'a été perdu de vue pour l'évaluation clinique de fin de cure et à 1 mois de la fin de la cure mais 16 l'ont été pour l'évaluation à 3 mois.

Les taux de réponse (diminution de l'HAMD d'au moins 50 %) sont de 52% (56 sujets) en fin de cure, 61% (65 sujets) à 1 mois et 57% (52 sujets) à 3 mois. Les moyennes de l'HAMD chez les répondeurs et non répondeurs étaient respectivement de 7,3 ($\pm 2,6$) et 13,1 ($\pm 3,1$) en fin de cure ($p < 0,001$), de 7,1 ($\pm 2,4$) et 14,2 ($\pm 4,3$) à 1 mois ($p < 0,001$) et de 7,1 ($\pm 2,3$) et 13,5 ($\pm 3,6$) à 3 mois ($p < 0,001$) (cf.figure 4). Le taux de réponse à 1 mois est significativement supérieur à celui en fin de cure ($p = 0,003$) et à 3 mois ($p < 0,001$). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre ces deux derniers ($p = 0,135$). Les taux de rémission (diminution de l'HAMD d'au moins 50 % et score résiduel inférieur ou égal à 7) sont de 37,4 % (40 sujets) en fin de cure, 42,4% à 1 mois (45 sujets) et 42,1% à 3 mois (39 sujets).

Figure 6 : Score à l'HAMD selon la réponse clinique en fin de cure, à 1 et à 3 mois



FC : évaluation en fin de cure, M1 : évaluation à 1 mois de la fin de cure, M3 : évaluation à 3 mois de la fin de cure

* $p < 0,001$

n = 107 pour FC et M1, n = 91 pour M3

2.2.3. Comparaison des données cliniques entre répondeurs et non répondeurs à 3 mois

Les résultats en lien avec ce paragraphe sont résumés dans le tableau 5. A 3 mois, sur les 91 sujets qui ont été réévalués, 52 sujets présentent une réponse clinique et 39 n'en présentent pas.

L'âge n'est pas statistiquement différent entre les sujets répondeurs (moyenne : $58,9 \pm 12$ ans) et non répondeurs (moyenne $59,7 \pm 16$ ans) ($p = 0.857$). Les scores de l'échelle HAMD sont légèrement plus élevés chez les non répondeurs que chez les répondeurs avec respectivement un score total en moyenne de $20,3 (\pm 3)$ et $19,6 (\pm 3,6)$, un sous score anxiété de $2,8 (\pm 1,4)$ et $2,7 (\pm 1,3)$ et un noyau dépressif de $10,5 (\pm 3)$ et $9,6 (\pm 2,5)$, à l'exception du sous-score sommeil plus élevé chez les répondeurs que chez les non répondeurs avec respectivement $2,9 (\pm 1,3)$ et $2,8 (\pm 1,2)$. Cependant ces différences ne sont pas significatives (respectivement, $p = 0.121$, $p = 0.934$, $p = 0.182$ et $p = 0.843$). De la même manière nous observons une légère supériorité du score au BDI ($n = 88$) chez les 38 sujets non répondeurs (moyenne : $21,3 \pm 5,3$) par rapport au sujets répondeurs (moyenne : $20,8 \pm 5,5$), sans que cette différence ne soit significative ($p = 0,651$).

La population des répondeurs est constituée de 9 sujets pris en charge pour un EDC dans le cadre d'une bipolarité, 15 sujets pour un EDC isolé et 28 sujets pour un EDC récurrent. Celle des non répondeurs se compose de 7 sujets traités pour un EDC dans le cadre d'une maladie bipolaire, 5 sujets pour un EDC isolé et 27 sujets pour un EDC récurrent. Notons que sur les 16 sujets perdus de vue, 6 ont été inclus pour un EDC dans le cadre d'une bipolarité et 10 pour un EDC récurrent. Les taux de réponse clinique sont donc de 56 % chez les sujets bipolaires, 75% chez les sujets pris en charge pour un EDC isolé et 51% chez les sujets prise en charge pour un EDC récurrent. Nous ne retrouvons pas de différence statistique dans la comparaison des trois populations diagnostiques ($p = 0,175$) ni dans la comparaison de la population des sujets bipolaires (f31) et la population des sujets présentant une dépression unipolaire (EDC isolé (f32) et récurrent (f33)) ($p = 1$). Par contre, nous observons un meilleur taux réponse chez les sujets atteints d'EDC isolé (15 répondeurs et 5 non répondeurs) par rapport à ceux traités pour un EDC récurrent (28 répondeurs et 27 non répondeurs), cette différence n'est pas significative ($p = 0,071$) mais reflète une tendance.

Tableau V : Comparaison des différentes variables entre répondeurs et non répondeurs à 3 mois de la fin de cure (n = 91)

	Répondeurs n = 52	Non répondeurs n = 39	p
Age (moyenne ± écart type)	58.9 (± 12)	59.8 (± 16)	0.857
HAMD initial : (moyenne ± écart type)			
score total	19.6 ± 3.6	20.3 ± 3	0.121
sous score sommeil	2.9 ± 1.3	2.8 ± 1.2	0.843
sous score noyau dépressif	9.6 ± 2.5	10.5 ± 3	0.182
sous score anxiété	2.7 ± 1.3	2.8 ± 1.4	0.934
BDI initial, score total ¹ (moyenne ± écart type)	20.8 ± 5.5	21.3 ± 5.3	0.621
Diagnostic : (effectif)			
f31 (EDC dans le cadre d'un trouble bipolaire)	9	7	0.175 *
f32 (EDC isolé)	15	5	1 **
f33 (EDC récurrent)	28	27	0.071***
Durée de l'épisode > 6 mois ² (effectif)	21	19	0.656
Durée de l'épisode ³ en mois (moyenne ± écart type)	10.6 ± 16	7 ± 6	0.824
Durée de prise en charge ⁴ en mois (moyenne ± écart type)	138 ± 135	140 ± 101	0.502
Comorbidité(s) : (effectif)			
Psychiatrique(s)	22	20	0.406
Non psychiatrique(s) ⁵	23	14	0.510
Antécédent(s) personnel(s) psychiatrique(s) ⁶ (effectif)	14	9	0.630
Antécédents familiaux de trouble de l'humeur ⁷ (effectif)	16	15	0.609
Nombre d'échec d'antidépresseur ⁸ (moyenne ± écart type)	1.5 ± 1	1.6 ± 1	0.939

¹ n = 88 (50 répondeurs), ² n = 78 (43 répondeurs), ³ n = 58 (35 répondeurs), ⁴ et ⁵ n = 86 (49 répondeurs), ⁶ n = 88 (49 répondeurs), ⁷ n = 62 (35 répondeurs), ⁸ n = 80 (43 répondeurs)

* comparaison des trois populations diagnostiques

** comparaison sujets bipolaires (f31) et unipolaires (f32 et f33)

*** comparaison des sujets présentant un EDC isolé (f32) et ceux présentant un EDC récurrent (f33)

La durée d'épisode ($n = 58$) est plus longue chez les 35 sujets parvenant à une réponse clinique (moyenne : $10,6 \pm 16$ mois) que chez ceux n'y parvenant pas (moyenne : 7 ± 6 mois) mais la différence n'est pas significative (0.824). De même, pour l'approche qualitative de cette variable ($n = 78$), nous retrouvons 43 sujets répondeurs dont 21 présentent une durée d'épisode supérieure à 6 mois et 35 sujets non répondeurs dont 19 présentent une durée d'épisode supérieure à 6 mois. Cette différence de répartition n'est pas significative ($p = 0.656$). La durée de prise en charge spécialisée ($n = 86$) est en moyenne plus longue chez les 37 sujets n'ayant pas obtenu de réponse clinique (moyenne : 140 mois ± 101) par rapport aux 49 sujets l'ayant obtenue (moyenne : 138 mois ± 135), mais là encore la différence n'est pas significative ($p = 0.502$).

Au sein des sujets répondeurs, 22 présentent une (ou des) comorbidité(s) psychiatrique(s) tandis qu'ils sont 20 chez les non répondeurs ($p = 0,406$). Concernant les comorbidités non psychiatriques ($n = 86$), parmi les 49 répondeurs 23 sujets ont une (ou des) comorbidité(s) non psychiatrique(s) et 20 sujets en ont parmi les 37 non répondeurs ($p = 0,510$). Pour ce qui est des antécédents psychiatriques personnels ($n = 88$), 14 des 49 répondeurs et 9 des 39 non répondeurs en présentent un ou plusieurs ($p = 0,630$). Au sujet des antécédents familiaux de trouble de l'humeur ($n = 62$), nous en retrouvons chez 16 des 35 sujets répondeurs et chez 15 des 27 non répondeurs ($p = 0,609$).

Sur le plan thérapeutique, le nombre moyen d'échec de traitement antidépresseur avant la cure de rTMS est de $1,5 (\pm 1)$ chez les répondeurs et de $1,6 (\pm 1)$ chez les non répondeurs, cette différence n'est pas significative ($p = 0,939$).

2.2.4. Comparaison des données cliniques entre répondeurs et non répondeurs en fin de cure et à 1 mois

Les résultats en lien avec ce paragraphe sont résumés dans le tableau 6. En fin de cure et à 1 mois, les 107 sujets ont été réévalués, 52 sujets présentent une réponse clinique et 39 n'en présentent pas en fin de cure. A un mois, ils sont 65 à présenter une réponse clinique et 42 à ne pas en présenter.

La moyenne d'âge est plus élevée chez les non répondeurs que chez les répondeurs en fin de cure (61,4 \pm 14 ans versus 57,1 \pm 14.1 ans) et à 1 mois (60 \pm 14 ans versus 58,6 \pm 14) mais cette différence n'est pas significative ($p = 0.094$ en fin de cure ; $p = 0.630$ à 1 mois). La moyenne du score total à l'échelle HAMD est légèrement plus élevée chez les répondeurs en fin de cure (20.5 \pm 3.8) et à un mois (20.2 \pm 3.7) par rapport aux non répondeurs (19.8 \pm 3.4 en fin de cure et 20 \pm 3.5 à un mois), mais cela n'est pas significatif ($p = 0.285$ en fin de cure et $p = 0.665$ à 1 mois). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs en fin de cure ou à 1 mois en termes de moyenne des sous-scores sommeil et anxiété de l'HAMD. En effet le sous-score sommeil est en moyenne de 2.7 (\pm 1,2) chez les répondeurs et de 3.1 (\pm 1,3) chez les non répondeurs en fin de cure ($p = 0,201$) et de 2.9 (\pm 1,2) chez les répondeurs et 2.9 (\pm 1,4) chez les non répondeurs à 1 mois ($p = 0,897$). La moyenne de sous-score anxiété est de 3 (\pm 1,4) et 2,9 (\pm 1,4) chez les répondeurs en fin de cure et à 1 mois et de 2,6 (\pm 1,3) et 2,6 (\pm 1,2) chez les non répondeurs en fin de cure et à 1 mois ($p = 0,122$ en fin de cure ; $p = 0,236$ à 1 mois). La moyenne du noyau dépressif est significativement plus élevée chez les patients répondeurs (10,7 \pm 2,7) par rapport aux non répondeurs (9,2 \pm 2,2) en fin de cure ($p = 0,005$) mais cette différence n'est pas retrouvée à 1 mois (10 \pm 2,6 chez les répondeurs 10 \pm 3 chez les non répondeurs, $p = 0,784$). La moyenne du BDI est plus élevée chez les répondeurs (55 sujets) en fin de cure que chez les non répondeurs (21,4 \pm 5,2 versus 20,8 \pm 5,5, $p = 0,456$), mais elle est plus basse chez les répondeurs (63 sujets) à 1 mois que chez les non répondeurs (20,6 \pm 5,5 versus 21,8 \pm 5, $p = 0,251$).

Tableau VI : Comparaison des différentes variables entre répondeurs et non répondeurs en fin de cure et à 1 mois

	Fin de cure (FC)			A 1 mois (M1)		
	Rép n = 56	Non rép n = 51	p	Rép n = 65	Non rép n = 42	p
Age (moyenne ± écart type)	57.1 ± 14.1	61.4 ± 13.5	0.094	58.6 ± 14	60 ± 14	0.630
HAMD initial : (moyenne ± écart type)						
score total	20.5 ± 3.8	19.8 ± 3.4	0.285	20.2 ± 3.7	20 ± 3.5	0.665
sous score sommeil	2.7 ± 1.2	3.1 ± 1.3	0.201	2.9 ± 1.2	2.9 ± 1.4	0.897
sous score noyau dépressif	10.7 ± 2.7	9.2 ± 2.2	0.005	10 ± 2.6	10 ± 3	0.784
sous score anxiété	3 ± 1.4	2.6 ± 1.3	0.122	2.9 ± 1.4	2.6 ± 1.2	0.236
BDI initial, score total ¹ (moyenne ± écart type)	21.4 ± 5.2	20.8 ± 5.5	0.456	20.6 ± 5.5	21.8 ± 5	0.251
Diagnostic : (effectif)						
f31 (Dépression dans le cadre d'une bipolarité)	12	10	0.057*	11	11	0.248*
f32 (EDC isolé)	15	5	1**	15	5	0.328**
f33 (EDC récurrent)	29	36	0.022***	39	26	0.292***
Durée de l'épisode > 6 mois ² (effectif)	23	24	0.412	29	18	1
Durée de l'épisode ³ en mois (moyenne ± écart type)	11.2 ± 17.6	7.9 ± 5.4	0.326	10.5 ± 15	8.7 ± 11.7	0.622
Durée de prise en charge ⁴ en mois (moyenne ± écart type)	168 ± 143	133 ± 123	0.322	142 ± 129	167 ± 144	0.317
Comorbidités : (effectif)						
Psychiatriques ⁵	25	27	0.442	29	23	0.328
Non psychiatriques ⁶	20	25	0.232	28	17	0.840
Antécédent(s) personnel(s) psychiatrique(s) ⁷ (effectif)	15	11	0.825	19	7	0.359
Antécédents familiaux de trouble de l'humeur ⁸ (effectif)	15	24	0.107	22	17	1
Nombre d'échec d'antidépresseur ⁹ (moyenne ± écart type)	1.6 ± 1.1	1.8 ± 0.9	0.599	1.8 ± 1	1.6 ± 1	0.177

Rép = répondeurs

¹ n = 103 (55 rep FC et 63 rep M1), ² n = 92 (49 rep FC et 56 rep M1), ³ n = 66 (37 rep FC et 40 rep M1), ⁴ n = 102 (55 rep FC et 62 rep M1) ⁵ n = 107 (56 rep FC et 65 rep M1), ⁶ n = 102 (53 rep FC et 62 rep M1), ⁷ n = 103 (54 rep FC et 63 rep M1), ⁸ n = 76 (36 rep FC et 42 rep M1), ⁹ n = 95 (49 rep FC et 56 rep M1)

* comparaison des trois populations diagnostiques

** comparaison sujets bipolaires (f31) et unipolaires (f32 et f33)

*** comparaison des sujets présentant un EDC isolé (f32) et ceux présentant un EDC récurrent (f33)

Parmi les sujets traités pour un EDC dans le cadre d'une bipolarité, nous retrouvons 12 répondeurs en fin de cure et 11 à 1 mois. Parmi ceux traités pour un EDC isolé existe 15 répondeurs en fin de cure et à 1 mois. Enfin parmi ceux traités pour un EDC récurrent il y a 29 sujets sont répondeurs en fin de cure et 39 à 1 mois. Les taux de réponse clinique sont donc de 55% en fin de cure et 50% à 1 mois chez les sujets bipolaires, 75% en fin de cure et à 1 mois chez les sujets pris en charge pour un EDC isolé et 45% en fin de cure et 60% à 1 mois chez les sujets prise en charge pour un EDC récurrent. La réponse clinique n'est pas différente entre les sujets traités pour une dépression unipolaire et ceux traités pour une dépression bipolaire en fin de cure ($p = 1$) ou à 1 mois ($p = 0,328$). A contrario, le taux de réponse clinique, en fin de cure, est plus élevé chez les sujets traités pour un EDC isolé en comparaison avec ceux traités pour un EDC récurrent ($p = 0.022$). Cette différence n'est pas retrouvée à 1 mois ($p = 0.292$).

La durée moyenne de prise en charge spécialisée ($n = 102$) est de 168 ± 143 mois chez les 55 répondeurs et de 133 ± 123 mois chez les 47 non répondeurs en fin de cure ($p = 0,322$) et de 142 ± 129 mois chez les 62 répondeurs et de 167 ± 144 mois chez les 40 non répondeurs ($p = 0,317$). La durée moyenne de l'épisode ($n = 66$) est de $11,2 \pm 17,6$ mois chez les 37 répondeurs en fin de cure et de $7,9 \pm 5,4$ mois chez les 29 non répondeurs ($p = 0,326$). A 1 mois, elle est de $10,5 \pm 15$ mois chez les 40 répondeurs et $8,7 \pm 11,7$ mois chez les 26 non répondeurs ($p = 0,622$). Pour ce qui est de la durée de l'épisode en catégorie ($n = 92$), 23 des 49 répondeurs et 24 des 43 non répondeurs en fin de cure ont une durée d'épisode supérieure 6 mois ($p = 0,412$), tout comme 29 des 55 répondeurs et 18 des 37 non répondeurs à 1 mois ($p = 1$).

Sur les 56 répondeurs en fin de cure, 25 ont une (ou des) comorbidités psychiatriques et tandis qu'ils sont 27 à en avoir une (ou plusieurs) parmi les 51 non répondeurs ($p = 0,442$). A 1 mois, 29 des 65 répondeurs en ont une et 18 des 42 non répondeurs ($p = 0,328$). Pour ce qui est des comorbidités non psychiatriques, 20 des 53 répondeurs et 25 des 49 non répondeurs en fin de cure en ont une (ou plusieurs) ($p = 0,232$) tandis que à 1 mois ils sont 28 des 62 répondeurs et 17 des 40 non répondeurs ($p = 0,840$). Concernant les antécédents personnels psychiatriques ($n = 103$), parmi les 54 répondeurs en fin de cure nous retrouvons 15 sujets en présentant un (ou plusieurs) et parmi les 49 non répondeurs nous en retrouvons 11 ($p = 0,825$). A 1 mois, au sein des 63 répondeurs, nous retrouvons 19 sujets et au sein des 40 non répondeurs, 7 sujets qui en présentent ($p = 0,359$). A propos des antécédents personnels familiaux de trouble de l'humeur, nous retrouvons 15 sujets parmi les 36 répondeurs en fin de cure qui ont un (ou des) antécédents familiaux de cette nature, et 24

sujets parmi les 40 non répondeurs (0,107). De la même manière 22 sujets parmi les 42 répondeurs à 1 mois en présentent un (ou plusieurs) et 17 sujets parmi les 34 non répondeurs ($p = 1$).

Sur le plan thérapeutique, la moyenne du nombre d'échec d'antidépresseur ($n = 95$) est de $1,6 \pm 1,1$ chez les 49 répondeurs en fin de cure et $1,8 \pm 0,9$ chez 46 non répondeurs ($p = 0,599$) et de $1,8 \pm 1$ chez les 56 répondeurs à 1 mois et $1,6 \pm 1$ chez les 39 non répondeurs ($p = 0,177$).

2.2.5. Identification de facteurs prédictifs de réponse des rTMS en fin de cure, à 1 et 3 mois

Afin d'identifier des facteurs prédictifs de réponse des rTMS, nous avons réalisé des régressions binaires sur différentes variables cliniques en fin de cure, à 1 mois et à 3 mois de la fin de cure.

En fin de cure, le modèle de régression inclut l'âge, la moyenne au sous-score noyau dépressif (HAMD), la moyenne au sous-score sommeil (HAMD), la moyenne au sous-score anxiété (HAMD), le genre, les catégories diagnostiques, et les antécédents familiaux de trouble de l'humeur. Seule la présence d'antécédents familiaux est identifiée comme facteur prédictif négatif de réponse clinique ($p = 0,017$).

A 1 mois, le seul facteur que nous pouvons inclure dans le modèle de régression est le nombre d'échec de traitement antidépresseur. Il n'est pas prédictif de réponse clinique.

A 3 mois, nous avons fait deux modèles de régression, le premier inclut la moyenne au sous-score noyau dépressif (HAMD) et les trois catégories diagnostiques et le deuxième la moyenne du sous-score noyau dépressif (HAMD) et seulement deux catégories diagnostiques, épisode dépressif isolé (f31) et épisode dépressif récurrent (f33). Dans le premier modèle, aucune des deux variables n'est identifiée comme prédictive de réponse clinique. Dans le deuxième modèle, les deux variables sont à la limite de la significativité pour être identifiées comme facteurs prédictifs négatifs de réponse clinique ($p = 0,067$ pour le noyau dépressif et $p = 0,051$ pour le diagnostic). Chez les sujets souffrant de dépression unipolaire, une moyenne élevée au sous-score noyau dépressif de l'HAMD et un diagnostic de trouble dépressif récurrent seraient prédictifs d'une moindre réponse clinique aux rTMS.

Tableau VII : Régression binaire en fin de cure, à 1 mois et 3 mois de la fin de cure

Variable à expliquer	Variable explicative	B	Ecart standard	Wald	p
Réponse en fin de cure	Age	-0.036	0.021	2.890	0.890
	Noyau dépressif	0.183	0.123	2.20	0.138
	Sommeil	-0.168	0.195	0.742	0.389
	Anxiété	0.115	0.234	0.242	0.638
	Genre	0.550	0.572	0.923	0.337
	Diagnostic	-0.341	0.319	1.144	0.285
	Antécédents familiaux	-1.361	10.607	1.094	0.017
Réponse à 1 mois	Nombre d'échec d'antidépresseur	0.212	0.215	0.971	0.324
Réponse à 3 mois	<u>1^{er} modèle</u>				
	Noyau dépressif	-0.121	0.080	2.261	0.133
	Diagnostic (f31, f32 ou f33)	-0.268	0.284	0.889	0.346
	<u>2^{ème} modèle</u>				
	Noyau dépressif	-0.167	0.090	3.485	0.062
Diagnostic (f32 ou f33)	-1.175	0.603	3.793	0.051	

2.3. Discussion

2.3.1. Discussion de l'efficacité de la cure

Les taux de réponse clinique (diminution d'au moins 50% à l'HAMD) sont de 52% en fin de cure, 61% à 1 mois et 57% à 3 mois, avec au trois temps d'évaluation une diminution de l'HAMD statistiquement supérieure dans les groupes répondeurs par rapport au groupe non répondeurs. Les taux de rémission (diminution d'au moins 50% à l'HAMD et score inférieur ou égal à 7) sont de 37,4 % en fin de cure, 42,4% à 1 mois et 42,1% à 3 mois. Ces taux de réponse clinique sont supérieurs à ceux retrouvés dans trois méta-analyse récentes (30%, 38% et 29%) [91,94,95] et dans trois études prospectives dont le but était l'étude de facteur prédictif de réponse clinique (21%, 34%, 33%) [20,111,117]. Une étude rétrospective portant sur 211 sujets présentant une dépression résistante au traitement médicamenteux, retrouvait aussi un taux de réponse clinique inférieur à notre étude avec 23% [109]. Une méta-analyse publiée en 2014, portant sur 29 essais randomisés, montrait un taux de rémission de 18,6% [91]. Ces taux sont inférieurs à ceux de notre étude mais le nombre moyen de séance de rTMS était compris entre 10 et 15 séances, donc inférieur à celui de notre étude (15 séances). Cette différence de nombre de séance reçue par les sujets peut expliquer, en partie, les différences observées du taux de réponse clinique. En effet, les résultats d'un essai randomisé contrôlé paru en 2012, montraient que l'efficacité des rTMS était fonction du nombre de séance (autres paramètres de stimulation identique) [103].

Notons que dans chacune de ces études ou méta-analyse, l'évaluation de l'efficacité est réalisée en fin de cure de rTMS. Or, nos résultats sont en faveur d'une augmentation significative du taux de réponse clinique à un mois de la fin de cure par rapport à l'évaluation à la fin de la cure. Ces résultats sont concordants avec un essai randomisé contrôlé datant de 2004 suggérant une poursuite de l'amélioration clinique jusqu'à 12 semaines après la cure de rTMS [124] et avec les données actuelles concernant la physiopathologie de la dépression et le mode d'action des rTMS. En effet, la dépression est considérée, à l'heure actuelle, comme une pathologie de la plasticité cérébrale [64] et les rTMS ont une efficacité via leur action sur cette plasticité [7,98,99], action qui peut nécessiter un laps de temps minimal pour être optimale. De plus, il est recommandé d'évaluer l'efficacité des traitements médicamenteux antidépresseurs uniquement après une durée minimale de prise de traitement de 4 semaines [52,70–73,134]. Il serait donc probablement préférable d'évaluer l'efficacité du traitement par rTMS à 1 mois de la fin de la cure plutôt qu'en fin de cure.

De plus, remarquons que contrairement à ce à quoi nous pouvions nous attendre le taux de réponse n'est pas significativement plus important à 3 mois de la fin de cure par rapport à la fin de cure immédiate et il est significativement plus bas que le taux de réponse à 1 mois. Cela peut s'expliquer par le nombre de perdus de vue (16 sujets) entre l'évaluation à 1 mois et celle à 3 mois. Malgré le nombre important de perdu de vue à 3 mois (15%), le nombre de non répondeurs diffère peu et diminue entre l'évaluation à 1 mois et 3 mois (42 non répondeurs à 1 mois et 39 à 3 mois) tandis que le nombre de répondeurs passe de 65 répondeurs à 1 mois à 52 répondeurs à 3 mois. Nous pouvons nous interroger sur le statut des sujets perdus de vue en terme de réponse clinique et sur la possibilité d'une sous-estimation de la réponse clinique à 3 mois. De plus les taux de rémission clinique à 1 mois (42,4%) et 3 mois (42,1%) sont presque identiques.

2.3.2. Discussion des différences observées entre répondeurs et non répondeurs

Dans notre étude, nous n'observons pas de différence significative de la moyenne d'âge entre répondeurs et non répondeurs. Ces résultats sont concordants à une partie de la littérature qui n'identifie pas l'âge comme un facteur prédictif d'efficacité des rTMS [20,92,109,111,113]. Par ailleurs, nous constatons une diminution de la différence d'âge entre ces deux populations de la fin de la cure, à 1 mois et à 3 mois, et parallèlement une augmentation de la valeur de p reflétant la diminution de la probabilité de différence statistique ($p = 0.094$ en fin de cure, $p = 0,630$ à 1 mois et $p = 0,857$ à 3 mois). Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse avancée dans une revue de la littérature parue en 2012, selon laquelle la réponse thérapeutique serait plus longue à obtenir chez le sujet âgé [135]. L'évaluation trop précoce de l'efficacité serait donc responsable de la différence de réponse clinique en fonction de l'âge retrouvée dans certaines études.

La sévérité clinique de l'épisode, évaluée ici par le BDI et à l'HAMD à l'inclusion, n'est pas significativement différente entre répondeurs et non répondeurs quelque soit le moment de l'évaluation. De plus les résultats obtenus avec les deux échelles sont contradictoires avec une tendance à une sévérité plus importante au BDI chez les non répondeurs (à 1 et 3 mois) et à une sévérité à l'HAMD plus importante chez les répondeurs (fin de cure et 3 mois). Ces résultats sont concordants avec la plupart des études ou méta-analyses sur le sujet qui ne mentionnent pas la sévérité de l'épisode dépressif comme prédictive de la qualité de la réponse au traitement par rTMS [19,20,38,109,111,117,118,135]. Notons tout de même qu'une étude multicentrique de 2009 avaient des résultats en faveur d'une prédictibilité positive de la sévérité de l'épisode (échelle MADRS) [92]. Par ailleurs, cette caractéristique clinique est considérée comme prédictive d'une moindre réponse au traitement antidépresseur médicamenteux [77]. Une évaluation de l'efficacité des rTMS dans les épisodes dépressifs d'intensité sévère pourrait permettre de mieux définir le profil de réponse de ce traitement et de palier au manque d'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses dans cette indication.

Les caractéristiques cliniques de l'épisode, telles que l'anxiété et les troubles du sommeil, ne diffèrent pas significativement entre répondeurs et non répondeurs dans notre étude. De plus, le sens de la différence de moyenne entre répondeurs et non répondeurs est variable selon les différents temps d'évaluation. Enfin, ces deux variables, incluses dans un

modèle de régression, ne sont pas prédictives de réponse clinique en fin de cure. Dans la littérature, les données sur ce sujet sont contradictoires. Une première étude rétrospective identifiait la présence de perturbations du sommeil (facteur 5 de l'échelle Hamilton à 24 items) comme prédictive d'une réponse clinique aux rTMS [20]. Mais, les mêmes auteurs n'ont pas pu confirmer ces résultats lors d'une étude prospective. Au contraire, ils retrouvaient une moyenne aux 3 items évaluant les troubles du sommeil, de $3,5 \pm 1,8$ chez les répondeurs et de $4,22 \pm 1,8$ chez les non répondeurs ($p = 0,077$), et cette variable n'était pas identifiée comme facteur prédictif après régression logistique binaire [111]. Par ailleurs, dans la première de ces deux études, le niveau d'anxiété (facteur 4 de l'échelle Hamilton à 24 items) était significativement plus élevé chez les non répondeurs par rapport aux répondeurs, mais la régression logistique binaire n'a pas permis de mettre en évidence une prédictibilité de non réponse au traitement. La deuxième étude ne retrouvait pas de différence de niveau d'anxiété entre les répondeurs et non répondeurs. Notons que pour l'anxiété le facteur 4 (comprenant 4 items) de l'échelle HDRS à 24 items permet une évaluation plus fine que l'évaluation réalisée dans notre étude et que dans ces deux études la cure de rTMS ne comprenait que 10 séances.

Nous observons une différence significative de score moyen au noyau dépressif (échelle HAMD à l'inclusion) en fin de cure avec une moyenne plus élevée chez les répondeurs par rapport au non répondeurs. Cette différence entre répondeurs et non répondeurs, ne persiste pas à 1 mois. A 3 mois, elle s'inverse, mais de façon non significative. La moyenne du noyau dépressif pourrait être un facteur prédictif négatif de réponse (résultats à la limite de la significativité dans l'un des deux modèles de régression binaire visant à expliquer la réponse clinique à 3 mois). Ainsi, en considérant la population totale de l'étude (dépression unipolaire et bipolaire), la moyenne du noyau dépressif n'est pas prédictive de réponse. Si nous considérons uniquement la population traitée pour une dépression unipolaire, elle semble pouvoir être un facteur prédictif négatif (résultat à la limite de la significativité, $p = 0,062$). Ces résultats sont difficilement interprétables car contradictoires. La comparaison des moyennes en fonction de la réponse au trois temps d'évaluation est évocatrice d'une réponse clinique plus rapide chez les sujets dont le score au noyau dépressif est élevé tandis que cette même moyenne serait un facteur prédictif négatif de réponse à 3 mois chez les patients atteints de dépression unipolaire. Dans deux études portant sur le même sujet, le facteur 1 de l'échelle HDRS à 24 items, la dépression psychique, (7 items se rapprochant de ceux du noyau dépressif) n'était pas prédictif de réponse clinique en fin de cure [20,111].

Notre étude ne montre pas de différence significative de réponse clinique en fonction du caractère unipolaire ou bipolaire de la dépression avec des taux de réponse de respectivement de 57% et 56 % à 3 mois ($p = 1$). Les résultats en fin de cure ($p = 1$) et à 1 mois ($p = 0,328$) ne retrouvaient pas non plus de différence. Ces résultats sont concordants à ceux de la littérature mais aucune étude n'a, à ce jour et à notre connaissance, été conçue dans le but de comparer l'efficacité des rTMS dans ces deux populations. Ici les sujets présentant une dépression bipolaire sont peu nombreux, 22 à l'inclusion, en comparaison des sujets présentant une dépression unipolaire, 95 à l'inclusion, ce qui pourrait biaiser les résultats (sur ou sous-évaluation de l'efficacité chez les sujets bipolaires). Les rTMS semblent donc être efficaces pour traiter un épisode dépressif survenant dans le cadre d'une bipolarité. De plus, une revue de la littérature s'intéressant à la survenue d'épisode hypomaniaque ou maniaque lors de traitement d'épisode dépressif par rTMS concluait à une absence d'augmentation du risque par rapport à la stimulation placebo. Une comparaison de ce risque entre traitement antidépresseur et rTMS dans le traitement des dépressions bipolaires pourrait s'avérer intéressante.

Au sein de la population traitée pour un épisode dépressif unipolaire, nous observons une différence significative de réponse clinique entre épisode isolé (premier épisode) et épisode récurrent (au moins le deuxième épisode). Ainsi, le taux de réponse clinique en fin de cure est de 75% chez les sujets traités pour un premier épisode dépressif et de 45% chez les sujets traités pour un deuxième épisode dépressif (ou plus) ($p = 0,022$). A un mois, la différence n'est plus significative, mais à 3 mois les résultats reflètent une tendance significative avec 75% de réponse pour un épisode isolé et 51% pour un épisode récurrent ($p = 0,071$). De plus, le modèle de régression binaire explicatif de la réponse clinique à 3 mois chez les sujets atteints de dépression unipolaire montre qu'un diagnostic d'épisode dépressif récurrent serait prédictif d'une réponse clinique moins fréquente que celui d'épisode dépressif isolé ($p = 0,051$). Tout d'abord, notons que sur les 65 sujets inclus pour un épisode dépressif récurrent, 10 ont été perdus de vue à 3 mois alors que les 20 sujets inclus pour un épisode dépressif isolé ont été réévalués à 3 mois avec un maintien de la réponse clinique. Ce déséquilibre en terme de nombre de perdus de vue, tout comme le déséquilibre initial d'effectif entre les deux groupes, peut biaiser les résultats.

Deuxièmement, nous n'avons pas différencié les sujets présentant un deuxième épisode de ceux en ayant déjà présenté plusieurs, ni les sujets présentant un nouvel épisode

plusieurs années (voir dizaine d'années) après un précédent épisode et ceux présentant un épisode dépressif dans les mois suivant le précédent épisode (minimum 6 mois d'intervalle). Nous pouvons nous interroger sur la nature du caractère « récurrent » dans les premiers cas de figure, et sur le fait de considérer qu'il s'agit de la même pathologie dans les autres cas. De plus, une étude prospective parue en 2009 conforte nos résultats. Elle identifiait le caractère unique de l'épisode comme associé à une meilleure réponse clinique, mais uniquement dans la deuxième phase de l'essai randomisé contrôlé (cure de rTMS active pour les sujets n'obtenant pas de réponse clinique à la fin de l'essai randomisé contrôlé contre stimulation sham) [92]. Notons que la récurrence et la résistance au traitement sont liées. En effet la non réponse au traitement médicamenteux est à risque de récurrence (et de chronicisation) de la maladie dépressive. De fait les patients présentant plusieurs épisodes dépressifs ont probablement déjà été en échec de plusieurs traitements médicamenteux lors d'épisodes précédents. Chez ces sujets les rTMS n'auraient pas une meilleure efficacité que les traitements pharmacologiques.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de durée d'épisode entre les sujets répondeurs et non répondeurs, que ce soit en comparant la moyenne de durée ou en utilisant une approche catégorielle (plus ou moins de 6 mois). En comparaison avec la littérature, nous pouvons nous étonner de nos résultats. En effet, la durée moyenne d'épisode est plus élevée et les sujets avec une durée d'épisode supérieure à 6 mois sont plus nombreux chez les sujets répondeurs. A contrario, plusieurs études ont montré qu'une durée d'épisode plus courte était prédictive d'une meilleure efficacité, mais notons tout de même une certaine hétérogénéité en terme de durée d'épisode prédictive et d'effectif. Ainsi, une première étude suggérait une meilleure efficacité pour une durée d'épisode inférieure à 4 ans (étude portant sur 15 sujets) [116], une seconde pour une durée inférieure à 2 ans (étude portant sur 301 sujets) [92]. Plus récemment, deux études étaient en faveur d'une prédictibilité positive pour une durée d'épisode comprise entre 5 et 6 mois (études portant sur 70 et 30 sujets), et l'une d'elle identifiait cette caractéristique comme facteur prédictif indépendant (30 sujets) [20,117]. Dans notre étude, sur les 107 sujets, la durée d'épisode a pu être déterminée pour 66 sujets (41 données manquantes) et la durée d'épisode en catégorie pour 92 sujets (15 données manquantes).

La difficulté de reproduire les résultats d'une étude à l'autre, concernant la prédictibilité de la durée de l'épisode peut être liée à la définition même de la durée d'un épisode. En effet notre choix de considérer que deux épisodes étaient distincts s'ils étaient séparés d'un

intervalle libre de symptômes dépressifs durant au moins 6 mois, basé sur les définitions de rechute et récurrence [64,133], est discutable. Ainsi selon le DSM-5, dans le trouble dépressif récurrent un intervalle de 2 mois est suffisant pour distinguer deux épisodes [45]. Notre approche induit une surévaluation de la durée d'épisode par rapport à celle du DSM-5.

L'étude de la durée de prise en charge spécialisée n'a pas montré de différence significative entre répondeurs et non répondeurs. Au contraire, les tendances observées s'inversent entre l'évaluation en fin de cure (168 ± 143 mois vs 133 ± 123 mois) et à 1 mois (142 ± 129 mois vs 167 ± 144 mois). A 3 mois la différence entre les deux groupes tend à s'estomper (138 ± 135 mois vs 140 ± 101 mois). Cette donnée ne semble pas avoir été étudiée dans la littérature mais nous semblait intéressante en tant que reflet de la sévérité de la maladie dépressive (et non de l'épisode en question). Ainsi une durée importante peut refléter un nombre important d'épisodes et donc le caractère chronique de la maladie (trouble dépressif récurrent ou bipolarité). Notons que nous observons une dispersion importante des valeurs à l'inclusion (152 ± 135 mois), une approche catégorielle avec une durée supérieure ou égale à 2 ans aurait peut-être eu plus de sens.

Nous observons une plus forte proportion de sujets présentant une (ou plusieurs) comorbidité(s) psychiatrique(s) chez les patients non répondeurs et ceci aux trois temps d'évaluation, mais ces différences ne sont pas significatives. Cependant, le sens de la différence correspond à ce que nous pouvions anticiper, dans la mesure où la coexistence de trouble psychiatrique est un facteur de résistance au traitement antidépresseur médicamenteux.

La répartition des sujets ayant une (ou plusieurs) comorbidité(s) non psychiatrique(s) s'inverse entre répondeurs et non répondeurs entre la fin de cure et l'évaluation à 3 mois. Ainsi, en fin de cure, nous observons une proportion de sujets plus importante avec une comorbidité non psychiatrique chez les sujets non répondeurs mais à 3 mois c'est chez les sujets répondeurs que cette proportion est plus importante. Aucune de ces différences observées n'est significative mais elle suggère un délai de réponse plus important chez les patients présentant des comorbidités non psychiatriques. Rappelons que cette caractéristique clinique est considérée comme un facteur de résistance au traitement antidépresseur médicamenteux.

Les résultats sont en faveur d'une proportion plus importante de sujets présentant des antécédents psychiatriques personnels chez les répondeurs au 3 temps d'évaluation par rapport aux non répondeurs, mais ces différences ne sont pas significatives. La présence d'antécédent psychiatrique ne semble pas avoir été étudiée comme facteur prédictif d'efficacité des rTMS.

En fin de cure et à 3 mois, nous retrouvons une proportion plus importante de sujets présentant des antécédents familiaux chez les non répondeurs (cette différence est moins marquée à 1 mois). En fin de cure, la régression binaire montre que la présence de tels antécédents est un facteur prédictif négatif de réponse clinique. Pour 31 des 107 sujets inclus dans l'étude, nous n'avons pas pu déterminer avec précision s'ils présentaient ou non des antécédents familiaux de trouble de l'humeur. Ainsi pour un certain nombre, aucun antécédent n'était rapporté dans le dossier mais leur absence n'était pas précisée. Pour d'autre, il était fait mention d'un suicide chez un membre de la famille (premier degré), sans précision sur la nature de la pathologie sous-jacente (schizophrénie, trouble de l'humeur, trouble de l'usage d'une substance, pathologie non psychiatrique invalidante ou incurable...). Le nombre important de sujets pour lesquels il existe des données manquantes peut biaiser nos résultats. Cependant la prédictibilité négative des antécédents familiaux est à rapprocher de celle de la récurrence des épisodes dépressifs. En effet, la présence de troubles de l'humeur chez les apparentés au premier degré est associée à un risque plus important de récurrence ou de chronicisation de la maladie dépressive. Leur prédictibilité dans le même sens que la non réponse clinique est donc cohérente.

La moyenne du nombre d'échec de traitement antidépresseur n'est pas significativement différente entre sujets répondeurs et non répondeurs. A 1 mois la différence se rapproche du seuil de significativité statistique ($p = 0,177$) mais la différence n'est pas cliniquement pertinente car trop faible ($1,8 \pm 1$ et $1,6 \pm 1$) et la régression binaire n'identifie pas cette variable comme prédictive de la survenue d'une réponse clinique. Un traitement antidépresseur était considéré comme en échec s'il avait été prescrit (et supposé pris) à une posologie minimale efficace et pendant une durée minimale comme définie dans le score ATHF [134]. Cette définition de l'échec d'un traitement antidépresseur est celle retrouvée dans la plupart des études portant sur le sujet. Les données de la littérature concernant l'influence du niveau de résistance médicamenteuse sur l'efficacité des rTMS sont contradictoires. Dans une méta-analyse publiée en 2014 [91], les rTMS étaient significativement plus efficaces que la stimulation placebo et ce quelque soit le niveau de résistance médicamenteuse (moins de 2 échecs de traitement médicamenteux ou 2 et plus).

De plus, il semble clair qu'un niveau élevé de résistance (au-delà de 5 échecs de traitement antidépresseur) est prédictif d'une moindre efficacité, mais la limite inférieure du niveau de résistance qui serait prédictive de l'efficacité n'est pas déterminé [20,38,111]. Les seules recommandations internationales qui préconisent l'utilisation des rTMS dans le traitement de la dépression (CANMAT et APA), l'indiquent après échec d'un seul traitement médicamenteux [71,76]. L'un des critères de sélection des patients pouvant recevoir des rTMS au sein du CHE, est l'échec d'au moins 2 traitements antidépresseurs. Même si, comme nous l'avons vu, un certain nombre de sujets de l'étude ne remplissent pas ce critère, notre population n'est probablement pas à même de pouvoir identifier la prédictibilité du niveau de résistance.

2.3.3. Discussion de la méthodologie et de la population de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective d'un groupe de sujets issu d'une cohorte traitée par rTMS pour dépression au sein du service recherche et neurostimulation du CHE. Une étude rétrospective a de fait moins de valeur sur le plan scientifique par rapport à une étude prospective mais l'importance de notre effectif (107 sujets) apporte une certaine puissance et permet de diminuer cette faiblesse méthodologique. De plus cette étude est naturalistique, les sujets correspondent aux patients dépressifs traités au quotidien dans l'hôpital. Cela permet d'avoir ainsi un reflet de l'efficacité de cette thérapeutique en pratique clinique.

Du fait du caractère naturalistique de notre étude, un certain nombre de paramètres dans le protocole n'ont pas été contrôlés. Ainsi, les paramètres de stimulation étaient différents en termes de fréquence entre les sujets inclus avant et après novembre 2007. Dans une étude menée en 2012 au sein du même service, il n'existait pas de différence significative en termes de réponse clinique entre les sujets ayant bénéficié du protocole à haute fréquence et ceux ayant bénéficié du protocole basse fréquence. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature. En effet de nombreuses études menées sur le sujet n'ont pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité en fonction de la fréquence de stimulation [19,100,101]. Le nombre d'impulsions par séance était supérieur ou égal à 1200 et le nombre de séances supérieur à 10 ce qui semble être les paramètres optimaux de stimulation [94,102].

Concernant les 107 sujets, ils sont issus de la population traitée par rTMS en routine au CHE. Nous avons exclus 19 sujets des 126 inclus initialement. En effet le diagnostic d'inclusion de 8 d'entre eux ne correspondait pas à celui d'un épisode dépressif. Il s'agissait de 3 troubles anxieux et de 5 épisodes thymiques non dépressifs. Ces derniers ont été exclus du fait de leur physiopathologie et de leur prise en charge thérapeutique différentes de celles des épisodes dépressifs. Les troubles anxieux ont été exclus de fait, n'appartenant pas à la même catégorie de trouble. De plus, 9 d'entre eux présentaient des antécédents personnels de schizophrénie et/ou de trouble schizoaffectif (critères d'exclusion du diagnostic d'épisode dépressif caractérisé dans le DSM-5 (cf. annexes)) ce qui rendait caduque le diagnostic d'épisode dépressif. Enfin, 2 sujets présentant un épisode dépressif dans le cadre d'un trouble de l'humeur persistant (de type cyclothymie) ont été exclus. En effet ils constituaient un quatrième groupe de diagnostics de très faible effectif par rapport aux autres groupes.

Contrairement à ce qui est généralement observé dans les essais randomisés contrôlés, les diagnostics d'inclusion sont variés : épisode dépressif dans le cadre d'une bipolarité, épisode dépressif isolé et épisode dépressif récurrent. La répartition en fonction des diagnostics n'est pas équivalente avec une surreprésentation du troisième diagnostic ce qui peut être expliquée par les critères d'éligibilité au traitement par rTMS dans le service. Ainsi, deux échecs thérapeutiques médicamenteux sont requis pour pouvoir bénéficier de cette technique de stimulation cérébrale. Or la récurrence (et la chronicisation) de la dépression est corrélée à la qualité de la réponse clinique au traitement. De la même manière la population de l'étude est majoritairement féminine et un nombre important de sujets présentent des comorbidités psychiatriques (48,6%) ou des antécédents familiaux de troubles de l'humeur (36,4%) et ces caractéristiques cliniques sont reconnues comme des facteurs de risque de résistance au traitement médicamenteux [77,80].

A l'inclusion, le score moyen à l'échelle HAMD est de 20, reflétant une dépression d'intensité modérée, alors que le score moyen à l'échelle BDI est de 21, reflétant une dépression d'intensité sévère. La première échelle est le reflet de l'évaluation clinique faite par un praticien, la seconde est un auto-questionnaire rempli par le patient lui-même. Cette différence de point de vue peut expliquer la discordance entre les scores aux 2 échelles. Par conséquent nous avons préféré utiliser l'échelle HAMD pour les critères d'inclusion et pour l'évaluation de la réponse.

Contrairement à ce à quoi nous nous attendions, la moyenne du nombre d'échec de traitement antidépresseur est inférieure à 2. Malgré les critères d'inclusion dans le protocole de rTMS au sein du service, 41 sujets n'ont reçu aucun ou un seul traitement antidépresseur pour l'épisode traité par cure de rTMS. La majorité des sujets présente un épisode dépressif récurrent et différentes molécules avaient déjà été en échec pour le traitement d'épisodes antérieurs. Or, les échecs médicamenteux des précédents épisodes n'ont volontairement pas été comptabilisés. En effet, notre volonté était d'évaluer l'influence de la résistance médicamenteuse uniquement de l'épisode dépressif traité par rTMS. Par ailleurs, dans la prise en charge des épisodes dépressifs survenant dans le cadre d'une bipolarité, il n'est pas recommandé de prescrire, en première intention, un traitement antidépresseur, du fait du risque de virage thymique, mais plutôt un traitement thymorégulateur.

Conclusion

Le traitement par rTMS dans la dépression résistante, d'abord perçu comme un traitement dont l'efficacité était comparable à l'électro-convulsivothérapie, semble avoir un profil de réponse plus proche de celui des traitements médicamenteux antidépresseurs. Pour l'heure, nous connaissons peu de chose des facteurs prédictifs de réponse à ce traitement dans la dépression. Nous avons donc essayé d'étudier de potentiels facteurs prédictifs dans la cohorte de patients traités pour cette indication au CHE. Nous n'observons pas de différence entre répondeurs et non répondeurs aux rTMS en termes d'âge des sujets, caractère unipolaire ou bipolaire de l'épisode dépressif, sévérité et durée de l'épisode, présence de comorbidités ou antécédents personnels et résistance médicamenteuse. Les patients semblent se différencier plutôt par leur histoire clinique. Ainsi, nos résultats tendent à montrer une réponse clinique moins fréquente chez les sujets présentant des antécédents familiaux de troubles de l'humeur (dépression ou bipolarité) et chez ceux dont l'épisode dépressif n'était pas le premier, mais s'inscrivait dans un trouble dépressif récurrent. La confirmation de ces résultats en précisant le nombre d'épisodes antérieurs et le délai entre ces épisodes et l'épisode actuel pourrait s'avérer intéressante. De même, une évaluation de la prédictibilité de la réponse en fonction de la sévérité de la maladie dépressive, en termes de durée, de résistance aux différents traitements, d'antécédents familiaux et personnels, de comorbidité, plus que de la sévérité de l'épisode en lui-même pourrait être évaluée dans une étude prospective contrôlée. Par conséquent la place des rTMS dans l'arsenal thérapeutique de la dépression reste encore à préciser et à étudier.

Références bibliographiques

- [1] MICOULAUD-FRANCHI J.-A., QUILES C., VION-DURY J. « Éléments pour une histoire de l'électricité et du cerveau en psychiatrie. Naissance et développement de la stimulation et de l'enregistrement électrique en neurophysiologie (Partie I) ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* juin 2013. Vol. 171, n°5, p. 318-322.
- [2] BRUNELIN J., GALINOWSKI A., JANUEL D. *Stimulation magnétique transcrânienne : principes et applications en psychiatrie*. [s.l.] : Groupe de Boeck, 2009. 286 p. ISBN : 978-2-35327-069-9.
- [3] SIRONI V. A. « Origin and Evolution of Deep Brain Stimulation ». *Front. Integr. Neurosci.* 18 août 2011. Vol. 5,.
- [4] FINGER S., ZAROMB F. « Benjamin Franklin and shock-induced amnesia ». *Am. Psychol.* avril 2006. Vol. 61, n°3, p. 240-248.
- [5] MICOULAUD-FRANCHI J.-A., QUILES C., VION-DURY J. « Éléments pour une histoire de l'électricité et du cerveau en psychiatrie. Applications thérapeutiques de la stimulation externe et de l'enregistrement électrique en psychiatrie (Partie II) ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* juin 2013. Vol. 171, n°5, p. 323-328.
- [6] FINK M. « Convulsive therapy: a review of the first 55 years ». *J. Affect. Disord.* mars 2001. Vol. 63, n°1-3, p. 1-15.
- [7] LEFAUCHEUR J.-P., ANDRÉ-OBADIA N., POULET E., DEVANNE H., HAFFEN E., LONDERO A., CRETIN B., LEROI A.-M., RADTCHENKO A., SABA G., THAI-VAN H., LITRÉ C.-F., VERCUEIL L., BOUHASSIRA D., AYACHE S.-S., FARHAT W.-H., ZOUARI H.-G., MYLIUS V., NICOLIER M., GARCIA-LARREA L. « Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques ». *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* décembre 2011. Vol. 41, n°5-6, p. 221-295.
- [8] DUMONT J.-C., VERGNE-SALLE P. *Etude de faisabilité d'un traitement par rTMS dans la fibromyalgie: à propos de 20 patients*. Limoges, France : S.C.D. de l'Université de Limoges, 2012.
- [9] FUMAL A., SCHOENEN J., MAERTENS DE NOORDHOUT A., PITCHOT W. « Therapeutic potential of repetitive transcranial magnetic stimulation in brain ». *Rev. Médicale Liège*. 2008. Vol. 63, n°5-6, p. 330-337.
- [10] SZEKELY D., POLOSAN M. « Les thérapeutiques non médicamenteuses en psychiatrie ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* septembre 2010. Vol. 168, n°7, p. 546-551.
- [11] « Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Texte des recommandations de l'ANAES. » *Presse Médicale*. 6 février 1999. Vol. 28, n°5, p. 236-9.
- [12] HOLTZMANN J., POLOSAN M., BARO P., BOUGEROL T. « ECT : de la neuroplasticité aux mécanismes d'action ». *L'Encéphale*. septembre 2007. Vol. 33, n°4, Part 1, p. 572-578.

- [13] BENADHIRA R., BOUAZIZ N., SIDHOUMI D., DEROUICHE S., JANUEL D. « Stimulation cérébrale en psychiatrie : situation actuelle et perspectives ». *Inf. Psychiatr.* 1 novembre 2011. Vol. me 87, n°9, p. 705-713.
- [14] SCHLAEPFER T. E., FRICK C., ZOBEL A., MAIER W., HEUSER I., BAJBOUJ M., O'KEANE V., CORCORAN C., ADOLFSSON R., TRIMBLE M., RAU H., HOFF H.-J., PADBERG F., MÜLLER-SIECHENEDER F., AUDENAERT K., VAN DEN ABBEELE D., MATTHEWS K., CHRISTMAS D., STANGA Z., HASDEMIR M. « Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study ». *Psychol. Med.* mai 2008. Vol. 38, n°5, p. 651-661.
- [15] MILLET B. « Les techniques par électrostimulation dans le traitement des dépressions sévères ». *L'Encéphale.* décembre 2009. Vol. 35, Supplément 7, p. S325-S329.
- [16] LOZANO A. M., MAYBERG H. S., GIACOBBE P., HAMANI C., CRADDOCK R. C., KENNEDY S. H. « Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression ». *Biol. Psychiatry.* 15 septembre 2008. Vol. 64, n°6, p. 461-467.
- [17] MAYBERG H. S., LOZANO A. M., VOON V., MCNEELY H. E., SEMINOWICZ D., HAMANI C., SCHWALB J. M., KENNEDY S. H. « Deep brain stimulation for treatment-resistant depression ». *Neuron.* 3 mars 2005. Vol. 45, n°5, p. 651-660.
- [18] PALM U., AYACHE S. S., PADBERG F., LEFAUCHEUR J.-P. « La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression : bilan de près d'une décennie de recherche clinique ». *L'Encéphale.* février 2016. Vol. 42, n°1, p. 39-47.
- [19] LEFAUCHEUR J.-P., ANDRÉ-OBADIA N., ANTAL A., AYACHE S. S., BAEKEN C., BENNINGER D. H., CANTELLO R. M., CINCOTTA M., DE CARVALHO M., DE RIDDER D., DEVANNE H., DI LAZZARO V., FILIPOVIĆ S. R., HUMMEL F. C., JÄÄSKELÄINEN S. K., KIMISKIDIS V. K., KOCH G., LANGGUTH B., NYFFELER T., OLIVIERO A., PADBERG F., POULET E., ROSSI S., ROSSINI P. M., ROTHWELL J. C., SCHÖNFELDT-LECUONA C., SIEBNER H. R., SLOTEMA C. W., STAGG C. J., VALLS-SOLE J., ZIEMANN U., PAULUS W., GARCIA-LARREA L. « Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) ». *Clin. Neurophysiol.* novembre 2014. Vol. 125, n°11, p. 2150-2206.
- [20] BRAKEMEIER E.-L., LUBORZEWSKI A., DANKER-HOPFE H., KATHMANN N., BAJBOUJ M. « Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) ». *J. Psychiatr. Res.* août 2007. Vol. 41, n°5, p. 395-403.
- [21] BARKER A. T., JALINOUS R., FREESTON I. L. « NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX ». *The Lancet.* 11 mai 1985. Vol. 325, n°8437, p. 1106-1107.
- [22] PASCUAL-LEONE A., VALLS-SOLÉ J., WASSERMANN E. M., HALLETT M. « Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex ». *Brain J. Neurol.* août 1994. Vol. 117 (Pt 4), p. 847-858.
- [23] BLISS T. V., LOMO T. « Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path ». *J. Physiol.* juillet 1973. Vol. 232, n°2, p. 331-356.

- [24] DENG Z.-D., LISANBY S. H., PETERCHEV A. V. « Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation ». *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* juin 2014. Vol. 125, n°6, p. 1202-1212.
- [25] ROTH Y., AMIR A., LEVKOVITZ Y., ZANGEN A. « Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils ». *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* février 2007. Vol. 24, n°1, p. 31-38.
- [26] SALVADOR R., MIRANDA P. C., ROTH Y., ZANGEN A. « High permeability cores to optimize the stimulation of deeply located brain regions using transcranial magnetic stimulation ». *Phys. Med. Biol.* 21 mai 2009. Vol. 54, n°10, p. 3113-3128.
- [27] HRÓBJARTSSON A., GØTZSCHE P. C. « Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment ». *N. Engl. J. Med.* 24 mai 2001. Vol. 344, n°21, p. 1594-1602.
- [28] LOO C. K., TAYLOR J. L., GANDEVIA S. C., MCDARMONT B. N., MITCHELL P. B., SACHDEV P. S. « Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? » *Biol. Psychiatry.* 15 février 2000. Vol. 47, n°4, p. 325-331.
- [29] ZWANZGER P., FALLGATTER A. J., ZAVOROTNYI M., PADBERG F. « Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation--an alternative treatment option in anxiety disorders? ». *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996.* juin 2009. Vol. 116, n°6, p. 767-775.
- [30] SLOTEMA C. W., BLOM J. D., HOEK H. W., SOMMER I. E. C. « Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders ». *J. Clin. Psychiatry.* juillet 2010. Vol. 71, n°7, p. 873-884.
- [31] PIGOT M., LOO C., SACHDEV P. « Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders ». *Expert Rev. Neurother.* octobre 2008. Vol. 8, n°10, p. 1449-1455.
- [32] PALLANTI S., BERNARDI S. « Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review ». *Int. Clin. Psychopharmacol.* juillet 2009. Vol. 24, n°4, p. 163-173.
- [33] CRUCCU G., AZIZ T. Z., GARCIA-LARREA L., HANSSON P., JENSEN T. S., LEFAUCHEUR J.-P., SIMPSON B. A., TAYLOR R. S. « EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain ». *Eur. J. Neurol.* septembre 2007. Vol. 14, n°9, p. 952-970.
- [34] LEO R. J., LATIF T. « Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review ». *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* juin 2007. Vol. 8, n°6, p. 453-459.
- [35] LEUNG A., DONOHUE M., XU R., LEE R., LEFAUCHEUR J.-P., KHEDR E. M., SAITOH Y., ANDRÉ-OBADIA N., ROLLNIK J., WALLACE M., CHEN R. « rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis ». *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* décembre 2009. Vol. 10, n°12, p. 1205-1216.

- [36] PASSARD A., ATTAL N., BENADHIRA R., BRASSEUR L., SABA G., SICHERE P., PERROT S., JANUEL D., BOUHASSIRA D. « Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia ». *Brain J. Neurol.* octobre 2007. Vol. 130, n°Pt 10, p. 2661-2670.
- [37] BOGGIO P. S., FREGNI F., BERMPHOHL F., MANSUR C. G., ROSA M., RUMI D. O., BARBOSA E. R., ODEBRECHT ROSA M., PASCUAL-LEONE A., RIGONATTI S. P., MARCOLIN M. A., ARAUJO SILVA M. T. « Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* septembre 2005. Vol. 20, n°9, p. 1178-1184.
- [38] FREGNI F., MARCOLIN M. A., MYCZKOWSKI M., AMIAZ R., HASEY G., RUMI D. O., ROSA M., RIGONATTI S. P., CAMPRODON J., WALPOTH M., HEASLIP J., GRUNHAUS L., HAUSMANN A., PASCUAL-LEONE A. « Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation ». *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP.* décembre 2006. Vol. 9, n°6, p. 641-654.
- [39] PAL E., NAGY F., ASCHERMANN Z., BALAZS E., KOVACS N. « The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30 octobre 2010. Vol. 25, n°14, p. 2311-2317.
- [40] EGGERMONT J. J. « Pathophysiology of tinnitus ». *Prog. Brain Res.* 2007. Vol. 166, p. 19-35.
- [41] WASSERMANN E. M. « Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996 ». *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* janvier 1998. Vol. 108, n°1, p. 1-16.
- [42] ROSSI S., HALLETT M., ROSSINI P. M., PASCUAL-LEONE A., SAFETY OF TMS CONSENSUS GROUP. « Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research ». *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* décembre 2009. Vol. 120, n°12, p. 2008-2039.
- [43] LOO C. K., MCFARQUHAR T. F., MITCHELL P. B. « A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression ». *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP.* février 2008. Vol. 11, n°1, p. 131-147.
- [44] DELAY J. *Les dérèglement de l'humeur.* Paris : Presse Universitaire de France, 1961. ISBN : 978-2-294-00983-9.
- [45] CROCQ M.-A., GUELFY J.-D., BOYER P., PULL C.-B., PULL-ERPELDING M.-C. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2015. ISBN : 978-2-294-73929-3.
- [46] LEMPÉRIÈRE T., FÉLINE A. *Psychiatrie de l'adulte.* Paris : Elsevier Masson, 2006. 580 p. ISBN : 978-2-294-00017-1.
- [47] BECK F., GUIGNARD R. « la dépression en france (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population ». *Santé Homme.* 2012. Vol. 421, p. 43-45.

- [48] AOUIZERATE B. *Dépression* [En ligne]. 2014. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/depression> >
- [49] FERRERI F., AGBOKOU C., NUSS P., PERETTI C.-S. « Clinique des états dépressifs ». *EMC - Psychiatr.* janvier 2006. Vol. 3, n°2, p. 1-19.
- [50] LEMPERIÈRE T. « [The concept of depression. Evolution of thoughts from Kraepelin until today (author's transl)] ». *Acta Psychiatr. Belg.* octobre 1978. Vol. 78, n°5, p. 715-723.
- [51] LEMPERIÈRE T. *Abrégé de psychiatrie de l'adulte*. [s.l.] : Masson, 1977. 430 p. ISBN : 978-2-225-46685-4.
- [52] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (FRANCE), SERVICE RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. *Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire mai 2002*. Paris : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2002. ISBN : 978-2-914517-12-6.
- [53] ALLILAIRE J.-F. « Chapitre 13 - Troubles de l'humeur A2 - Rouillon, Julien-Daniel Guelfi Frédéric ». In : *Man. Psychiatr. 2e Édition*. Paris : Elsevier Masson, 2012. p. 289-323. ISBN : 978-2-294-71157-2.
- [54] CASPI A., SUGDEN K., MOFFITT T. E., TAYLOR A., CRAIG I. W., HARRINGTON H., MCCLAY J., MILL J., MARTIN J., BRAITHWAITE A., POULTON R. « Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene ». *Science*. 18 juillet 2003. Vol. 301, n°5631, p. 386-389.
- [55] KAUFMAN J., YANG B.-Z., DOUGLAS-PALUMBERI H., HOUSHYAR S., LIPSCHITZ D., KRYSTAL J. H., GELERTER J. « Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 12 juillet 2004. Vol. 101, n°49, p. 17316-17321.
- [56] GORWOOD P. « Dépressions sévères : gènes et environnement ». *L'Encéphale*. décembre 2009. Vol. 35, Supplément 7, p. S306-S309.
- [57] HUIZINK A. C., MULDER E. J. H., BUITELAAR J. K. « Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? ». *Psychol. Bull.* janvier 2004. Vol. 130, n°1, p. 115-142.
- [58] WEAVER I. C. G., CERVONI N., CHAMPAGNE F. A., D'ALESSIO A. C., SHARMA S., SECKL J. R., DYMOV S., SZYF M., MEANEY M. J. « Epigenetic programming by maternal behavior ». *Nat. Neurosci.* août 2004. Vol. 7, n°8, p. 847-854.
- [59] DE KLOET E. R., JOËLS M., HOLSBOER F. « Stress and the brain: from adaptation to disease ». *Nat. Rev. Neurosci.* juin 2005. Vol. 6, n°6, p. 463-475.
- [60] PHILLIPS M. L., DREVETS W. C., RAUCH S. L., LANE R. « Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception ». *Biol. Psychiatry*. 1 septembre 2003. Vol. 54, n°5, p. 504-514.
- [61] GUILBAUD O., CORCOS M., HJALMARSSON L., LOAS G., JEAMMET P. « Modèles psycho-neuro-immunologiques de la dépression : une revue critique ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* [En ligne]. mars 2002. Vol. 160, n°2, p. 179-185. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4487\(02\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4487(02)00149-X) >

- [62] STAHL S. M. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques*. [s.l.] : Flammarion médecine-sciences, 2002. 46 p.ISBN : 978-2-257-15566-5.
- [63] STAHL S. M. *Psychopharmacologie essentielle: Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. [s.l.] : Médecine Sciences Publications, 2010. 1116 p.ISBN : 978-2-257-00087-3.
- [64] GOUDEMANT. *Les états dépressifs*. [s.l.] : Lavoisier, 2010. 605 p.ISBN : 978-2-257-22553-5.
- [65] GAILLARD R. « Dépression et imagerie cérébrale fonctionnelle ». *L'Encéphale*. décembre 2012. Vol. 38, Supplément 2, p. S37-S40.
- [66] HAMILTON J. P., GOTLIB I. H. « Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression ». *Biol. Psychiatry*. 15 juin 2008. Vol. 63, n°12, p. 1155-1162.
- [67] SHELINE Y. I., BARCH D. M., DONNELLY J. M., OLLINGER J. M., SNYDER A. Z., MINTUN M. A. « Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study ». *Biol. Psychiatry*. 1 novembre 2001. Vol. 50, n°9, p. 651-658.
- [68] EKER C., GONUL A. S. « Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research ». *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. février 2010. Vol. 11, n°1, p. 19-35.
- [69] AAN HET ROT M., MATHEW S. J., CHARNEY D. S. « Neurobiological mechanisms in major depressive disorder ». *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 3 février 2009. Vol. 180, n°3, p. 305-313.
- [70] FOSIN I. *Les troubles dépressifs et anxieux: travail terminographique*. Saint-Denis, France : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2006. 19 p.
- [71] GELENBERG A. J., FREEMAN M. P., MARKOWITZ J. C., ROSENBAUM J. F., THASE M. E., TRIVEDI M. H., VAN RHOADS R. S., REUS V. I., J RAYMOND DEPAULO JR M. D., FAWCETT J. A., OTHERS. « PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition ». *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167, n°10, p. 1.
- [72] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. *Depression : Evidence Update April 2012* [En ligne]. 18 avril 2012. Disponible sur : < <http://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/676917/attachment> >
- [73] NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (GREAT BRITAIN), ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS. *Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults*. London : Royal College of Psychiatrists, 2010. ISBN : 978-1-904671-85-5.
- [74] EL-HAGE W., FAKRA E. « Réponse non suffisante : quelle prise en charge ? ». *L'Encéphale*. février 2016. Vol. 42, n°1, Supplément 1, p. 1S39-1S47.
- [75] CHARPEAUD T., MOLIERE F., BUBROVSZKY M., HAESEBAERT F., ALLAÏLI N., BATION R., NIETO I., RICHERI R., SABA G., BELLIVIER F., BENNABI D., HOLTZMANN J., CAMUS V., COURTET P., COURVOISIER P., D'AMATO T., DOUMY

- O., GARNIER M., BOUGEROL T., LANÇON C., HAFFEN E., LEBOYER M., LLORCA P.-M., VAIVA G., EL-HAGE W., AOUIZERATE B. « Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs ». *Presse Médicale*. mars 2016. Vol. 45, n°3, p. 329-337.
- [76] KENNEDY S. H., LAM R. W., PARIKH S. V., PATTEN S. B., RAVINDRAN A. V. « Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults ». *J. Affect. Disord.* octobre 2009. Vol. 117, p. S1-S2.
- [77] HOLTZMANN J., RICHIERI R., SABA G., ALLAÏLI N., BATION R., MOLIERE F., NIETO I., BELLIVIER F., BENNABI D., BUBROVSZKY M., CAMUS V., CHARPEAUD T., COURVOISIER P., HAESEBAERT F., DOUMY O., COURTET P., EL-HAGE W., GARNIER M., D'AMATO T., LANÇON C., LEBOYER M., LLORCA P.-M., VAIVA G., BOUGEROL T., AOUIZERATE B., HAFFEN E. « Quelle définition pour la dépression résistante ? ». *Presse Médicale*. mars 2016. Vol. 45, n°3, p. 354-359.
- [78] LEDOUX A., CIOLTEA D., ANGELETTI L. « Une approche clinico-phénoménologique des dépressions résistantes ». *L'Encéphale*. avril 2014. Vol. 40, n°2, p. 168-173.
- [79] LITTLE A. « Treatment-resistant depression ». *Am. Fam. Physician*. 15 juillet 2009. Vol. 80, n°2, p. 167-172.
- [80] THASE M. E. « Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies ». *J. Clin. Psychiatry*. mai 2011. Vol. 72, n°5, p. e18.
- [81] NEMEROFF C. B. « Prevalence and management of treatment-resistant depression ». *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68 Suppl 8, p. 17-25.
- [82] RUSH A. J., TRIVEDI M. H., WISNIEWSKI S. R., NIERENBERG A. A., STEWART J. W., WARDEN D., NIEDEREHE G., THASE M. E., LAVORI P. W., LEBOWITZ B. D., MCGRATH P. J., ROSENBAUM J. F., SACKEIM H. A., KUPFER D. J., LUTHER J., FAVA M. « Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report ». *Am. J. Psychiatry*. 1 novembre 2006. Vol. 163, n°11, p. 1905-1917.
- [83] DOUMY O., BENNABI D., EL-HAGE W., ALLAÏLI N., BATION R., BELLIVIER F., HOLTZMANN J., BUBROVSZKY M., CAMUS V., CHARPEAUD T., COURVOISIER P., D'AMATO T., GARNIER M., HAESEBAERT F., BOUGEROL T., LANÇON C., MOLIERE F., NIETO I., RICHIERI R., SABA G., COURTET P., VAIVA G., LEBOYER M., LLORCA P.-M., AOUIZERATE B., HAFFEN E. « Dépression résistante : les stratégies de potentialisation ». *Presse Médicale*. mars 2016. Vol. 45, n°3, p. 338-349.
- [84] ALLOUCHE G. « Prescriptions séquentielles : arguments en faveur d'une modification des schémas thérapeutiques dans les dépressions résistantes ». *L'Encéphale*. février 2016. Vol. 42, n°1, p. 32-38.
- [85] SABA G., NIETO I., BATION R., ALLAÏLI N., BENNABI D., MOLIERE F., RICHIERI R., HOLTZMANN J., BUBROVSZKY M., CAMUS V., CHARPEAUD T., COURTET P., COURVOISIER P., HAESEBAERT F., DOUMY O., EL-HAGE W., GARNIER M., D'AMATO T., BOUGEROL T., LANÇON C., HAFFEN E., LLORCA P.-M., VAIVA G., BELLIVIER F., LEBOYER M., AOUIZERATE B. « Dépression résistante : les autres stratégies thérapeutiques ». *Presse Médicale*. mars 2016. Vol. 45, n°3, p. 323-332.

- [86] AFSSAPS. *BON USAGE DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DEPRESSIFS ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE*. Saint-Denis, France : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2006.
- [87] PASCUAL-LEONE A., CATALÁ M. D., PASCUAL-LEONE PASCUAL A. « Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood ». *Neurology*. février 1996. Vol. 46, n°2, p. 499-502.
- [88] BICKFORD R. G., GUIDI M., FORTESQUE P., SWENSON M. « Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique ». *Neurosurgery*. janvier 1987. Vol. 20, n°1, p. 110-116.
- [89] BENCH C. J., FRACKOWIAK R. S., DOLAN R. J. « Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression ». *Psychol. Med.* mars 1995. Vol. 25, n°2, p. 247-261.
- [90] KENNEDY S. H., JAVANMARD M., VACCARINO F. J. « A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression ». *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* juin 1997. Vol. 42, n°5, p. 467-475.
- [91] BERLIM M. T., VAN DEN EYNDE F., TOVAR-PERDOMO S., DASKALAKIS Z. J. « Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials ». *Psychol. Med.* janvier 2014. Vol. 44, n°2, p. 225-239.
- [92] LISANBY S. H., HUSAIN M. M., ROSENQUIST P. B., MAIXNER D., GUTIERREZ R., KRYSTAL A., GILMER W., MARANGELL L. B., AARONSON S., DASKALAKIS Z. J., CANTERBURY R., RICHELSON E., SACKEIM H. A., GEORGE M. S. « Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial ». *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* janvier 2009. Vol. 34, n°2, p. 522-534.
- [93] O'REARDON J. P., SOLVASON H. B., JANICAK P. G., SAMPSON S., ISENBERG K. E., NAHAS Z., MCDONALD W. M., AVERY D., FITZGERALD P. B., LOO C., DEMITRACK M. A., GEORGE M. S., SACKEIM H. A. « Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial ». *Biol. Psychiatry*. 1 décembre 2007. Vol. 62, n°11, p. 1208-1216.
- [94] BERLIM M. T., VAN DEN EYNDE F., JEFF DASKALAKIS Z. « Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials ». *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* mars 2013. Vol. 38, n°4, p. 543-551.
- [95] GAYNES B. N., LLOYD S. W., LUX L., GARTLEHNER G., HANSEN R. A., BRODE S., JONAS D. E., SWINSON EVANS T., VISWANATHAN M., LOHR K. N. « Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis ». *J. Clin. Psychiatry*. mai 2014. Vol. 75, n°5, p. 477-489; quiz 489.
- [96] FREGNI F., SANTOS C. M., MYCZKOWSKI M. L., RIGOLINO R., GALLUCCI-NETO J., BARBOSA E. R., VALENTE K. D., PASCUAL-LEONE A., MARCOLIN M. A.

« Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. août 2004. Vol. 75, n°8, p. 1171-1174.

- [97] BARES M., KOPECEK M., NOVAK T., STOPKOVA P., SOS P., KOZENY J., BRUNOVSKY M., HÖSCHL C. « Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study ». *J. Affect. Disord.* novembre 2009. Vol. 118, n°1-3, p. 94-100.
- [98] NOBLER M. S., TENEBACK C. C., NAHAS Z., BOHNING D. E., SHASTRI A., KOZEL F. A., GEORGE M. S. « Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation ». *Depress. Anxiety*. 2000. Vol. 12, n°3, p. 144-156.
- [99] GERSNER R., KRAVETZ E., FEIL J., PELL G., ZANGEN A. « Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18 mai 2011. Vol. 31, n°20, p. 7521-7526.
- [100] CHEN J., ZHOU C., WU B., WANG Y., LI Q., WEI Y., YANG D., MU J., ZHU D., ZOU D., XIE P. « Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomised controlled trials ». *Psychiatry Res.* 30 décembre 2013. Vol. 210, n°3, p. 1260-1264.
- [101] LEGGETT L. E., SORIL L. J. J., COWARD S., LORENZETTI D. L., MACKEAN G., CLEMENT F. M. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Adult and Youth Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis ». *Prim. Care Companion CNS Disord.* 5 novembre 2015. Vol. 17, n°6,.
- [102] GERSHON A. A., DANNON P. N., GRUNHAUS L. « Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression ». *Am. J. Psychiatry*. 1 mai 2003. Vol. 160, n°5, p. 835-845.
- [103] GALLETLY C., GILL S., CLARKE P., BURTON C., FITZGERALD P. B. « A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? ». *Psychol. Med.* mai 2012. Vol. 42, n°5, p. 981-988.
- [104] AHDAB R., AYACHE S. S., BRUGIÈRES P., GOUJON C., LEFAUCHEUR J.-P. « Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression ». *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* mars 2010. Vol. 40, n°1, p. 27-36.
- [105] HERWIG U., FALLGATTER A. J., HÖPPNER J., ESCHWEILER G. W., KRON M., HAJAK G., PADBERG F., NADERI-HEIDEN A., ABLER B., EICHHAMMER P., GROSSHEINRICH N., HAY B., KAMMER T., LANGGUTH B., LASKE C., PLEWNIA C., RICHTER M. M., SCHULZ M., UNTERECKER S., ZINKE A., SPITZER M., SCHÖNFELDT-LECUONA C. « Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial ». *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* novembre 2007. Vol. 191, p. 441-448.

- [106] FITZGERALD P. B., HOY K., MCQUEEN S., MALLER J. J., HERRING S., SEGRAVE R., BAILEY M., BEEN G., KULKARNI J., DASKALAKIS Z. J. « A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression ». *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* avril 2009. Vol. 34, n°5, p. 1255-1262.
- [107] PAILLÈRE MARTINOT M.-L., GALINOWSKI A., RINGUENET D., GALLARDA T., LEFAUCHEUR J.-P., BELLIVIER F., PICQ C., BRUGUIÈRE P., MANGIN J.-F., RIVIÈRE D., WILLER J.-C., FALISSARD B., LEBOYER M., OLIÉ J.-P., ARTIGES E., MARTINOT J.-L. « Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study ». *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP.* février 2010. Vol. 13, n°1, p. 45-59.
- [108] *Gyrus frontal moyen. Wikipédia.* 22 juillet 2015.
- [109] FRANK E., EICHHAMMER P., BURGER J., ZOWE M., LANDGREBE M., HAJAK G., LANGGUTH B. « Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis ». *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* juin 2011. Vol. 261, n°4, p. 261-266.
- [110] XIA G., GAJWANI P., MUZINA D. J., KEMP D. E., GAO K., GANOCY S. J., CALABRESE J. R. « Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation ». *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1 février 2008. Vol. 11, n°1, p. 119-130.
- [111] BRAKEMEIER E.-L., WILBERTZ G., RODAX S., DANKER-HOPFE H., ZINKA B., ZWANZGER P., GROSSHEINRICH N., VÁRKUTI B., RUPPRECHT R., BAJBOUJ M., PADBERG F. « Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug-free patients ». *J. Affect. Disord.* mai 2008. Vol. 108, n°1-2, p. 59-70.
- [112] SU T.-P., HUANG C.-C., WEI I.-H. « Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients ». *J. Clin. Psychiatry.* juillet 2005. Vol. 66, n°7, p. 930-937.
- [113] CIOBANU C., GIRARD M., MARIN B., LABRUNIE A., MALAUZAT D. « rTMS for pharmacoresistant major depression in the clinical setting of a psychiatric hospital: effectiveness and effects of age ». *J. Affect. Disord.* 5 septembre 2013. Vol. 150, n°2, p. 677-681.
- [114] NAHAS Z., LI X., KOZEL F. A., MIRZKI D., MEMON M., MILLER K., YAMANAKA K., ANDERSON B., CHAE J.-H., BOHNING D. E., MINTZER J., GEORGE M. S. « Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study ». *Depress. Anxiety.* 2004. Vol. 19, n°4, p. 249-256.
- [115] BERLIM M. T., VAN DEN EYNDE F., DASKALAKIS Z. J. « High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials ». *J. Clin. Psychiatry.* février 2013. Vol. 74, n°2, p. e122-129.
- [116] HOLTZHEIMER P. E., RUSSO J., CLAYPOOLE K. H., ROY-BYRNE P., AVERY D. H. « Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation ». *Depress. Anxiety.* 2004. Vol. 19, n°1, p. 24-30.

- [117]BAJBOUJ M., BRAKEMEIER E.-L., SCHUBERT F., LANG U. E., NEU P., SCHINDOWSKI C., DANKER-HOPFE H. « Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder ». *Exp. Neurol.* décembre 2005. Vol. 196, n°2, p. 332-338.
- [118]BRUNELIN J., POULET E., BOEUVÉ C., ZEROUG-VIAL H., D'AMATO T., SAOUD M. « Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans le traitement de la dépression : revue de la littérature ». *L'Encéphale*. avril 2007. Vol. 33, n°2, p. 126-134.
- [119]REN J., LI H., PALANIYAPPAN L., LIU H., WANG J., LI C., ROSSINI P. M. « Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis ». *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 3 juin 2014. Vol. 51, p. 181-189.
- [120]FITZGERALD P. B., BROWN T. L., MARSTON N. A. U., DASKALAKIS Z. J., DE CASTELLA A., KULKARNI J. « Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial ». *Arch. Gen. Psychiatry*. octobre 2003. Vol. 60, n°10, p. 1002-1008.
- [121]PADBERG F., GEORGE M. S. « Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression ». *Exp. Neurol.* septembre 2009. Vol. 219, n°1, p. 2-13.
- [122]SOLVASON H. B., HUSAIN M., FITZGERALD P. B., ROSENQUIST P., MCCALL W. V., KIMBALL J., GILMER W., DEMITRACK M. A., LISANBY S. H. « Improvement in Quality of Life With Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Pharmacoresistant Major Depression: Acute and Six Month Outcomes ». *Brain Stimulat.* mars 2014. Vol. 7, n°2, p. 219-225.
- [123]BAKKER N., SHAHAB S., GIACOBBE P., BLUMBERGER D. M., DASKALAKIS Z. J., KENNEDY S. H., DOWNAR J. « rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation ». *Brain Stimulat.* avril 2015. Vol. 8, n°2, p. 208-215.
- [124]KOERSELMAN F., LAMAN D. M., VAN DUIJN H., VAN DUIJN M. A. J., WILLEMS M. A. M. « A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression ». *J. Clin. Psychiatry*. octobre 2004. Vol. 65, n°10, p. 1323-1328.
- [125]BOURGEOIS M. L. « Avis de tempête sur le DSM 5 (la nouvelle antipsychiatrie) ». *L'Encéphale*. février 2014. Vol. 40, n°1, p. 1-2.
- [126]ASSOCIATION A. P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. Issy-les-Moulineaux : MASSON éditeur, 2000. 996 p. ISBN : 978-0-89042-025-6.
- [127]GUY W., NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (U. S.). PSYCHOPHARMACOLOGY RESEARCH BRANCH. DIVISION OF EXTRAMURAL RESEARCH PROGRAMS. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville : National Institute of Mental Health, 1976. 616 p.
- [128]BUSNER J., TARGUM S. D. « The Clinical Global Impressions Scale ». *Psychiatry Edgmont*. juillet 2007. Vol. 4, n°7, p. 28-37.
- [129]HAMILTON M. « Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness ». *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1 décembre 1967. Vol. 6, n°4, p. 278-296.

- [130]HAMILTON M. « A rating scale for depression ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. février 1960. Vol. 23, p. 56-62.
- [131]ZIMMERMAN M., MARTINEZ J. H., YOUNG D., CHELMINSKI I., DALRYMPLE K. « Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale ». *J. Affect. Disord.* 5 septembre 2013. Vol. 150, n°2, p. 384-388.
- [132]BECK A. T., WARD C. H., MENDELSON M., MOCK J., ERBAUGH J. « An inventory for measuring depression ». *Arch. Gen. Psychiatry*. juin 1961. Vol. 4, p. 561-571.
- [133]KUPFER D. J. « Long-term treatment of depression ». *J. Clin. Psychiatry*. mai 1991. Vol. 52 Suppl, p. 28-34.
- [134]SACKEIM H. A. « Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62: S1-S17 ». *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62 Suppl 16, n°16, p. 10-7.
- [135]DUMAS R., PADOVANI R., RICHIERI R., LANÇON C. « Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs : facteurs prédictifs de réponse thérapeutique ». *L'Encéphale*. septembre 2012. Vol. 38, n°4, p. 360-368.

Liste des abréviations

AFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
APA : American Psychiatric Association
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDI : Beck Depression Inventory
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor
BF : Basse Fréquence
CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CHE : Centre Hospitalier Esquirol
CPF : Cortex Pré-Frontal
CPF DL : Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral
CRH : Corticotropin-Releasing Hormone
DBS : Deep Brain Stimulation
ECT : Electro-convulsivothérapie
EDC : Episode Dépressif Caractérisé
EDM : Episode Dépressif Majeur
EGF : Echelle de Fonctionnement Global
FDA : Food and Drug Administration
HAMD : échelle de Hamilton (17 items)
HDRS : Hamilton Depressive Rating Scale
HF : Haute Fréquence
HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IMAO : Inhibiteur de Mono-Amine Oxydase
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSN : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline
NICE : National Institute for health and Clinical Excellence
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odd Ratio
rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SMR : Seuil Moteur au Repos
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
tDCS : transcranial Direct Current Stimulation
TIP : Thérapie Inter-Personnelle
TMS : Transcranial Magnetic Stimulation
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
VNS : Stimulation du Nerf Vague

Table des annexes

Annexe 1. Critères diagnostiques du DSM 5	111
Annexe 1.1. Trouble dépressif caractérisé.....	111
Annexe 1.2. Trouble dépressif persistant (dysthymie)	112
Annexe 1.3. Episode maniaque	113
Annexe 1.4. Episode hypomaniaque	114
Annexe 1.5. Trouble bipolaire de type I	115
Annexe 1.6. Trouble bipolaire de type II	115
Annexe 1.7. Trouble cyclothymique	116
Annexe 2. Dossier de pré- inclusion	118
Annexe 3. Echelles de la dépression.....	128
Annexe 3.1. Echelle de dépression d'Hamilton 17 items, HAMD-17	128
Annexe 3.2. Questionnaire abrégé de Beck, BDI.....	131
Annexe 4. Critères diagnostiques du DSM IV	133
Annexe 4.1. Episode dépressif majeur	133
Annexe 4.2. Spécification de chronicité	134
Annexe 4.3. Trouble dépressif majeur épisode isolé.....	135
Annexe 4.4. Trouble dépressif majeur, épisode récurrent.....	135
Annexe 4.5. Trouble dysthymique	136

Annexe 1. Critères diagnostiques du DSM-5

Annexe 1.1. Trouble dépressif caractérisé

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présent quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure). (N.B. : Eventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.)

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres.)

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel excédant 5% en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit près que tous les jours (N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.)

4. Insomnie ou hyposomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).

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

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive et inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

9. Pensée de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

N.B. : Les critères A-C définissent un épisode dépressif caractérisé.

N.B. : Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, perte au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans les critères A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement

clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

* Pour qu'un épisode soit considéré comme récurrent, il doit y avoir un intervalle d'au moins 2 mois consécutifs entre des épisodes distincts, au cours duquel les critères d'un épisode dépressif caractérisé ne sont pas remplis.

Annexe 1.2. Trouble dépressif persistant (dysthymie)

Ce trouble réunit les définis dans le DSM-IV comme trouble dépressif majeur chronique et comme trouble dysthymique.

A. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, plus d'un jour sur deux, signalée par la personne ou observée par les autres, pendant au moins 2 ans.

N. B. : Chez les enfants et les adolescents, l'humeur peut être irritable et la durée doit être d'au moins 1 an.

B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :

1. Perte d'appétit ou hyperphagie.
2. Insomnie ou hypersomnie
3. Baisse d'énergie ou fatigue.
4. Faible estime de soi.
5. Difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions.
6. Sentiments de perte d'espoir.

C. Au cours de la période de 2 ans (1 an pour els enfants et adolescents) de perturbation thymique, la personne n'a jamais eu de période de plus de 2 mois consécutifs, sans présenter les symptômes des critères A et B.

D. Les critères de trouble dépressif caractérisé peuvent être présents de manière continue pendant 2 ans.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque, et les critères de trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.

F. Le trouble n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif persistant, une schizophrénie, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie, ou d'autre trouble psychotique.

G. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une autre affection médicale (p. ex. hypothyroïdie).

H. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

N.B. : Puisque les critères d'épisode dépressif caractérisé comportent quatre symptômes qui sont absents de la liste des symptômes du trouble dépressif persistant (dysthymie), seul un nombre très limité de sujets aura des symptômes dépressifs persistants plus de 2 ans mais ne répondant pas aux critères de trouble dépressif persistant. Si tous les critères d'épisode dépressif caractérisé sont remplis à certains moments de l'évolution de l'épisode actuel de la maladie, ils doivent conduire à un diagnostic de trouble dépressif caractérisé. Dans les autres cas, on doit faire un diagnostic d'un autre trouble dépressif spécifié ou non spécifié.

Annexe 1.3. Episode maniaque

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 de symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex. le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil)
 3. Plus grande communicabilité que l'habitude ou désir constant de parler.
 4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 5. Distractibilité (c.-à-d. que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou pertinents) rapportée ou observée.
 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (c.-à-d. activité sans objectif, non orienté vers un but).
 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

D. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

N.B. : Un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p. ex. médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire, par conséquent, à un diagnostic de trouble bipolaire I.

N.B. : Les critères A à D définissent un épisode maniaque. Au moins un épisode maniaque au cours de la vie est nécessaire pour un diagnostic de trouble bipolaire I.

Annexe 1.4. Episode hypomaniaque

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'anergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 4 jours consécutifs.

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :

1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex. le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil)
3. Plus grande communicabilité que l'habitude ou désir constant de parler.
4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
5. Distractibilité (c.-à-d. que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou pertinents) rapportée ou observée.
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (c.-à-d. activité sans objectif, non orienté vers un but).
7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.

D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres

E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque.

F. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement).

N.B. : Un épisode hypomaniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p.ex. médicament sismothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être diagnostiqué comme épisode hypomaniaque. Toutefois, la prudence s'impose car un ou deux symptômes (en particulier une augmentation de l'irritabilité, de la nervosité ou de l'agitation après la prise d'un antidépresseur) ne sont pas suffisants pour un diagnostic d'épisode hypomaniaque, et ne sont pas obligatoirement indicatifs d'une diathèse bipolaire.

N.B. : Les critères A et F définissent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont fréquents dans le trouble bipolaire I mais ne sont pas nécessaires pour poser ce diagnostic.

Annexe 1.5. Trouble bipolaire de type I

1. A répondu aux critères d'au moins un épisode maniaque (critères A-D d'un « Episode maniaque »)
2. La survenue de l'épisode ou des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non spécifié.


Annexe 1.6. Trouble bipolaire de type II

- A. Les critères sont remplis pour au moins un épisode hypomaniaque (critères A-F d' « épisode hypomaniaque ») et au moins un épisode dépressif caractérisé (critère A-C d' « épisode dépressif caractérisé »).
- B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
- C. L'apparition de(s) l'épisode(s) hypomaniaque(s) et de(s) l'épisode(s) dpressif(s) n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou un autres troubles psychotiques.
- D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causés par l'alternance fréquente entre des périodes de dépression et d'hypomanie entraînent une souffrance importante ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Annexe 1.7. Trouble cyclothymique

- A. Existence pendant au moins 2 ans (au moins 1an chez les enfants et les adolescents) de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode hypomaniaque et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif caractérisé.
- B. Durant la période de 2 ans décrite ci-dessus (1 an chez les enfants et les adolescents), les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et la personne n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans symptômes.
- C. Les critères pour un épisode dépressif caractérisé, maniaque ou hypomaniaque n'ont jamais été réunis.
- D. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique.
- E. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale (p. ex. hyperthyroïdie).
- F. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Annexe 2. Dossier de pré- inclusion

	CENTRE HOSPITALIER ESQUIROL LIMOGES	Fédération Recherche et Innovation en Psychiatrie du Limousin Unité de NeuroStimulation Responsable Médical : Docteur B. CALVET tél 05.55.43.11.02 fax 05.55.43.11.11 drd@ch-esquirol-limoges.fr
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

dossier de Pré-Inclusion rTMS

<p><i>Dossier nominatif à retourner à l'unité de</i></p> <p>NeuroStimulation Bât. Cabanis</p> <p><i>même si non inclusion</i></p>	<input type="checkbox"/> Prescription Médicale initiale - Indications <i>fiche 1</i> <input type="checkbox"/> Données socio-démographiques <i>fiche 2</i> <input type="checkbox"/> Pathologies <i>fiche 3</i> <input type="checkbox"/> Diagnostic <i>fiche 4</i> <input type="checkbox"/> CGI <i>fiche 5</i> <input type="checkbox"/> Histoire de la maladie <i>fiche 6</i> <input type="checkbox"/> Traitement actuel <i>fiche 7</i> <input type="checkbox"/> Vérification d'absence de contre-indication rTMS <i>fiche 8</i> <input type="checkbox"/> Informations rTMS <i>à remettre au patient ou à la personne de confiance</i>
	<i>(cases à cocher pour vérification et validation du dossier)</i>

<i>étiquette patient</i>	NOM	Prénom	
	NOM JF	né(e) le	sexe
	domicile		
	Tél.		

Date de la demande	Nom du Praticien prescripteur (+adr+tél si hors che)		
nom UF :	n° UF	Pôle	Tél. UF :
si ambulatoire, lieu du CMP <u> </u>			

composition du numéro patient complété par l'unité de Stimulation Neuronale

3 premières lettres du nom de naissance	2 premières lettres du prénom ou initiales du prénom composé	Date de naissance jmmaa
	dossier reçu le	RV prévu le



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier **rtms**
complété par l'unité de NeuroStimulation

1

Prescription Médicale rTMS

fiche 1

Je soussigné(e), Médecin de plein exercice au Pôle
(sauf FFI, Interne, Assistant associé)

prescrire à M. - Mme - Melle

.....
étiquette

Nom- Prénom

ou

Date de naissance

UF Hospitalisation (nom et n°)

dans le respect des procédures de délivrance de ces soins.

Indication

rTMS		
INDICATION	EDM	<input type="checkbox"/>
	Hallucinations	<input type="checkbox"/>
	Démence	<input type="checkbox"/>
REJET	nécessité d'Ect urgente	<input type="checkbox"/>
	pour contre-indication à la rTMS	<input type="checkbox"/>

fait à, le

.....
cachet et signature



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier rtms
complété par l'unité de NeuroStimulation

2

<p>Situation matrimoniale</p> <p><input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié(e) <input type="checkbox"/> PACS <input type="checkbox"/> Divorcé(e) <input type="checkbox"/> Veuf(ve) <input type="checkbox"/> Sans information</p>	<p>Mode de vie</p> <p><input type="checkbox"/> Chez ses parents ou famille <input type="checkbox"/> Seul <input type="checkbox"/> Seul avec enfant(s) <input type="checkbox"/> En couple ss enfant <input type="checkbox"/> En couple avec enfant(s) <input type="checkbox"/> En famille d'accueil <input type="checkbox"/> En institution <input type="checkbox"/> Sans information</p>
<p>Situation scolaire</p> <p><input type="checkbox"/> ordinaire <input type="checkbox"/> spécialisée <input type="checkbox"/> en établissement de soins <input type="checkbox"/> non scolarisé</p> <p>ou Professionnelle</p> <p><input type="checkbox"/> milieu ordinaire <input type="checkbox"/> milieu protégé <input type="checkbox"/> demandeur 1^{er} emploi <input type="checkbox"/> demandeur ayant travaillé <input type="checkbox"/> sans activité <input type="checkbox"/> sans information</p>	<p>Ressources principales</p> <p><input type="checkbox"/> Ressources propres <input type="checkbox"/> Ressources sociales <input type="checkbox"/> AES <input type="checkbox"/> AAH <input type="checkbox"/> RMI <input type="checkbox"/> Invalidité <input type="checkbox"/> Autres</p> <p><input type="checkbox"/> Ressources familiales <input type="checkbox"/> Sans ressources <input type="checkbox"/> Sans info.</p>
<p>Si Protection</p>	
<p><input type="checkbox"/> Sauvegarde de justice <input type="checkbox"/> Curatelle <input type="checkbox"/> Tutelle <input type="checkbox"/> Mesure administrative en ambulatoire ou avec placement (<i>préciser</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Mesure judiciaire en ambulatoire ou avec placement (<i>préciser</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Autorité parentale <input type="checkbox"/> Mère Père 2 parents <input type="checkbox"/> Autorité déléguée <input type="checkbox"/> Pupille de l'état</p>



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier rtms
complété par l'unité de NeuroStimulation

PATHOLOGIES CONCERNEES
selon code dg RIM-Psy (CIM 10 – DSM-IV-R)

fiche 3

AXE I

1 seul diagnostic possible

TROUBLE DEPRESSIF	EDM isolé - F 32.x	<i>sévère sans caractéristique psychotique</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>sévère avec caractéristiques psychotiques</i>	<input type="checkbox"/>
	EDM récurrent - F 33.x	<i>sévère sans caractéristique psychotique</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>sévère avec caractéristiques psychotiques</i>	<input type="checkbox"/>
Dysthymie - F34.1			<input type="checkbox"/>
Trouble dépressif non spécifié - F32.9			<input type="checkbox"/>
TROUBLE BIPOLAIRE I	Episode maniaque Aigu grade A/ F31.x	<i>sévère sans caractéristique psychotique</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>sévère avec caractéristiques psychotiques</i>	<input type="checkbox"/>
	Episode maniaque Mixte grade B/ F31.6	<i>sévère sans caractéristique psychotique</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>sévère avec caractéristiques psychotiques</i>	<input type="checkbox"/>
Episode maniaque (simple ou mixte) F31.x	<i>manie confuse (grade B)</i>	<input type="checkbox"/>	
	<i>manie furieuse (grade C)</i>	<input type="checkbox"/>	
Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques/ F31.4	<i>Psychose (de) maniaco-dépressive forme dépressive (légère) (moyenne) sévère (sans symptômes psychotiques)</i>	<input type="checkbox"/>	
	<i>Trouble(s) (de) affectif bipolaire épisode (actuel) dépressif (léger, moyen) sévère (sans symptômes psychotiques)</i>	<input type="checkbox"/>	
TROUBLE BIPOLAIRE II	Episode hypomaniaque – F31.8		<input type="checkbox"/>
TROUBLE CYCLOTHYMIQUE	Episode d'excitation F34.0		<input type="checkbox"/>
	Episode dépressif F34.0		<input type="checkbox"/>

SCHIZOPHRENIE	Troubles schizoaffectifs /grade A	<i>Type bipolaire - F25.0</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>Type dépressif - F25.1</i>	<input type="checkbox"/>
	Schizophrénie aiguë lorsque l'intensité de l'angoisse ou la thématique délirante font courir un risque de passage à l'acte /grade B	<i>Paranoïde - F20.0</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>Désorganisé - F20.1</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>Catatonique - F20.2</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>Indifférenciée - F20.3</i>	<input type="checkbox"/>
Après avoir coché le dg de schizophrénie, Information complémentaire		<i>Symptomatologie thymique au 1^{er} plan</i>	<input type="checkbox"/>
		<i>Episode antérieur traité par Ect</i>	<input type="checkbox"/>

AUTRES INDICATIONS	Trouble de l'humeur sévère concomitant à des pathologies somatiques /grade B	D.T. Alzheimer	<i>Idées délirantes F00.01</i>	<input type="checkbox"/>
			<i>Humeur dépressive F00.03</i>	<input type="checkbox"/>
		Démence corps de Lewy F00.0x	<input type="checkbox"/>	
		Démence Fronto-Temporale F00.03	<input type="checkbox"/>	
		Démence vasculaire	<i>Idées délirantes F01.x1</i>	<input type="checkbox"/>
			<i>humeur dépressive F01.x3</i>	<input type="checkbox"/>
	Maladie de Parkinson / grade B / G20			<input type="checkbox"/>
	Syndrome malin des neuroleptiques / grade C / G21.0			<input type="checkbox"/>
	Epilepsie résistante aux traitements pharmacologiques et avant chirurgie / grade C / G40			<input type="checkbox"/>
	Dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques (non évaluée) G24.0			<input type="checkbox"/>
Syndrome hallucinatoire (isolé ou résiduel)		schizophrénie F20.xx	<input type="checkbox"/>	
		démence F00.xx	<input type="checkbox"/>	
		autre	<input type="checkbox"/>	
Autre diagnostic Fxxx.xx			<input type="checkbox"/>	



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier rtms
complété par l'unité de NeuroStimulation

Axe I - Troubles cliniques et autres situations qui peuvent faire l'objet d'un examen clinique *exemple F _ _ . _ _*

- 1- Code diagnostique

F

- 2- Comorbidité I (*éventuellement*)

F

- 3- Comorbidité II (*éventuellement*)

F

Axe II - Troubles de la personnalité - Retard mental (*éventuellement*)

- 1- Troubles de la personnalité

F

- 2- Retard mental

F

Axe III - Affections médicales générales - CIM 10 (*éventuellement*)

- 1- *En clair*
- 2- *En clair*

Axe IV - Problèmes psychosociaux et environnementaux – *cocher les seuls problèmes présents*

- Problèmes avec le groupe de support social *spécifier*
- Problèmes liés à l'environnement social *spécifier*
- Problèmes d'éducation *spécifier*
- Problèmes professionnels *spécifier*
- Problèmes de logement *spécifier*
- Problèmes économiques *spécifier*
- Problèmes d'accès aux Services de santé *spécifier*
- Problèmes avec les institutions judiciaires/pénales *spécifier*
- Autres problèmes psychosociaux et environnementaux *spécifier*

Axe V - Echelles d'évaluation globale du fonctionnement - EGF

utilisée au CHE depuis la mise en place du PMSI puis du RIM-Psy

score de 0 à 100
_

Vous pouvez en plus du code RIM-PSY proposer un diagnostic plus adapté dans une autre approche nosographique.

Diagnostic en clair :

INSTRUCTIONS

Compléter l'item 1 (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale (le score doit être supérieur ou égal à 5 pour permettre l'inclusion) et des évaluations suivantes.

Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale.

<p>1 - Gravité de la maladie En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué..... <input type="checkbox"/> 0 ▪ Normal, pas du tout malade..... <input type="checkbox"/> 1 ▪ A la limite..... <input type="checkbox"/> 2 ▪ Légèrement malade..... <input type="checkbox"/> 3 ▪ Modérément malade..... <input type="checkbox"/> 4 ▪ Manifestement malade..... <input type="checkbox"/> 5 ▪ Gravement malade..... <input type="checkbox"/> 6 ▪ Parmi les patients les plus malades..... <input type="checkbox"/> 7
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Partie grisée ci-dessous à compléter par l'unité de Stimulation Neuronale

<p>2 - Amélioration globale Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué <input type="checkbox"/> 0 ▪ Fortement amélioré <input type="checkbox"/> 2 ▪ Légèrement amélioré <input type="checkbox"/> 3 ▪ Pas de changement <input type="checkbox"/> 4 ▪ Légèrement aggravé <input type="checkbox"/> 5 ▪ Fortement aggravé <input type="checkbox"/> 6 ▪ Très fortement aggravé <input type="checkbox"/> 7
<p>3 - Index thérapeutique Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection. Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" : cochez 06</p>	

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	<input type="checkbox"/> 01	<input type="checkbox"/> 02	<input type="checkbox"/> 03	<input type="checkbox"/> 04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	<input type="checkbox"/> 05	<input type="checkbox"/> 06	<input type="checkbox"/> 07	<input type="checkbox"/> 08
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	<input type="checkbox"/> 09	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 12
Nul ou aggravation	<input type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 16
<input type="checkbox"/> Non évalué				



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier rtms
complété par l'unité de NeuroStimulation

HISTORIQUE CLINIQUE

.....
.....
.....
.....

HISTORIQUE THERAPEUTIQUE

Antidépresseurs prescrits

.....
.....
.....
.....

Antipsychotiques prescrits

.....
.....
.....
.....

Estimation de la durée de l'épisode présent (> 15 jours)

.....

Antécédent d'Ect nbre de cures



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier rtms
complété par l'unité de NeuroStimulation

7

TRAITEMENT

Impression Cariatide
ou
-fiche à compléter

fiche 7

MOLECULE	DOSAGE	QUANTITE JOURNALIERE	
		mg	cp- gouttes
EXEMPLE			
Effexor	37,5 LP		
Risperdal	2	6	3
Tercian	gtts	100	
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—

CONTRE-INDICATIONS SPECIFIQUES rTMS

fiche 8

Absence de contre-indications médicales	Présence de stimulateur ou défibrillateur cardiaque	<input type="checkbox"/>	
	Présence de stimulateur neuronal implanté (cérébral, nerf vague...)	<input type="checkbox"/>	
	Présence de matériel métallique <i>au moindre doute, demander une radio FP avec avis du radiologue</i> = contre-indication IRM	intra-crânien (clip, implant électronique)	<input type="checkbox"/>
		implant cochléaire, auditif <i>si oui joindre un avis ORL permettant une IRM</i>	<input type="checkbox"/>
		oculaire, implant cristallin <i>si oui joindre un avis Ophthalmo permettant une IRM</i>	<input type="checkbox"/>
		Piercing au niveau de la tête non enlevable <i>à discuter avec le/la patient(e)</i>	<input type="checkbox"/>
	Présence ou antécédent de lésion de l'encéphale (trauma crânien, AVC, tumeur)	<input type="checkbox"/>	
	Présence d'hypertension intracrânienne	<input type="checkbox"/>	
Présence de comitialité active ou d'antécédent de comitialité connue	<input type="checkbox"/>		
Grossesse ou suspicion de grossesse	<input type="checkbox"/>		
Absence de contre-indications techniques	n'est pas capable de rester assis, immobile 30 minutes au moins	<input type="checkbox"/>	
	n'est pas disponible durant 3 semaines	<input type="checkbox"/>	
Absence de contre-indications légales	Age inférieur à 18 ans	<input type="checkbox"/>	
	Non acceptation du traitement rTMS	<input type="checkbox"/>	



Une seule case validée entraîne la présence d'une contre-indication et rend le traitement impossible

Lors des séances, le patient ne doit pas être porteur de bijoux et/ou piercing au niveau tête et cou (oreilles, sourcils, nez, lèvres, langue, crâne...).

Les dentiers mobiles, appareils auditifs doivent être posés avant la séance.

Le patient doit apporter ses lunettes de vue pour renseigner les auto-évaluations.

Il est demandé aux femmes de différer une grossesse durant le traitement rTMS. Si une suspicion de grossesse apparaît durant celui-ci, elle devra être immédiatement signalée au personnel en charge de la rTMS ; le traitement rTMS sera suspendu en attente du résultat des tests diagnostic et arrêté si la grossesse est avérée.

OBSERVATIONS DIVERSES

certifie avoir vérifié l'absence de contre-indication à la rTMS

Date

Nom du prescripteur

Signature



C.H. Esquirol Limoges



Fédération Recherche - Stimulation Neuronale

n° dossier rtms
complété par l'unité de NeuroStimulation

9

à remettre au patient
Document d'Information
pour les patients et/ou leurs proches
concernant la Stimulation Magnétique
Transcranienne répétée ou rTMS

Un traitement par rTMS vous a été proposé par votre praticien référent.
Ce document résume les informations principales concernant ce traitement.

QU'EST-CE QUE LA rTMS ?

La rTMS est une technique de soins en cours d'évaluation, appliquée en France comme dans la plupart des pays étrangers, selon un protocole rigoureux issu de la recherche médicale. Elle est déjà agréée aux USA par la FDA pour le traitement de certaines dépressions pharmacorésistantes. Comme toute nouvelle thérapeutique innovante, les résultats ne peuvent être aussi établis que pour les médicaments. L'électroconvulsivothérapie (Ect), les psychothérapies. Elle consiste à une stimulation de zones ciblées du cerveau par des courants magnétiques délivrés par voie externe.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES DE LA rTMS ?

Certains malades ne réagissent pas, insuffisamment ou trop tardivement aux traitements (médicamenteux et/ou psychothérapeutiques) utilisés habituellement dans votre maladie.

Des études scientifiques ont montré que la rTMS pourrait procurer précieusement dans ces cas une amélioration que certains comparant à l'électroconvulsivothérapie (Ect).

Les principaux avantages de la rTMS sont représentés par sa très bonne tolérance lorsque les contre-indications ont été respectées, et le fait qu'elle ne nécessite ni anesthésie, ni piqûre intramusculaire ou intraveineuse, ni ingestion de produit. En cela, elle peut être comparée à une simple échographie.

QUELS PEUVENT ÊTRE LES RISQUES DU TRAITEMENT ?

La délivrance de la rTMS se fait sans anesthésie ni prémédication.

Les contre-indications absolues sont :

- la présence d'éclat métallique ou d'implant intracrânien (sauf les implants dentaires)
- les maladies épileptiques,
- les porteurs de stimulation ou défibrillateur cardiaque implanté ou externe.

Des contre-indications relatives existent et nécessitent une adaptation de la technique. Un questionnaire standardisé vous sera soumis pour les dépister. N'hésitez pas à questionner votre médecin sur ces points.

COMMENT SE DÉROULE LE TRAITEMENT ?

Votre psychiatre prescrit le soin mais le responsable médical peut d'une façon motivée au vu du dossier, rejeter ou repousser l'indication. La décision définitive n'est prise qu'après la visite médicale d'inclusion, en fonction de la disponibilité et des priorités définies dans les indications.

La stimulation magnétique transcranienne répétée nécessite votre adhésion et coopération : aucune prémédication n'est nécessaire.

La mise en œuvre d'une série de **15 séances regroupées sur 3 semaines** exige organisation et respect du protocole, en particulier des horaires.

Le malade doit être autonome tant physiquement que déplacements et ses attentes. Comme pour toute personne traitée au CH Esquirol, il doit souscrire une assurance multirisque vie privée.

Lors des séances, tous les bijoux, piercing et prothèses dentaire, auriculaire, lunettes, ainsi que montre, téléphone portable, ipod doivent être retirés avant la séance.

POURQUOI VOUS A-T-ON PROPOSÉ LA rTMS ?

Votre médecin, devant les résultats des traitements utilisés dans votre maladie, a pensé que la rTMS pourrait vous être utile :

- soit seule,
 - soit en complément de votre traitement,
 - soit avant de vous proposer un traitement plus contraignant ou présentant plus de risques, tel que l'électroconvulsivothérapie.
- Après examen et discussion si vous pouvez en tirer bénéfice, une programmation du traitement par rTMS vous sera éventuellement proposée.

Si vous souhaitez des précisions ou d'autres informations, n'hésitez pas à les demander. L'ensemble de l'équipe soignante se rendra disponible pour en parler avec vous et avec votre entourage si vous le désirez.

Vous pouvez prendre contact avec les différentes associations présentant au sein de la maison des usagers (coordonnées dans le livret d'accueil).

Unité de Neurostimulation
Fédération Recherche et Innovation en Psychiatrie du Limousin
Centre Hospitalier Esquirol - Limoges
Responsable Médical : Docteur B. CALYET



Annexe 3. Echelles de la dépression

Annexe 3.1. Echelle de dépression d'Hamilton 17 items, HAMD-17

Pour chacun des 17 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante

1 Humeur dépressive : (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, autodépréciation)

0. Absent.
1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.
4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2 Sentiments de culpabilité :

0. Absent.
1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.
3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3 Suicide :

0. Absent.
1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
3. Idées ou geste de suicide.
4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

4 Insomnie du début de la nuit :

0. Pas de difficulté à s'endormir.
1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.
2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5 Insomnie du milieu de la nuit :

0. Pas de difficulté.
1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

6 Insomnie du matin :

0. Pas de difficulté.
1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
2. Incapable de se rendormir s'il se lève.

7 Travail et activités :

0. Pas de difficulté.
1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

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

0. Langage et pensée normaux.
1. Léger ralentissement à l'entretien.
2. Ralentissement manifeste à l'entretien.
3. Entretien difficile.
4. Stupeur.

9 Agitation :

0. Aucune.
1. Crispations, secousses musculaires.
2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.
4. Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10 Anxiété psychique :

0. Aucun trouble.
1. Tension subjective et irritabilité.
2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

11 Anxiété somatique : Concomitants physiques de l'anxiété tels que : gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie, transpiration

0. Absente.
1. Discrète.
2. Moyenne.
3. Grave.
4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux :

0. Aucun.
1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale.
2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

13 Symptômes somatiques généraux :

0. Aucun.
1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

14 Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.

0. Absents.
1. Légers
2. Graves

15 Hypochondrie :

0. Absente.
1. Attention concentrée sur son propre corps.
2. Préoccupations sur sa santé.
3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
4. Idées délirantes hypochondriques.

16 Perte de poids : (coter soit A, soit B)

A. (D'après les dires du malade).

- 0. Pas de perte de poids.
- 1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

- 0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

17 Prise de conscience :

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

Annexe 3.2. Questionnaire abrégé de Beck, BDI

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les 4 propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, cochez les cases correspondantes.

A 0 Je ne me sens pas triste

- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir

- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie

- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait

- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

- E 0** Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
 - 2 Je me sens coupable
 - 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien
- F 0** Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
 - 2 Je me dégoûte moi-même
 - 3 Je me hais
- G 0** Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
 - 2 J'ai des plans précis pour me suicider
 - 3 Si je le pouvais, je me tuerais
- H 0** Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
 - 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
 - 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement
- I 0** Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
 - 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
 - 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision
- J 0** Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
 - 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
 - 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant
- K 0** Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
 - 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
 - 3 Je suis incapable de faire le moindre travail
- L 0** Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
 - 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
 - 3 Je suis incapable de faire le moindre travail
- M 0** Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
 - 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
 - 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Annexe 4. Critères diagnostiques du DSM-IV-TR

Annexe 4.1. Episode dépressif majeur

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte (l'intérêt ou de plaisir).

N.-B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

- (1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., se sent triste ou vide) ou observée par les autres (p. ex., pleure). N. -B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
- (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- (3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N. -B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- (4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- (6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- (9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères (l'Épisode mixte (voir p. 421).
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans (l'autres domaines importants).
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un Deuil, c.-à-cl. après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Annexe 4.2. Spécification de chronicité

Spécifier si :

Chronique (Peut s'appliquer à l'Épisode dépressif majeur actuel ou le plus récent d'un Trouble dépressif majeur et à un Épisode dépressif majeur d'un Trouble bipolaire I ou II seulement s'il s'agit de l'épisode thymique le plus récent).

Les critères d'un Épisode dépressif majeur ont été présents continuellement depuis au moins deux ans.

Annexe 4.3. Trouble dépressif majeur épisode isolé

- A. Présence d'un Épisode dépressif majeur (voir p. 411)
 - B. L'Épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliqué par un Trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.
 - C. Il n'y a jamais eu d'Épisode maniaque (voir p. 417), d'Épisode mixte (voir p. 421), ou d'Épisode hypomaniaque (voir p. 425).
- N.-B. : Cette règle d'exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes d'allure maniaque, mixte, ou hypomaniaque ont été induits par une substance ou par un traitement, ou s'ils sont dus aux effets physiologiques directs d'une affection médicale générale.

Annexe 4.4. Trouble dépressif majeur, épisode récurrent

- A. Présence d'au moins deux Épisodes dépressifs majeurs (voir p. 411).
- N.-B. : Deux épisodes sont considérés comme étant distincts lorsqu'il sont séparés par une période d'au moins deux mois consécutifs durant laquelle les critères d'un Épisode dépressif majeur ne sont pas remplis.
- B. Les Épisodes dépressifs majeurs ne sont pas mieux expliqués par un Trouble schizo-affectif et ne sont pas surajoutés à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, à un Trouble délirant, ou à un Trouble psychotique non spécifié.
 - C. Il n'y a jamais eu d'Épisode maniaque (voir p. 417), mixte (voir p. 421), Ou hypomaniaque (voir p. 425).
- N.-B. : Cette règle d'exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes d'allure maniaque, mixte, ou hypomaniaque ont été induits par une substance ou par un traitement, ou s'ils sont dus aux effets physiologiques directs d'une affection médicale générale.

Annexe 4.5. Trouble dysthymique

- A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans, signalée par le sujet ou observée par *les* autres. N.-B. : Chez les enfants et les adolescents, l'humeur peut être irritable et la durée doit être d'au moins un an.
- B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :
- (1) perte d'appétit ou hyperphagie
 - (2) insomnie ou hypersomnie
 - (3) baisse d'énergie ou fatigue
 - (4) faible estime de soi
 - (5) difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions
 - (6) sentiments de perte d'espoir
- C. Au cours de la période de *cieux* ans (un an pour les adolescents) de perturbation thymique, le sujet n'a jamais eu de périodes de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B.
- D. Au cours des deux premières années (de la première année pour les enfants et les adolescents) de la perturbation thymique, aucun Épisode dépressif majeur n'a été présent ; c'est-à-dire que la perturbation thymique n'est pas mieux expliquée par un Trouble dépressif majeur chronique ou par un Trouble dépressif majeur en rémission partielle.
- N.-B. : En cas d'Épisode dépressif majeur antérieur, celui-ci doit avoir été en rémission complète (absence de signes ou de symptômes significatifs pendant deux mois) avant le développement du Trouble dysthymique. Par ailleurs, après les deux premières années (la première année pour les enfants et les adolescents) du Trouble dysthymique, des épisodes de Trouble dépressif majeur peuvent se surajouter ; dans ce cas, les deux diagnostics doivent être portés si les critères d'un Épisode dépressif majeur sont remplis.
- E. Il n'y a jamais eu d'Épisode maniaque (voir p. 417), mixte (voir p. 421), ou hypomaniaque (voir p. 425), et les critères du Trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.
- F. La perturbation thymique ne survient pas uniquement au cours de l'évolution d'un Trouble psychotique chronique, tel une Schizophrénie ou un Trouble délirant.
- G. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).
- H. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative, ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

Table des figures

Figure 1 : Modèle d'interactions gène-environnement [56]	33
Figure 2 : Stratégie d'adaptation thérapeutique en cas d'échec de traitement par psychothérapie seule.....	46
Figure 3 : Stratégie d'adaptation thérapeutique en cas d'échec de traitement par antidépresseur en monothérapie ou bithérapie (association avec une psychothérapie).....	47
Figure 4 : Démarche thérapeutique de la dépression résistante	52
Figure 5 : Diagramme de flux	73
Figure 6 : Score à l'HAMD selon la réponse clinique en fin de cure, à 1 et à 3 mois.....	76

Table des illustrations

Illustration 1: Reproduction de planches de Aldini (1804) illustrant ses expériences [1].....	9
Illustration 2 : Une leçon de clinique à la Salpêtrière, André Bouillet, 1887.....	11
Illustration 3 : Une installation de Darsonvalisation, d'après La science et la vie 1916.....	12
Illustration 4 : Schématisation d'un dispositif de DBS, d'après Dreamstim	14
Illustration 5 : Bobines de rTMS [8].....	17
Illustration 6 : Projection des neurones sérotoninergiques, d'après wikipédia	35
Illustration 7 : Projections des neurones noradrénergiques [62].....	36
Illustration 8 : Anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles observées chez les sujets déprimés [69]	38
Illustration 9 : Localisation cortex préfrontal dorso-latéral, vue sagittale	56

Table des tableaux

Tableau I : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale en France (Baromètres Santé 2010)	26
Tableau II : Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression (d'après Holtzmann et al [76])	49
Tableau III : Récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion	69
Tableau IV : Description de la population à l'inclusion (n = 107)	75
Tableau V : Comparaison des différentes variables entre répondeurs et non répondeurs à 3 mois de la fin de cure (n = 91)	78
Tableau VI : Comparaison des différentes variables entre répondeurs et non répondeurs en fin de cure et à 1 mois	81
Tableau VII : Régression binaire en fin de cure, à 1 mois et 3 mois de la fin de cure	84

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité
dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de
situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma
langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes
confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai
à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de
l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure,
puissé-je avoir un sort contraire

Etude des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la dépression résistante

Résumé :

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique de neurostimulation mise au point récemment et utilisée en psychiatrie. Son efficacité dans le traitement de la dépression a été démontrée et l'étude des facteurs de réponse est un enjeu actuel important. Nous proposons une étude rétrospective et naturalistique ayant pour objectif principal d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à trois mois. Nous avons inclus 107 sujets traités par une cure de rTMS pour un épisode dépressif et comparé les caractéristiques cliniques des répondeurs et non répondeurs à trois mois de la fin de cure, mais aussi en fin de cure et à un mois. Les taux de réponse sont de 52% en fin de cure, 61% à 1 mois et 57% à 3 mois (réponse significativement supérieure à un mois). A 3 mois, nous n'observons pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs pour les variables étudiées. Nous ne retrouvons pas de différence de réponse entre les sujets traités pour une dépression bipolaire ou unipolaire. Les antécédents familiaux psychiatriques et le caractère récurrent de l'épisode sont des facteurs prédictifs négatifs de réponse aux rTMS. Une moyenne élevée au noyau dépressif (échelle de Hamilton à 17 items) pourrait être prédictive d'une moindre réponse. La sévérité de la maladie dépressive, plus que les autres caractéristiques cliniques de l'épisode actuel, serait à prendre en compte pour déterminer le profil de patients le plus à même de répondre à ce traitement.

Mots-clés : dépression résistante, dépression bipolaire, dépression unipolaire, stimulation magnétique transcrânienne répétée, facteurs prédictifs de réponse

Abstract :

The repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) is a recently developed technique. It is used in psychiatry for neurostimulation. The efficiency of rTMS as a treatment of depressive episodes has already been demonstrated. Thus, the study of response predictors is an important current issue. We provide a retrospective and naturalistic study which aims is to identify a three months response predictors. We have included 107 subjects that have been treated with a cure of rTMS for a depressive episode and compared clinical features of responders to non responders at one month, three months, and at the end of the cure. The response rate is of 61% at one month, 57% at three months and 52% at the end of the cure. The response is significantly higher at one month. At 3 months, there is no significant difference for the studied variables, between responders and non responders. We don't find any difference of frequency of response between subjects treated for unipolar and bipolar depression. The psychiatric family history and the recurrence of the episode are negative predictors to rTMS response. A high average for the depression scores at the Hamilton Depression Rating Scale HAM-D could be predictive to less response. The severity of the depressive illness seems to be more important to dertermine the profile of the patients most likely to respond to this treatment, than the other clinical features of the episode.

Keywords : resistant depression, bipolar depression, unipolar depression, repetitive magnetic transcranial stimulation, response predictors