



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Annexes

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

21 juillet 2022

---

# Sommaire

---

Annexe 1.	Stratégie et période de recherche documentaire	3
Annexe 2.	Résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 1	6
Annexe 3.	Résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 2	7
Annexe 4.	Résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 3	8
Annexe 5.	Listes des principales revues systématiques récentes consultées en complément des trois revues de référence	9
Annexe 6.	Listes et motifs d'exclusion des références bibliographiques	10
Annexe 7.	Compte-rendu validé de la réunion avec les experts du groupe de travail	12
Annexe 8.	Diagrammes accompagnant les analyses principales	21
Annexe 9.	Caractéristiques des cinq études identifiées par la recherche exploratoire secondaire (rTMS en monothérapie stricte)	23
Annexe 10.	Diagrammes des analyses exploratoires combinées relatifs à la détection d'un effet potentialisateur de la rTMS	25
Annexe 11.	Discussion des analyses exploratoires : i/ effet de potentialisation de la rTMS ? ii/ apport du neuronavigateur ?	29
Annexe 12.	Analyses exploratoires diverses	32
Annexe 13.	Synthèse de la consultation à distance des parties prenantes	36
Annexe 14.	Références bibliographiques	59

## Annexe 1. Stratégie et période de recherche documentaire

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
<b>Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression :</b> <b>Méta-analyses</b>		2017-26/11/2021
Etape 1	MJEMB.EXACT("major depression") OR MJEMB.EXACT("treatment resistant depression") OR MJMESH.EXACT("Depressive Disorder, Treatment-Resistant") OR MJMESH.EXACT("Depressive Disorder, Major") OR MJMESH.EXACT("Depressive Disorder, Treatment-Resistant") OR MJMESH.EXACT("Depressive Disorder") OR MJMESH.EXACT("Depressive Disorder, Major") OR TI(major PRE/0 depression) OR TI(treatment resistant depression) OR TI(severe PRE/0 depression) OR ti(depressive PRE/0 disorder) OR ti(treatment PRE/0 resistant PRE/0 depression)	
ET		
Etape 2	MESH.EXACT("Transcranial Magnetic Stimulation") OR EMB.EXACT("repetitive transcranial magnetic stimulation") OR EMB.EXACT("transcranial magnetic stimulation") OR EMB.EXACT("transcranial magnetic stimulation system") OR ti(transcranial PRE/0 magnetic PRE/0 stimulation) OR ti(transcranial PRE/0 magnetic PRE/0 stimulation) OR ti(TMS) OR ti(rTMS)	
ET		
Etape 3	metaanalysis*[TIAB] OR meta-analys*[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR systematic literature review*[TIAB] OR systematical review*[TIAB] OR systematical overview*[TIAB] OR systematical literature review*[TIAB] OR systematic literature search[TIAB] OR pooled analysis[TIAB] OR meta-analysis as topic[MH] OR meta-analysis[PT] OR "Systematic Review" [PT] OR cochrane database syst rev[TA]	
<b>Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression :</b> <b>Recommandations et conférences de consensus</b>		2017-26/11/2021
Etape 1 ET		
Etape 2		
ET		
Etape 4	recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]	
<b>Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression :</b> <b>Etudes prospectives</b>		2017-26/11/2021
Etape 1 ET		
Etape 2		
ET		
Etape 5	EMB.EXACT("longitudinal study") OR EMB.EXACT("follow up") OR EMB.EXACT("National Longitudinal Study of Adolescent Health") OR EMB.EXACT("prospective study") OR EMB.EXACT("cohort analysis") OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*)	

---

**Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression :** 2017-26/11/2021  
**Etudes comparatives**  
Etape 1 ET  
Etape 2  
ET  
Etape 6 TI(comparative PRE/0 stud\*) OR TI(versus) OR  
EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)

---

**Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression :** 2017-26/11/2021  
**Etudes observationnelles**  
Etape 1 ET  
Etape 2  
ET  
Etape 7 TI(case PRE/0 control PRE/0 stud\*) OR TI(cohort\*) OR TI(follow  
PRE/0 up PRE/0 stud\*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud\*) OR  
TI(prospective PRE/0 stud\*) OR TI(retrospective PRE/0 stud\*) OR  
MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort  
studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR  
MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR  
MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR  
MESH.EXACT(longitudinal studies) OR  
MESH.EXACT(prospective studies) OR  
MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort  
analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR  
EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR  
EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective  
study) OR EMB.EXACT(EXPLODE(case-control study) OR  
MESH.EXACT("Observational Study") OR  
EMB.EXACT("observational study")

---

**Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement de la dépression :** 2017-26/11/2021  
**Essais cliniques**  
Etape 1 ET  
Etape 2  
ET  
Etape 8 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR  
MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random  
allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR  
EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover  
procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization)  
OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clin-  
ical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized  
controlled trial)

---

## Liste des sites consultés

Académie de médecine  
Adelaide Health Technology Assessment - AHTA  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía - AETSA  
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ  
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR  
American Psychiatric Association - APA  
Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie - AFPBN  
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network - ANZHSN  
Austrian institute for health technology assessment, GmbH - AIHTA  
California Technology Assessment Forum - CTAF  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH  
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments - CANMAT  
Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care - CEESTAHC  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE  
Centre for Reviews and Dissemination - CRD databases  
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques - CEDIT  
European agency  
European Commission  
European Network for Health Technology Assessment – EuNetHTA  
Euroscan International Network  
Federal institute for drugs and medical services  
Federal joint institute  
Galician Agency for Health Technology Assessment - AVALIA-t  
German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics - DGGPN  
German Institute of Medical Documentation and Information  
German Network for Evidence-based Medicine  
Guidelines International Network – GIN  
Haute Autorité de Santé – HAS  
Health and safety executive  
Healthcare improvement Scotland  
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT  
Health Technology Assessment – International – HTAi  
International Federation of Clinical Neurophysiology - IFCN  
International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA  
Institut national d'excellence en santé et services – INESSS  
Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG  
Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment – LBI HTA  
Malaysian Health Technology Assessment Section - MaHTAS  
Medical Services Advisory Committee – MSAC  
National Institute for Health and Care Excellence - NICE  
National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme - NIHR-HTA  
National institute of mental health  
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists - RAZCP  
rTMS International  
Santé publique France  
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services  
The University of British Columbia  
THL  
UMIT  
U.S. Department of Health & Human Services / National institutes of health  
VATAP  
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA  
WMHTA, West Midlands Health Technology Assessment Collaboration  
World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WSFBP  
World health organization Mental health  
ZonMw  
Zorginstituut Nederland (ZIN) / National health care institute

## Annexe 2. Résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 1

– Population cible	Adultes atteints d'une dépression unipolaire, d'intensité modérée à sévère, présentant une pharmacorésistance clairement établie (échec ≥ 2 lignes thérapeutiques antérieures) à la phase initiale de l'épisode.
Intervention à évaluer	Protocole HF-G (hémisphère gauche) par bobine F8 conventionnelle (avec ou sans neuro-navigation) comme traitement potentialisateur de psychotropes déjà en place (en réponse partielle) + psychothérapie.
Comparateur	Psychotropes déjà en place (en réponse partielle) + psychothérapie + bobine placebo ou <i>sham</i> (comparateur inactif).
Critères d'évaluation	<p><b>Critères principaux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bénéfice : soulagement des symptômes aigus (échelle HDRS et/ou MADRS) -&gt; évolution de la sévérité (absolue, risque relatif, d Cohen), rémission clinique et réponse clinique (absolue, risque relatif) ;</li> <li>– sécurité : morbi-mortalité, dont suicides et évènements indésirables graves.</li> </ul> <p><b>Critères secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– acceptabilité &amp; tolérance (sorties prématurées, perdus de vue, évènements indésirables) ;</li> <li>– activité fonctionnelle, hospitalisations, qualité de vie, capacités cognitives ;</li> <li>– rechute (maintien de la rémission).</li> </ul>
Délai d'observation	Fin de la cure intensive (au mieux 4 à 8 semaines après le début du traitement).
Schéma d'étude	Étude prospective, comparative et randomisée (en parallèle ou en cross-over) <b>contre SMTr placebo.</b>

## Annexe 3. Résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 2

<b>Population cible</b>	Adultes atteints d'une dépression unipolaire et pharmacorésistante relevant <b>d'une sismothérapie</b> en phase initiale de l'épisode (hors urgence thérapeutique et/ou signes psychotiques).
<b>Intervention à évaluer</b>	Protocole HF-G (hémisphère gauche) par bobine F8 conventionnelle (avec ou sans neuro-navigation) ± psychotropes déjà en place + psychothérapie <b>en alternative à la sismothérapie</b> .
<b>Comparateur</b>	<b>Sismothérapie</b> (comparateur actif) ± psychotropes déjà en place + psychothérapie.
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><b>Critères principaux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bénéfice : soulagement des symptômes aigus (échelle HDRS et/ou MADRS) -&gt; évolution de la sévérité (absolue, risque relatif, d Cohen), rémission clinique et réponse clinique (absolue, risque relatif) ;</li> <li>- sécurité : morbi-mortalité, dont suicides et événements indésirables graves.</li> </ul> <p><b>Critères secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- acceptabilité &amp; tolérance (sorties prématurées, perdus de vue, événements indésirables) ;</li> <li>- activité fonctionnelle, hospitalisations, qualité de vie, capacités cognitives ;</li> <li>- rechute (maintien de la rémission).</li> </ul>
<b>Délai d'observation</b>	Fin de la cure intensive (au mieux 4 à 8 semaines après le début du traitement).
<b>Schéma d'étude</b>	Étude prospective, comparative et randomisée (en parallèle ou en cross-over) <b>contre sismothérapie</b> .

## Annexe 4. Résumé tabulé au format PICOTS des critères cliniques et méthodologiques entourant la question 3

<b>Population cible</b>	Adultes en rémission clinique post-SMTr d'une dépression unipolaire, d'intensité modérée à sévère, qui présentaient une pharmacorésistance clairement établie (échec $\geq$ 2 lignes thérapeutiques antérieures).
<b>Intervention à évaluer</b>	Protocole HF-G (hémisphère gauche) par bobine F8 conventionnelle (avec ou sans neuro-navigation) comme traitement potentialisateur de consolidation en adjonction des psychotropes déjà en place + psychothérapie.
<b>Comparateur</b>	Psychotropes déjà en place + psychothérapie + bobine placebo ou <i>sham</i> (comparateur inactif).
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><b>Critères principaux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bénéfice : taux et délai de rechute (ou de maintien de la rémission) ;</li> <li>– sécurité : acceptabilité et tolérance (événements indésirables, sorties prématurées, perdus de vue).</li> </ul> <p><b>Critères secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– activité fonctionnelle, hospitalisations, qualité de vie, capacités cognitives.</li> </ul>
<b>Délai d'observation</b>	Lors de la phase thérapeutique de consolidation (3 mois, 6 mois, 12 mois après le début du traitement).
<b>Schéma d'étude</b>	Étude prospective, comparative et randomisée (en parallèle ou en cross-over) <b>contre SMTr placebo.</b>

## Annexe 5. Listes des principales revues systématiques récentes consultées en complément des trois revues de référence

Domaine d'évaluation de la revue	Références des revues systématiques consultées
Revue complémentaire anciennes (Q1)	Sehatzadeh, 2019 (1) ; Mutz, 2019 (2) ; Brunoni, 2017 (3) ; Teng, 2017 (4) ; Wei, 2017 (5) ; Liu, 2014 (6)
Revue complémentaire très récentes (Q1)	Ontario Health, 2021 (7) ; Li, 2021 (8)
Revue « neuronavigation » (Q1)	Modak, 2021 (9)
Revue complémentaire anciennes (Q2)	EunetHTA, 2017 (10) ; Kedzior, 2017 (11) ; Cheng, 2017 (12) ; Legett, 2015 (13)
Revue complémentaire récentes (Q3)	Senova, 2019 (14) ; Wilson, 2022 (15)

## Annexe 6. Listes et motifs d'exclusion des références bibliographiques

Tableau d'exclusion Q1 : études randomisées consultées mais non retenues : rTMS vs procédure factice en phase aiguë de dépression

Motif principal d'exclusion de l'étude	1 <sup>er</sup> auteur et année de publication
Dépression non résistante	Armas-Castaneda, 2021 ; Wang Y, 2021 ; Wang X, 2021 ; Tong, 2021 ; Zhang, 2021 ; Kim, 2021 ; Pan, 2020 ; Zhang, 2020 ; Dai, 2020 ; Jang, 2019 ; Lee, 2018 ; Wang, 2017 ; Li, 2016 ; Hu, 2016 ; Kreuzer, 2015 ; Huang, 2012 ; Ray, 2011 ; Szuba, 2010 ; Jakob, 2008 ; Rossini, 2005a ; Hausmann, 2004 ; Herwig, 2003 ; Garcia-Torro, 2001a
Cure de rTMS/HF-G sous optimale ou dépassant les précautions de sécurité (paramètres techniques non préconisés, schéma thérapeutique de moins de 15 séances ou accéléré, ou moins de 5 séances par semaine)	Rotharmel, 2021 ; de Moraes, 2020 ; Leblhuber, 2019 ; Li, 2020 ; Kang, 2016 ; Xie, 2015 ; Chen, 2013 ; Bakim, 2012 ; Lingeswaran, 2011 ; Triggs, 2010 ; Paillère-Martinot, 2010 ; Mogg, 2008 ; Bretlau, 2008 ; Stern, 2007 ; Loo, 2007 ; Bortolomasi, 2007 ; Anderson, 2007 ; Garcia-Torro, 2006 ; Su, 2005 ; Rossini, 2005b ; Rumi, 2005 ; Holtzheimer, 2004 ; Mosimann, 2004 ; Koerselman, 2004 ; Hansen, 2004 ; Fitzgerald, 2003 ; Loo, 2003 ; Hoppner, 2003 ; Padberg, 2002 ; Manes, 2001 ; Garcia-Torro, 2001b ; Berman, 2000 ; Eschweleir, 2000 ; George, 2000 ; Avery, 1999 ; Loo, 1999 ; George, 1997
Stratégie de co-initiation rTMS + changement pharmacologique avec une molécule et une posologie déterminée (effet synergique)	Qin, 2017 ; Zheng, 2015 ; Peng, 2012 ; Zheng H, 2010 ; Herwig, 2007
Comparateur non optimal : absence de procédure factice ( <i>open label</i> ) ou de stratégie d'optimisation du traitement habituel	Chen, 2021 ; Luo X, 2021 ; Fitzgerald, 2020 ; Filipcic, 2019 ; Kito, 2019 ; Zhao, 2019 ; Blumberger, 2018
Proportion significative de plus de 20% de patients bipolaires	Speer, 2014 ; Hernandez-Ribas, 2013 ; Nahas, 2003
Publication ancillaire d'une étude préalablement identifiée	Tsai, 2021 ; Rosen, 2021 ; Dalhuisen, 2020 ; Light, 2019 ; Fan, 2019
Aucune donnée d'efficacité utilisable	Concerto, 2015
Références tirées de bases de données non accessibles, exclusivement chinoises selon Wei, 2017 (5), articles rédigés en langue chinoise	Liang, 2016 ; Shi, 2015 ; Hu, 2015 ; Xiao, 2015 ; Fang, 2014 ; Xu, 2014 ; Yuan, 2014 ; Li, 2013 ; Wang, 2012

**Tableau d'exclusion Q2 : études randomisées consultées mais non retenues : rTMS vs sismothérapie**

Motif principal d'exclusion	1 <sup>er</sup> auteur et année de publication
Condition d'utilisation en dehors des paramètres de sécurité préconisés	Rosa, 2006
Patients bipolaires > 20 % de l'effectif	Janicak, 2002
Cure de rTMS/HF-G sous optimale ou dépassant les précautions de sécurité (paramètres techniques non préconisés, schéma thérapeutique de moins de 15 séances)	Wang, 2004 ; Pridmore, 2000a ; Grunhaus, 2000 ; Dannon, 2002 ; Grunhaus, 2003 ; Kesthar, 2011
Design/comparateur inadapté : sismothérapie vs sismothérapie + rTMS	Pridmore, 2000b
Publications ancillaires d'une étude préalablement retenue	Knapp, 2008 ; McLoughlin, 2007
Article introuvable	Moacyr, 2010

**Tableau d'exclusion Q3 : études randomisées consultées mais non retenues : rTMS vs procédure factice en phase de consolidation**

Motifs principaux d'exclusion	1 <sup>er</sup> auteur et année de publication
Dépression non résistante, aucune cure initiale de rTMS reçue préalablement à l'entretien	Wang, 2017
Comparateur inadapté	Philip, 2016 (patients du bras contrôle laissés sans aucun traitement pendant 12 mois)
Protocole inadapté dépassant les paramètres de sécurité préconisés actuellement	Benadhira, 2017 (25 trains de 8 secondes, 10Hz, 110% MT)
Etude randomisée avec un protocole de rTMS en dehors du champ de l'évaluation	Haesebaert, 2018 (BF-D) ; Rapinesi, 2015 (deep bilatérale) ; Levkovitz, 2015 (deep)

**Pour information :**

Etudes prospectives <u>non</u> comparatives ou <u>non</u> randomisées	Pridmore, 2020 ; Pridmore, 2019 ; Pridmore, 2018a ; Pridmore, 2018b ; Richieri, 2013 ; Fitzgerald, 2013
Etudes en dehors du champ de l'évaluation « prévention de la rechute » : i/ réintroduction de la rTMS en cas de rechute ; ii/ durabilité de l'effet à moyen terme d'une cure aigue	Arici, 2020 ; Fukuda, 2019 ; Pridmore, 2017 ; Kelly, 2017 ; Dunner, 2014 ; Connolly, 2013 ; Charnsil, 2012 ; Mantovani, 2012 ; Janicak, 2010 ; Lopez Ibor, 2010 ; Mogg, 2008 ; Demirtas-Tatlidede, 2008 ; Eranti, 2007 ; Fitzgerald, 2006 ; Benhadira, 2005 ; Koerselman, 2004 ; Li, 2004 ; Dannon, 2002 ; Boutros, 2002

## Annexe 7. Compte-rendu validé de la réunion avec les experts du groupe de travail

**Type de réunion :** Réunion avec les experts du groupe de travail (GT) par visioconférence

**Titre :** Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte

**Date :** 08 mars 2021

**Participants :**

- Pr AOUIZERATE Bruno, psychiatre<sup>1</sup> (Centre Charles Perrens, Bordeaux) ;
- Pr DELVAL Arnaud, neurophysiologiste (CHU de Lille)
- Dr SMADJA Julien\*, gériatro-psychiatre<sup>2</sup> (Clinique Rochebrune, Garches) ;
- Dr STEPHAN Florian, psychiatre<sup>3</sup> (CHRU de Brest) ;
- M. BALESTRAT Patrice, infirmier de psychiatrie<sup>4</sup> (CH Henri Laborit, Poitiers) ;
- M. CARBONNEIL Cédric, chef de service (HAS-SEAP) ;
- Mme. ZHEGARI-SQUALLI Nadia, adjointe au chef de service (HAS-SEAP) ;
- M. CHAMBON Yann, chef de projet (HAS-SEAP).

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

Une brève présentation de la HAS, de ses missions, de son fonctionnement avec un focus particulier sur l'évaluation des technologies de santé, a été faite aux experts externes. Il leur a également été rappelé que :

- les échanges du groupe de travail ainsi que les données présentées dans le document provisoire restent confidentiels jusqu'à publication de la version finale du rapport d'évaluation par la HAS ;
- ils sont sollicités à titre personnel, et non comme représentants mandatés d'une association ou d'une société savante, ou de tout autre organisme ou institution ;
- l'audition d'un groupe de travail reste consultative et ne préjuge pas de l'avis rendu par la HAS sur le bien-fondé d'un remboursement d'une technologie de santé ;
- ils sont soumis à l'obligation de mettre à jour leur déclaration publique d'intérêts, si nécessaire jusqu'à publication du rapport final.

### Commentaires préliminaires

En complément du document rapportant les données issues de la revue systématique conduite par la HAS, la liste des 13 questions ci-après a été fournie aux experts externes environ 10 jours avant cette réunion afin de servir de base de discussion. Les échanges, les observations et les divers commentaires apportés à chacune des questions ont été colligés et sont présentés ci-après. Le compte-rendu

<sup>1</sup> Coordonnateur national du réseau des centres experts « dépression résistante »

<sup>2</sup> Co-responsable d'une unité de neuromodulation (rTMS, sismothérapie)

<sup>3</sup> Référent du centre expert « dépression résistante » de Brest où l'on pratique la rTMS

<sup>4</sup> Unité de Recherche Clinique Pierre Denicker où l'on pratique la rTMS

(CR) ci-dessous a été relu et validé à distance par l'ensemble des experts présents lors de la réunion de travail.

**Lorsqu'un commentaire venant d'un expert a été recueilli a posteriori en phase de validation du CR, c'est-à-dire sans avoir fait l'objet d'une discussion collégiale au moment de la réunion, celui-ci a été ajouté en note de bas de page et à titre informatif dans ce document dans la partie correspondante.**

Q1 Auriez-vous des commentaires préliminaires à partager avec le groupe concernant la structuration et le contenu du document de travail :

- Cohérence et compréhension générale ;
- Pertinence de la terminologie utilisée ;
- Niveau de transparence sur la méthode d'évaluation et sur les résultats rapportés.

Auriez-vous une remarque à proposer pour faciliter la lecture de ce travail d'évaluation ?

*Réponse des experts :*

Les résultats quantitatifs des méta-analyses<sup>5</sup> ont été discutés et leur signification clinique a été interprétée par les membres du groupe de travail. Pour faciliter la compréhension du rapport final, certains experts ont proposé que soit prévu à l'intention des lecteurs un glossaire et une aide à l'interprétation clinique des résultats statistiques. Pour la même raison, ils ont demandé que soient également rapportés les taux de réponse et de rémission rapportés dans les études retenues (cf. pour plus de détails : réponse à la Q9).

## Périmètre de l'évaluation

Q2 Auriez-vous connaissance d'études pertinentes ou plus récentes non prises en compte à ce stade dans cette revue systématique de la HAS ?

*Réponse des experts :*

Les membres du groupe n'avaient pas connaissance d'autres études pertinentes évaluant la rTMS en vue de compléter la revue systématique conduite par la HAS. Toutefois, un expert a rappelé au groupe certains travaux de synthèse présentés dans la note de cadrage : une recommandation européenne (Le Faucheur, 2020), une méta-analyse en réseau (Mutz 2019) et une revue générale française (Bulteau, 2019)<sup>6</sup>. Ces références et d'autres encore ont en outre éclairé les choix médicaux préalablement établis par la HAS pour orienter son évaluation.

<sup>5</sup> Différence des moyennes brutes ou standardisée, risque relatif, différence de risque absolu, nombre de sujets nécessaire à traiter pour obtenir un bénéfice

<sup>6</sup> Cet expert a souhaité préciser au moment de la validation du CR qu'il s'attendait à ce que ces trois références bibliographiques présentes dans la note de cadrage soient aussi retenues pour réaliser l'évaluation en tant que telle.

Q3 Lors de la phase de cadrage il a été identifié l'intérêt d'évaluer l'impact de la rTMS et de la sismothérapie sur la perte de mémoire transitoire due à une détérioration cognitive. Très peu d'études retenues ont rapporté ce type de données. Quel score validé et pertinent doit-on retenir en priorité pour évaluer ce critère ?

*Réponse des experts :*

Il n'existe pas d'échelle spécifique de la mémoire<sup>7</sup>. Toutefois, il est possible de recourir à deux échelles cognitives globales que sont le MMS et la MoCA. Certains membres estiment que la rTMS pourrait avoir un effet pro-cognitif sur la concentration<sup>8</sup>.

Q4 Auriez-vous constaté l'absence d'un critère clinique pertinent dans ce travail ?

*Réponse des experts :*

Les membres du GT ont fait la demande que soient rapportés les taux de réponse et de rémission par étude. Plusieurs membres du groupe ont souligné l'intérêt d'évaluer la qualité de vie et surtout le retentissement fonctionnel de la dépression. La « rémission fonctionnelle » a été discutée et serait le critère à rechercher en priorité pour juger de la sortie complète d'un épisode dépressif aigu. D'autres critères cliniques ont également été cités par le groupe : les arrêts de travail<sup>9</sup>, la réduction des hospitalisations, l'évolution à long terme des symptômes, la réduction du besoin en psychotropes, l'évolution de l'anxiété associée<sup>10</sup>. Ces critères ont été très rarement rapportés dans les publications retenues.

## Méthode générale de l'évaluation

Q5 Les études retenues correspondent-elles bien au périmètre de l'évaluation défini dans la note de cadrage pour chacune des trois questions cliniques ? (Cf. Annexe 6, 7 et 8 de la note de cadrage fournie en pièce jointe)

*Réponse des experts :*

Les membres du GT ont confirmé l'adéquation des études retenues avec le périmètre d'évaluation. Ils ont toutefois été surpris de l'absence d'étude randomisée comparant l'adjonction de la rTMS en comparaison d'une nouvelle ligne de psychotropes « actifs »<sup>11</sup>. Un expert a souhaité exprimer sa surprise au moment de la validation du CR sur l'observance d'une méthodologie selon lui « plus stricte » de la HAS « que celle de la FDA aux USA, de la CANMAT au Canada ou de NICE aux

<sup>7</sup> Ou bien « pas d'échelle spécifiquement créée pour étudier les troubles mnésiques post sismothérapie » selon un expert au moment de la validation du CR

<sup>8</sup> Plutôt « un effet cognitif sur les fonctions exécutives ( planification, attention, mémoire de travail...) » selon un expert au moment de la validation du CR

<sup>9</sup> Ajout d'un expert au moment de la validation du CR

<sup>10</sup> L'étude française ACOUSTIM rapportera la réduction en psychotropes et la qualité de vie en plus des symptômes dépressifs. L'évolution de l'anxiété ou de tout autre critère discuté par le groupe ne seront pas rapportés par les investigateurs de cette étude (Bulteau, 2020).

<sup>11</sup> Ce type d'étude contre « comparateur actif » relève souvent d'une étude de non-infériorité qui nécessite des moyens et un nombre de sujets à inclure beaucoup plus important que lors d'une étude contre « comparateur placebo ». Les études de supériorité contre « comparateur placebo » doivent apporter des preuves convaincantes de l'efficacité du nouveau traitement en vue de justifier la réalisation d'une étude de non-infériorité contre « comparateur actif ». Cette dernière permet de déterminer la place du nouveau traitement dans la stratégie habituelle.

UK »<sup>12</sup>. De même, les membres se sont interrogés sur la comparabilité des profils de patients entre ceux relevant à l'heure actuelle de la sismothérapie et ceux relevant de la rTMS, c'est-à-dire sur la pertinence de la question 2 d'évaluation : *la rTMS peut-elle être une alternative à la sismothérapie ?* Les patients dépressifs relevant *a priori* de la sismothérapie peuvent avoir des symptômes présentant un caractère d'urgence (altération de l'état général, risque suicidaire aigu) ou ayant des caractéristiques psychotiques associées (Pour plus de détails sur l'argumentaire, cf. Q8 du questionnaire).

## Q6 Le traitement des données extraites des articles et les méthodes statistiques de la méta-analyse vous semblent-ils suffisamment transparents et reproductibles ?

*Réponse des experts :*

Les membres du groupe ont souhaité que soit renseigné dans le tableau des caractéristiques des études certains critères prédictifs de réponse : l'intensité de l'épisode dépressif (HAM-D<sub>17</sub> < ou > 25), le nombre de lignes de traitements reçus antérieurement (sévérité de la résistance), la durée de l'épisode actuel, le délai d'évaluation de l'efficacité de la cure, les traitements concomitants (benzodiazépine, anticonvulsivant) et le niveau initial de réponse aux psychotropes en cours<sup>13</sup>. Il a été proposé de réaliser, le cas échéant, des analyses exploratoires de sous-groupes basées sur certains de ces critères.

## Description technique de l'intervention et des comparateurs retenus

## Q7 Dans le cadre de cette évaluation, le schéma thérapeutique d'une cure aiguë de rTMS (nombre de séances) et les paramètres techniques retenus par la HAS sont en conformité avec les préconisations professionnelles les plus récentes. Ce choix vous paraît-il pertinent ? I) en matière d'optimisation des performances d'efficacité sur la dépression II) en matière de contraintes de sécurité (sur le risque de crise convulsive)

*Réponse des experts :*

La dépression résistante est l'indication la plus fréquente de rTMS en psychiatrie. Certains centres rapportent un chiffre approximatif de 80 à 85% de l'ensemble de leurs indications. Pour tous les membres, une résistance clairement établie est définie par une insuffisance de réponse clinique à au moins deux classes différentes d'antidépresseurs bien conduits. La place de la rTMS en adjonction du traitement habituel (TA) est également celle retenue par les membres du GT car c'est celle qui est la plus proche de la réalité du terrain. L'intolérance médicamenteuse réfractaire serait peu représentée en pratique parmi les indications de rTMS (10 patients par an dans certains centres). En conformité avec l'avis des experts sollicités lors de la phase de cadrage, les membres du GT ont approuvé les paramètres de réalisation technique de la rTMS conventionnelle<sup>14</sup> préalablement retenus par la HAS :  $\geq 10\text{Hz}$ ,  $\geq 100\%$  du seuil moteur,  $\geq 1\ 000/1\ 200$  stimuli par séance, cure  $\geq 15$  séances, durée du train  $\leq 5\text{s}$ . Par exemple, une cure de durée trop courte ( $\leq 10$  séances) ou d'intensité trop faible ( $< 100\%$ ) n'est pas pertinente et n'est plus réalisée à ce jour sur le terrain.

<sup>12</sup> Position individuelle évoquée par l'expert mais non débattue avec les autres membres du GT lors de la réunion.

<sup>13</sup> Si absence ou présence d'une réponse partielle avec le traitement en place. NB : cet élément n'est pas renseigné dans les études retenues

<sup>14</sup> Bobine F8, 1 séance/jour, traitement unilatéral au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, stimulation de haute fréquence

Q8 Les comparateurs de la rTMS (modalités de la procédure factice et de la sismothérapie) devraient-ils être plus précisément décrits dans l'optique de ce travail ? Si oui, pourquoi ?

Réponse des experts :

Concernant la procédure factice (Q1), il est très important de décrire si l'étude est en simple insu (patient uniquement) ou en double insu (patient et soignants). L'insu ne peut être garanti avec une bobine éteinte (sans mesures factices) ou active mais en position inappropriée (notamment en contexte de neuro-navigation associée). L'usage d'une « bobine factice » dédiée avec mimétisme sonore, sensoriel et certaines mesures laissant de même l'opérateur en insu est le *gold standard* dans ce domaine. Concernant la sismothérapie (Q2), certains membres du groupe ont fait remarquer que la population cible de ce comparateur est aujourd'hui très différente de celle à qui l'on propose la rTMS. Avec l'accord du GT, la HAS a fait choix de conserver cette question en raison : I) de l'existence d'essais randomisés et de méta-analyses y répondant II) de la substitution de la rTMS à la sismothérapie en pratique courante chez certains patients relevant pourtant de cette dernière<sup>15</sup>.

## Données d'efficacité & de sécurité

Q9 Les analyses produites par la HAS vous semblent-elles pertinentes au regard des trois questions identifiées dans la note de cadrage (Q1, Q2, Q3) ? La formulation des données analysées vous semble-t-elle suffisamment explicite et factuelle ?

Réponse des experts :

NB1 : Il a été demandé aux membres du groupe d'interpréter la significativité clinique (taille d'effet) et la significativité statistique des méta-analyses produites par la HAS.

NB2 : Un expert a souhaité, au moment de la validation du CR, exprimer une nouvelle fois sa surprise sur l'observance d'une méthodologie selon lui « plus stricte » de la HAS « que celle de la FDA aux USA, de la CANMAT au Canada ou de NICE aux UK »<sup>16</sup>.

Concernant l'analyse principale de Q1, les membres ont constaté l'absence de significativité statistique en faveur de la rTMS (n= 445 patients) et ce pour l'ensemble des critères de jugement cliniques habituels. De même, en condition pragmatique et dans une population clairement résistante, la réduction globale du score de dépression en faveur de la rTMS de 1.74 points (chez des patients ayant des scores initiaux de l'ordre de 20 à 30) n'est pas statistiquement significative, sur le plan clinique, cette magnitude globale a été jugée « faible » ou « non cliniquement significative » ou bien « non perceptible » selon l'expert interrogé. En raison de son imprécision, une analyse de sensibilité<sup>17</sup> produite par la HAS retenant les 5 grands essais randomisés multicentriques qui ont évalué un protocole préconisé de haute fréquence. Toutes ces études étaient méthodologiquement solides<sup>18</sup>, réalisées en population globalement moins résistante et ouvertes à toutes les stratégies d'utilisation possibles de la rTMS. L'effet global de cette analyse ancillaire a retrouvé une réduction de 1.56 points (p < 0.003), avec une grande précision IC95% [0.54 – 2.59], ce qui restait du même ordre que celui retrouvé en analyse principale (-1.74 pts). Pour information, cette réduction était aussi du même

<sup>15</sup> Selon les raisons suivantes : convenance personnelle du patient, commodités de délai ou d'organisation pratique, chez certains sujets âgés et altérés mais ne présentant pas de signe psychotique ou d'ultra résistance médicamenteuse, en cas de contre-indication ou de complication somatique liées à la sismothérapie.

<sup>16</sup> Position individuelle évoquée mais non débattue avec les autres membres du GT lors de la réunion.

<sup>17</sup> Teste la robustesse d'un résultat principal par d'autres hypothèses médicales ou méthodologiques secondaires

<sup>18</sup> N= 880 patients (O'Reardon, 2007; Herwig, 2007; George, 2010 ; Yesavage, 2018 ; Croarkin, 2021)

ordre<sup>19</sup> que la taille d'effet retenue pour établir les recommandations canadiennes CANMAT (- 2.31 pts ; cf. Milev RV 2016).

Non recommandés dans le cadre d'une méta-analyse en raison de leur extrême variabilité par nature, les taux absolus de réponse et de rémission d'un seul bras (rTMS) et par étude ont été toutefois discutés par le groupe<sup>20</sup>. La variabilité intrinsèque d'un taux ou d'un risque absolu pris isolément a ainsi été retrouvée dans les études retenues. Par exemple, les taux de réponse s'étendaient de 0% à 44% dans les études retenues en analyse principale (Q1 & Q2) et de 15 et 30% chez l'adulte dans les études multicentriques en analyse de sensibilité. De même, les taux de rémission variaient de 0 à 69% selon les études. Pour un expert, ils étaient pour certains d'entre eux du même ordre que ceux obtenus en 3<sup>ème</sup>/4<sup>ème</sup> ligne avec les psychotropes (STAR-D ; Sinyor, 2010). Quoi qu'il en soit, ces éléments confirment la nécessité d'interpréter préférentiellement l'effet global d'un traitement d'un point de vue comparatif et sur une taille d'effet relative de nature plus stable et reproductible (risque relatif, *hazard ratio*, *odds ratio*). Devant cette absence de « significativité » de l'effet de la rTMS dans les études retenues concernant la dépression clairement résistante et en adjonction au traitement habituel (analyse principale), une discussion a eu lieu entre les experts sur le degré de variabilité des réponses cliniques sous rTMS, sur la nécessité de rechercher aujourd'hui des marqueurs prédictifs de réponse pour optimiser la sélection des patients ou encore sur l'intérêt d'utiliser la rTMS pour améliorer d'autres domaines<sup>21</sup>. que la dépression tels que l'anxiété ou l'apathie Il a été toutefois souligné par certains membres du groupe qu'il serait intéressant de comparer l'efficacité de la rTMS à celle des psychotropes en 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne (STAR-D ; Sinyor, 2010).

Concernant l'analyse principale de Q2, la réduction de 5.53 points en faveur de la sismothérapie (n= 113 ; p<0.0001) n'a pas prêté à discussion ou à controverse. La sismothérapie est plus efficace que la rTMS.

Concernant l'intérêt du traitement d'entretien par rTMS (Q3), l'absence dans la littérature identifiée d'étude randomisée comparant la rTMS à une procédure factice n'a pas prêté à discussion ou à controverse.

En matière de sécurité, l'inconfort au niveau du site de stimulation et les céphalées transitoires lors des premières séances sont les événements indésirables remontés du terrain par les experts. L'arrêt d'une cure ou d'une séance pour cette raison serait selon les membres du groupe exceptionnel.

## Q10 Les caractéristiques des études issues de l'analyse de la littérature vous semblent-elles cohérentes avec votre pratique et s'appliquent-elles aux patients réellement traités en contexte de prise en charge français ?

*Réponse des experts :*

Les membres du GT ont confirmé la cohérence des caractéristiques décrites dans les études analysées avec leur pratique. Toutefois, certains experts soignent plus spécifiquement des personnes âgées qui ont leurs caractéristiques propres. D'autres ont souligné l'intérêt d'utiliser la rTMS chez des patients sortis de l'épisode aigu et présentant des symptômes résiduels. Enfin certains ont indiqué que le protocole conventionnel retenu par la HAS n'est pas utilisé de façon exclusive en pratique

<sup>19</sup> Pour information, cette méta-analyse canadienne (actualisée secondairement par la HAS) retenait 23 études (à la date de mars 2015) en raison d'un élargissement de la sélection à de nombreuses études utilisant un protocole rTMS à ce jour obsolète donc non transposable à la pratique actuelle (Health Quality Ontario, 2016). Les auteurs concluaient dans ce travail à un « *faible effet à court terme* » de la rTMS.

<sup>20</sup> La revue générale de Bulteau, 2019 a été citée. Elle ne cite pas la référence soutenant des taux de réponse allant de 25% à 47% avec la rTMS. Le doublement du taux de réponse (RR = 2.35) et de rémission (RR = 2.24) avec la rTMS est extraite d'une méta-analyse de 45 études très hétérogènes les unes des autres (Legett, 2015). Ce travail n'apparaît ni médicalement, ni méthodologiquement applicable à la pratique habituelle en raison des éléments suivants : mix protocoles de haute et de basse fréquence, mix des niveaux de résistance, mix patients unipolaires et bipolaires, mix des intensités de 80 à 120% du seuil moteur, mix de 5 à 30 séances, mix études observationnelles et randomisées.

<sup>21</sup> « Certaines dimensions cliniques de la dépression telles que l'anhédonie/aboulie, le ralentissement idéo-moteur, voire l'anxiété, satellite de l'humeur dépressive ». Cette précision a été apportée par un expert lors de la validation du CR

courante. En effet, une proportion significative de praticiens français aurait recours à un protocole conventionnel alternatif<sup>22</sup> soit d'emblée (1<sup>ère</sup> intention) soit en cas de réponse précoce insuffisante au protocole classique (2<sup>ème</sup> intention). Cette alternative concernerait peut-être la moitié de l'activité de rTMS dans la dépression résistante.

## Problématiques organisationnelles

**Q11** Pourriez-vous décrire les étapes d'une cure complète, la durée d'une séance de rTMS et les contraintes qui s'y rattachent ? Consultation pré-thérapeutique, détermination du seuil moteur, repérage de la cible cérébrale, durée des séances, personnels soignants à disposition, évaluation de l'efficacité et de la sécurité sur le patient au fil de l'eau...

*Réponse des experts :*

La pratique est hétérogène concernant les modalités de réalisation des séances entre les membres du GT, elle se décline en « tout ambulatoire », « 50/50 », « tout hospitalisation ou hospitalisation de jour ». Selon eux, une cure se déroule en dehors du cadre de l'urgence psychiatrique, c'est-à-dire préférentiellement dans le cadre d'une activité programmée. Le niveau d'autonomie d'un patient est un élément majeur pour décider si la cure peut s'organiser en ambulatoire ou en hospitalisation.

Quoi qu'il en soit, une cure de rTMS comporte au moins 20 à 30 séances, à un rythme de 5 séances par semaine (1 séance par jour ouvrable) et se déroule selon les étapes suivantes :

- Consultation pré-thérapeutique par un psychiatre formé (indication, choix du protocole, information et recueil du consentement) ;
- Réalisation d'une IRM cérébrale en cas d'achat d'un logiciel neuronavigation<sup>23</sup> en supplément de la rTMS (sinon TDM cérébral ± EEG afin d'éliminer les contre-indications éventuelles) ;
- Temps d'intégration de l'IRM dans le neuro-navigateur le cas échéant (durée variable selon le logiciel utilisé, 10 à 25 mn ou plus) ;
- 1<sup>ère</sup> séance (1h) : auto et hétéroévaluation de la dépression par un psychiatre, installation du patient (5 à 10 mn), détermination du seuil moteur (5-10mn), repérage du site de stimulation/mesure anatomique si neuronavigation, séance de stimulation (37 mn), évaluation de fin de séance par le technicien (sécurité).
- Autres séances (45 mn) : possibilité d'une réévaluation de l'efficacité par un psychiatre entre la 10<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> séance
- Évaluation de l'efficacité en fin de cure par un psychiatre (échelle d'auto et d'hétéroévaluation).

Les séances peuvent être réalisées par un psychiatre spécialisé dans la rTMS ou par un professionnel de santé<sup>24</sup> (opérateur) sous la supervision d'un psychiatre spécialisé dans la rTMS. A la demande de la HAS, certains experts ont précisé au moment de la validation du CR la qualification à privilégier de l'opérateur sous la supervision d'un psychiatre spécialiste de la rTMS. Selon eux, un

<sup>22</sup> Stimulation basse fréquence du lobe préfrontal droit. Sa tolérance et la courte durée des séances seraient deux raisons majeures à son succès auprès des praticiens

<sup>23</sup> En l'état actuel des connaissances et des préconisations émises par les sociétés savantes internationales, l'utilisation d'un logiciel de neuro-navigation ou d'une imagerie fonctionnelle n'est pas nécessaire à la pratique de la rTMS selon les experts du groupe GT ; ceux-ci n'ayant pas fait la preuve de leur supériorité par des résultats cliniques probants. En l'absence de ce type de matériel associé, le repérage par la méthode anatomique Beam F3 semble préférable pour certains.

<sup>24</sup> Non médecin psychiatre

infirmier (au mieux de psychiatrie) ou un interne en formation serait préférable<sup>25</sup>. Cette formation « de soignant » permettrait l'accompagnement clinique et le soutien psychologique en parallèle du traitement et le recueil des effets indésirables afin d'en informer rapidement le psychiatre référent (dépistage précoce d'un virage maniaque ou d'une agitation idéo-motrice, risque suicidaire, troubles anxieux associés).

Concernant les séances d'entretien, les experts qui les pratiquent couramment dans leurs centres ont indiqué qu'elles sont réalisées selon une fréquence de 1 séance toutes les 1 à 2 semaines. Toutefois, les recommandations professionnelles ne les préconisent pas (Le Faucheur, 2020) et ce, en conformité avec la littérature la plus récente identifiées par la HAS (Q3). De plus, les expériences ne sont pas convergentes entre les membres du GT concernant le retour d'efficacité à long terme sur le terrain en matière de prévention de la rechute. Tous ces éléments ne permettent pas aux membres du groupe de tirer des conclusions à ce stade sur les preuves de leur utilité clinique. Un expert ne peut écarter cependant un effet « psychothérapie de soutien » lié à l'interaction itératives avec des professionnels de santé lors de ces séances espacées.

**Q12** En dehors de son efficacité et de sa sécurité, avez-vous connaissance d'autres éléments relatifs à la cure de rTMS à considérer impérativement concernant :

- l'impact organisationnel sur les équipes (si cabinet libéral, si établissement de santé, ou autres...) ;
- l'impact sur la vie des patients (contraintes diverses, acceptabilité d'une cure et d'un traitement d'entretien) ;
- l'accès aux soins (principe d'équité), de sa diffusion en pratique et de la formation des professionnels qui la réalise ;
- la nécessité d'un accès à des matériels associés (IRM, imagerie fonctionnelle, logiciel de neuronavigation, robot tracker...)
- les aspects médico-légaux ou réglementaires éventuels.

*Réponse des experts :*

Selon les membres du GT, une cure de rTMS doit se dérouler en centre spécialisé au sein d'un établissement de santé (hors situation d'urgence psychiatrique) en raison du plateau technique nécessaire à son organisation, de la durée et de la complexité du plan de traitement<sup>26</sup>. La rTMS au même titre que la sismothérapie nécessite la coordination d'une équipe d'opérateurs et de psychiatres formée et dédiée à cette pratique « chronophage » qui nécessite la réalisation d'évaluations itératives des patients par questionnaires standardisés lors de la cure puis du suivi postcure de même qu'un équipement relativement lourd et coûteux.

À ce titre, la structuration de cette offre thérapeutique est obligatoire. Elle passerait par une formation théorique et pratique d'environ 3 à 6 mois<sup>27</sup> [pour information, durée de la formation STEP : 2 à 4

<sup>25</sup> Selon un expert, il existerait des manipulateurs de radiologie opérant d'ores et déjà en rTMS.

<sup>26</sup> Un expert exerçant pour sa part en établissement de santé a souhaité préciser au moment de la validation du CR qu'il serait selon lui « assez simple au niveau logistique et de sécurité pour les patients » de réaliser les séances « en cabinet libéral ». Cette position individuelle est différente des autres points de vue recueillis et n'a pas été débattue avec les autres membres du GT lors de la réunion

<sup>27</sup> Descendre à « 3 mois » pour un expert au moment de la validation du CR. Quant à un autre expert « la formation STEP [sur 2 à 4 jours en module théoriques et pratiques selon le site internet], l'accompagnement annuel [de ces professionnels] (congrès), et la disponibilité des enseignants de [STEP] » serait suffisante pour des psychiatres en raison de la « bonne tolérance » de la rTMS et de la clarté de l'indication dans la dépression « résistance à 2 lignes de traitement ». Cette position individuelle exprimée au moment de la validation du CR n'a pas été débattue avec les autres experts du GT lors de la réunion.

jours<sup>28</sup>], de conseils à l'installation pour les professionnels et du développement progressif d'un réseau de référents au niveau local et national.

Selon les experts, si un élargissement du cadre organisationnel d'origine était décidé dans le futur, cette diffusion serait alors restreinte à la réalisation de séances ponctuelles d'entretien<sup>29</sup> par des centres de liaison pluridisciplinaire en lien permanent avec un établissement de santé référent.

Les contraintes organisationnelles pour les patients dépendent par exemple de l'histoire de la maladie et de sa prise en charge financière (nombre de récurrence dépressives et droit à l'ALD<sup>30</sup>), de son niveau d'autonomie et de la distance géographique avec l'établissement (contrainte de transport journalier) et de ses impératifs socio-professionnels et familiaux (durée et fréquence des séances sur 4 à 6 semaines au moins).

En l'état actuel des connaissances et des préconisations émises par les sociétés savantes internationales, l'utilisation d'un logiciel de neuronavigation ou le recours à l'imagerie fonctionnelle n'est pas nécessaire à la pratique de la rTMS selon les experts du groupe GT ; ceux-ci n'ayant pas fait la preuve de leur supériorité par des résultats cliniques probants. En l'absence de ce type de logiciel ou d'imagerie sophistiquée, le repérage du site de stimulation par la méthode anatomique Beam F3 semble préférable pour certains.

## Discussion finale

### Q13 Avez-vous d'autres remarques importantes à formuler sur les conséquences de ce travail ?

#### *Réponse des experts :*

Le rationnel de la rTMS découle du postulat physiopathologique de l'existence d'un déséquilibre de la balance interhémisphérique à l'imagerie fonctionnelle dans la dépression majeure. Ce postulat n'a néanmoins pas été pleinement conforté<sup>31</sup> par les études. L'activation du cortex frontal dorsolatéral gauche (retenue par la HAS) est actuellement le protocole thérapeutique le plus évalué dans le traitement de la dépression selon les membres du groupe. Selon les experts la latéralisation du patient ne doit pas être un critère de sélection des patients pour la rTMS.

#### Perspectives :

Les experts du GT ont identifié un besoin médical chez les patients répondeurs ou en rémission clinique sous traitement habituel mais présentant une persistance de symptômes résiduels parfois invalidants<sup>32</sup> et souhaité que soit étudiée l'efficacité de la rTMS chez ces patients avec l'objectif d'obtenir une rémission fonctionnelle et un retour à la vie normale.

<sup>28</sup> <https://www.afpb.org/sections/step/> (site consulté le 07/07/21)

<sup>29</sup> Acte actuellement non préconisé par les recommandations européennes et américaines

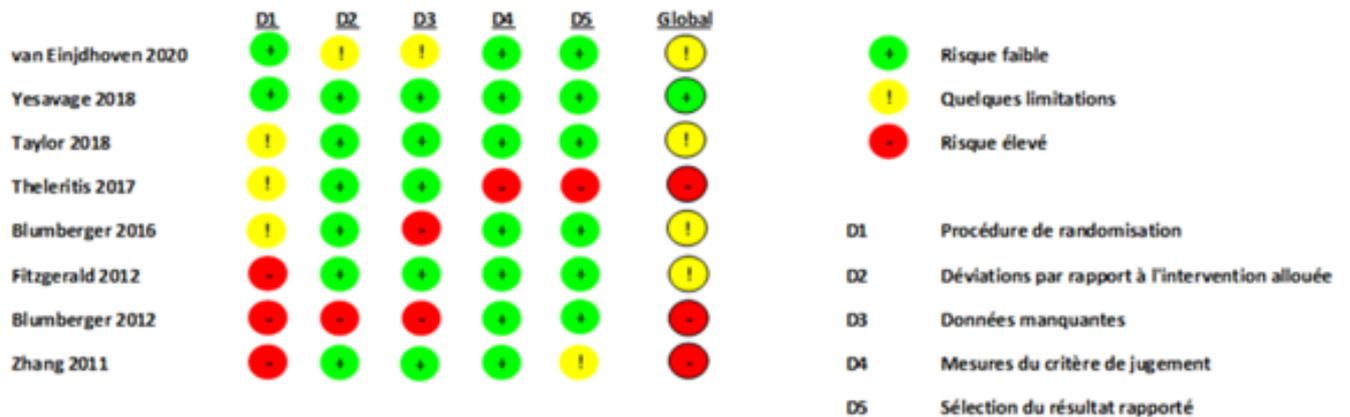
<sup>30</sup> Au moins 3 épisodes dépressifs récurrents

<sup>31</sup> Correction faite par un expert : phrase d'origine « n'a pas toujours été conforté par »

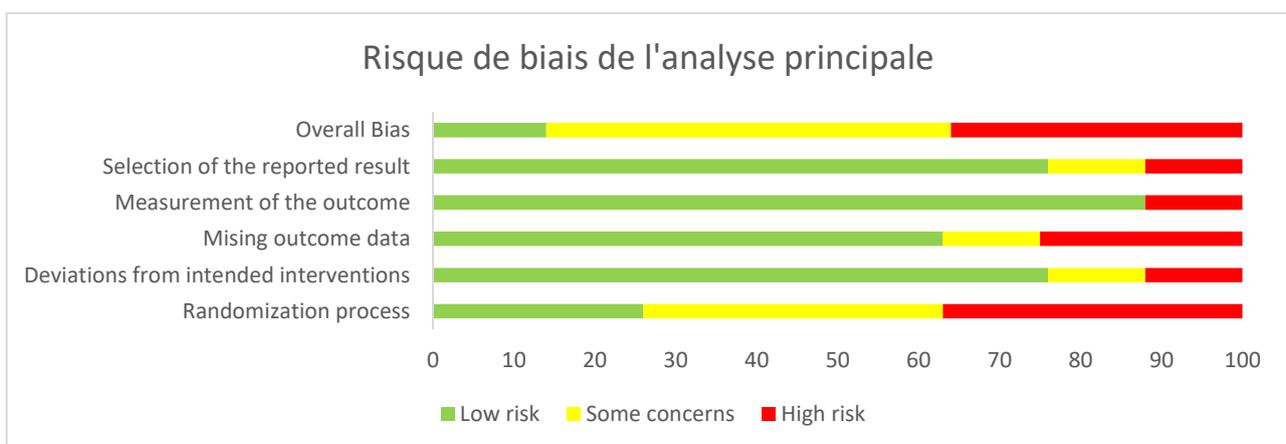
<sup>32</sup> Ajout de la précision « compromettant leur qualité de vie (Ishak, 2015) » par un expert au moment de la validation du CR

## Annexe 8. Diagrammes accompagnant les analyses principales

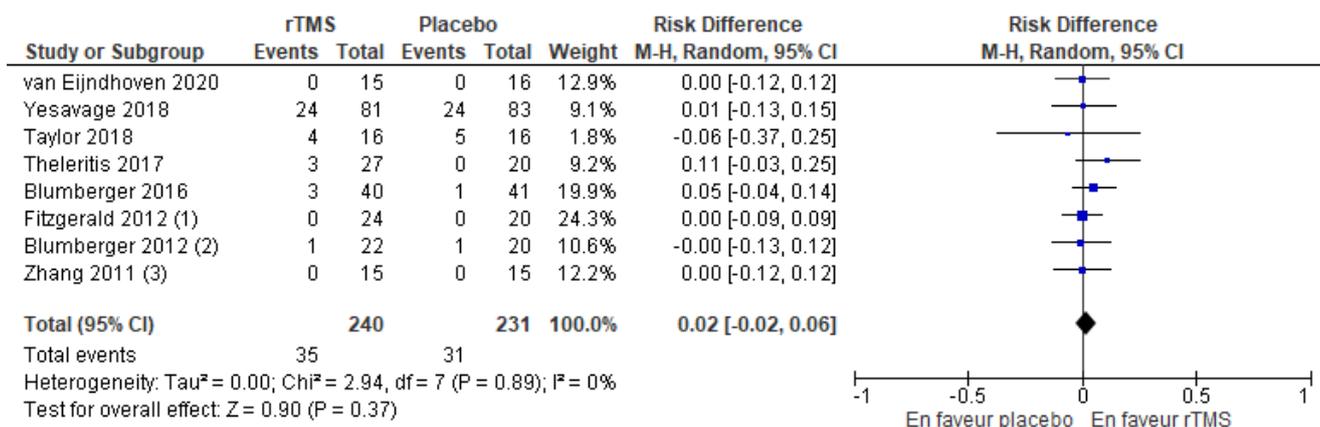
Les études retenues pour l'analyse principale sont rapportées dans les diagrammes ci-dessous (16-23).



Annexe 8A : Analyse du risque de biais des études de l'analyse principale d'après l'outil RoB 2.0



Annexe 8B : Graphique de synthèse du risque de biais de la méta-analyse sur la réduction du score de dépression



**Footnotes**

- (1) Données non publiées transmises par le correspondant de l'étude
- (2) Rémission pour un score HDRS17 ≤ 10 (c'est à dire inhabituellement élevé)
- (3) Données non rapportées mais transmises par les auteurs

Annexe 8C : Différence de risque (absolue) de rémission clinique en fin de cure entre la rTMS et une procédure factice (analyse principale)

## Annexe 9. Caractéristiques des cinq études identifiées par la recherche exploratoire secondaire (rTMS en monothérapie stricte)

1er auteur, année, référence, pays, enregistrement	N patients par bras	Age(A) et HDRS initial moyens (I), % femmes (F)	Score de dépression (efficacité)	Paramètres techniques						
				Localisation cible	Intensité (% SM)	Fréquence (Hz)	Trains/durée/ITI (s)	Nombre séances	Pulses et durée/séance	Total pulses/cure
<b>Croarkin, 2021 (24)</b> (Etats-Unis) -multicentrique	103 Act : 48 / PI : 55	A : 17.3 F : 65 I : 21.2†	HAM-D <sub>24</sub>	Anatomique Règle des 5 cm	120	10	75-4-26	30	3 000	90 000
<b>Eshel, 2020 (25)</b> (Etats-Unis)	33 Act :20/PI : 13	A : 36.2* F : 60.6* I : 26.9*†	HAM-D <sub>24</sub>	Neuronavigation IRMf	120	10	75-4-26	20	3 000	60 000
<b>Georges, 2010 (26)</b> (Etats-Unis) -multicentrique	190 Act :92/ PI : 98	A : 47.1 F : 57 I : 26.4†	HAM-D <sub>24</sub>	Hybride Règle 5cm + ajustement/IRM	120	10	75-4-26	20	3 000	60 000
<b>O'Reardon, 2007 (27)</b> (Etats-Unis/Australie) multicentrique	301 Act: 155/PI:146	A : 48.2 F : 53 I : 22.7	HAM-D <sub>17</sub>	Anatomique Règle des 5cm	110/120	10	75-4-26	20	3 000	60 000
<b>Avery, 2006 (28)</b> (Etats-Unis) -	68 Act :35/ PI: 33	A : 43.3 F : 54 I : 23.5	HAM-D <sub>17</sub>	Anatomique Règle des 5 cm	110	10	32-5-25/30	15	1 600	24 000

Act : actif ; PI : placebo ; NR : donnée non rapportée ; †HAM-D<sub>24</sub> ; ITI : intervalle inter-train ; SM : seuil moteur ; \*cf.clinicaltrials.gov

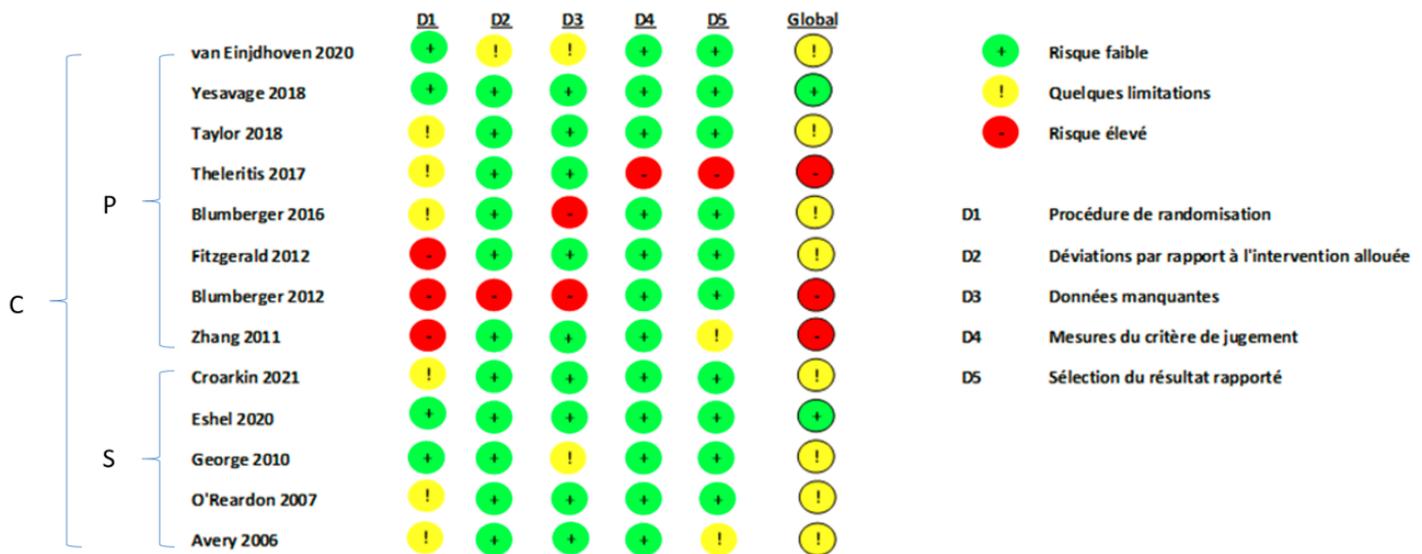
1 <sup>er</sup> auteur, année, référence, pays	Sévérité de la résistance (épisode actuel)	Antécédent de sismothérapie	Traitements concomitants	Procédure factice	Délai de suivi (endpoint)	Définition rémission	Définition réponse	Risque de biais (RoB 2.0)
<b>Croarkin, 2021 (24)</b> (Etats-Unis)	TRD ≥ 1 (max 4) Dont 44% de TRD ≥ 2	0%	ATD : 0% Anxiolytiques : autorisés	Bobine factice sonore et cutanée	6 semaines	HDRS <sub>24</sub> ≤ 10	>50 % de réduction	Limitations
<b>Eshel, 2020 (25)</b> (Etats-Unis)	TRD ≥ 1 (max 3)	NR	ATD : 0% Anxiolytiques : NR	Bobine factice sonore et cutanée	4 semaines	HDRS <sub>24</sub> ≤ 10	>50% de diminution	Faible
<b>Georges, 2010 (26)</b> (Etats-Unis)	TRD ≥ 1 (max 4) Nbre d'échecs antérieurs : 1.62/1.41	NR	ATD : 0% Anxiolytiques : NR	Bobine factice (intensité < 10%) sonore et cutanée	3 à 6 semaines	HDRS <sub>24</sub> ≤ 10‡	>50% de diminution	Limitations
<b>O'Reardon, 2007 (27)</b> (Etats-Unis/Australie)	TRD ≥ 1 (max 4) Nbre d'échecs antérieurs : 1.6/1.6	NR	ATD : 0% Anxiolytiques : autorisés	Bobine factice (intensité <10%) sonore et cutanée	4 semaines	HDRS <sub>17</sub> ≤ 7	>50% de diminution	Limitations
<b>Avery, 2006 (28)</b> (Etats-Unis)	TRD ≥ 1 Nbre d'échecs antérieurs : 1.46/1.48	12%	ATD : 29% Anxiolytiques : 25%	Inclinaison 90° (bobine active)	4 à 5 semaines	HDRS <sub>17</sub> ≤ 7	>50% de diminution	Limitations

‡ deux visites consécutives

ATD : antidépresseurs ; TRD : nombre minimal d'échecs thérapeutiques

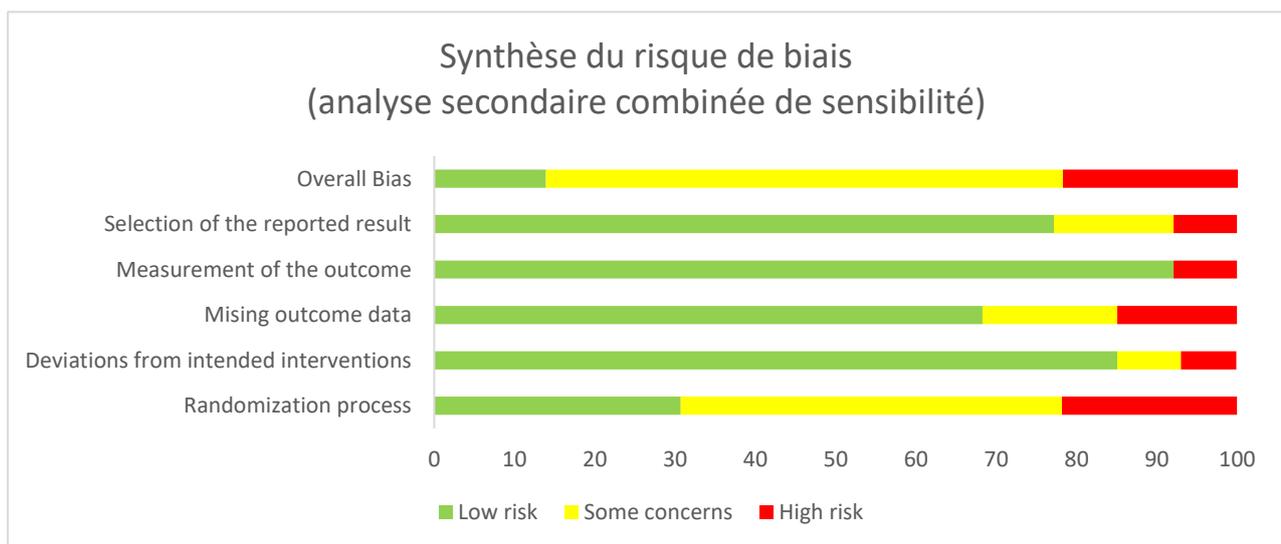
## Annexe 10. Diagrammes des analyses exploratoires combinées relatifs à la détection d'un effet potentialisateur de la rTMS

Les études de l'analyse exploratoire combinée (toutes conditions d'utilisation confondues) sont rapportées dans les diagrammes ci-dessous (16-28).

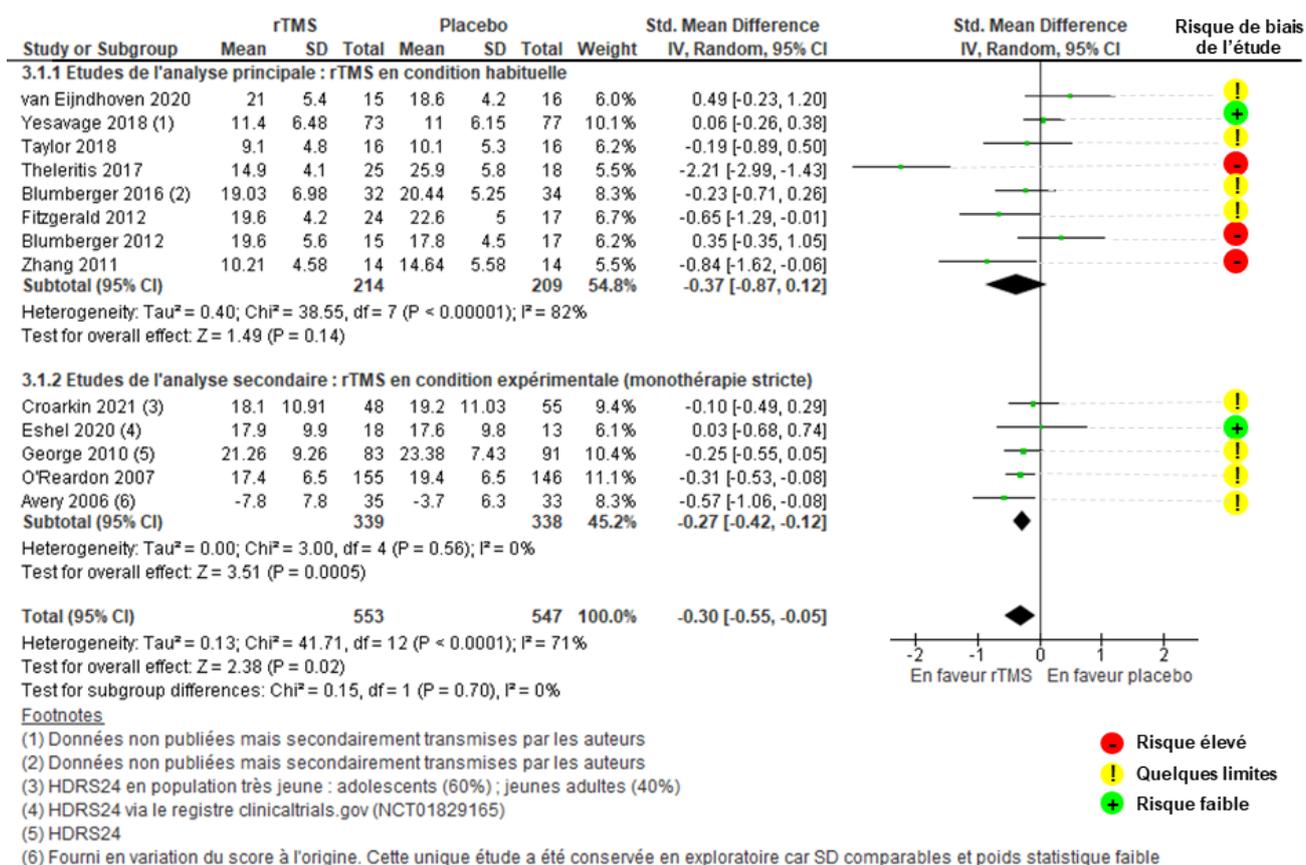


P = études de l'analyse principale ; S = études de l'analyse secondaire ; C = études de l'analyse combinée

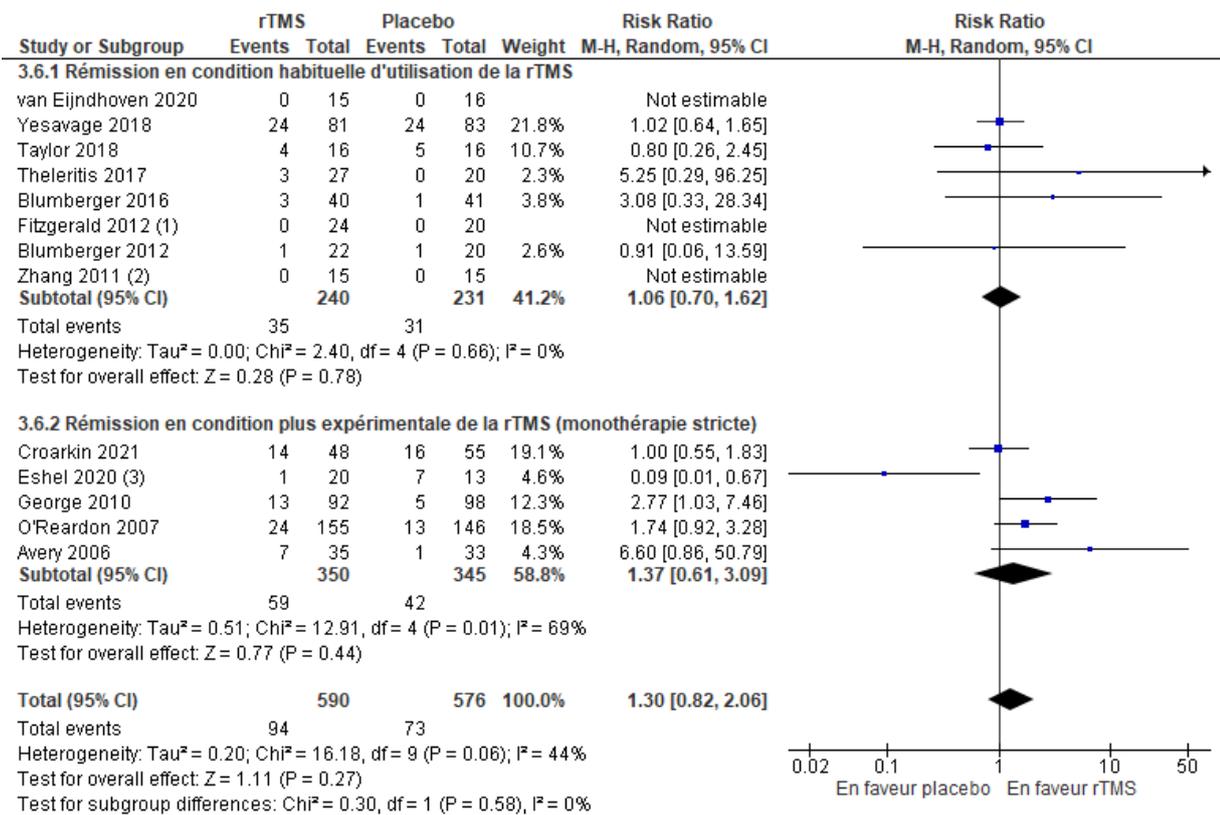
Annexe 10A : Graphique de synthèse de l'évaluation du risque de biais d'après l'outil RoB 2.0 (analyse exploratoire combinée).



Annexe 10B : Analyse du risque de biais des études de l'analyse exploratoire combinée (d'après l'outil RoB 2.0)



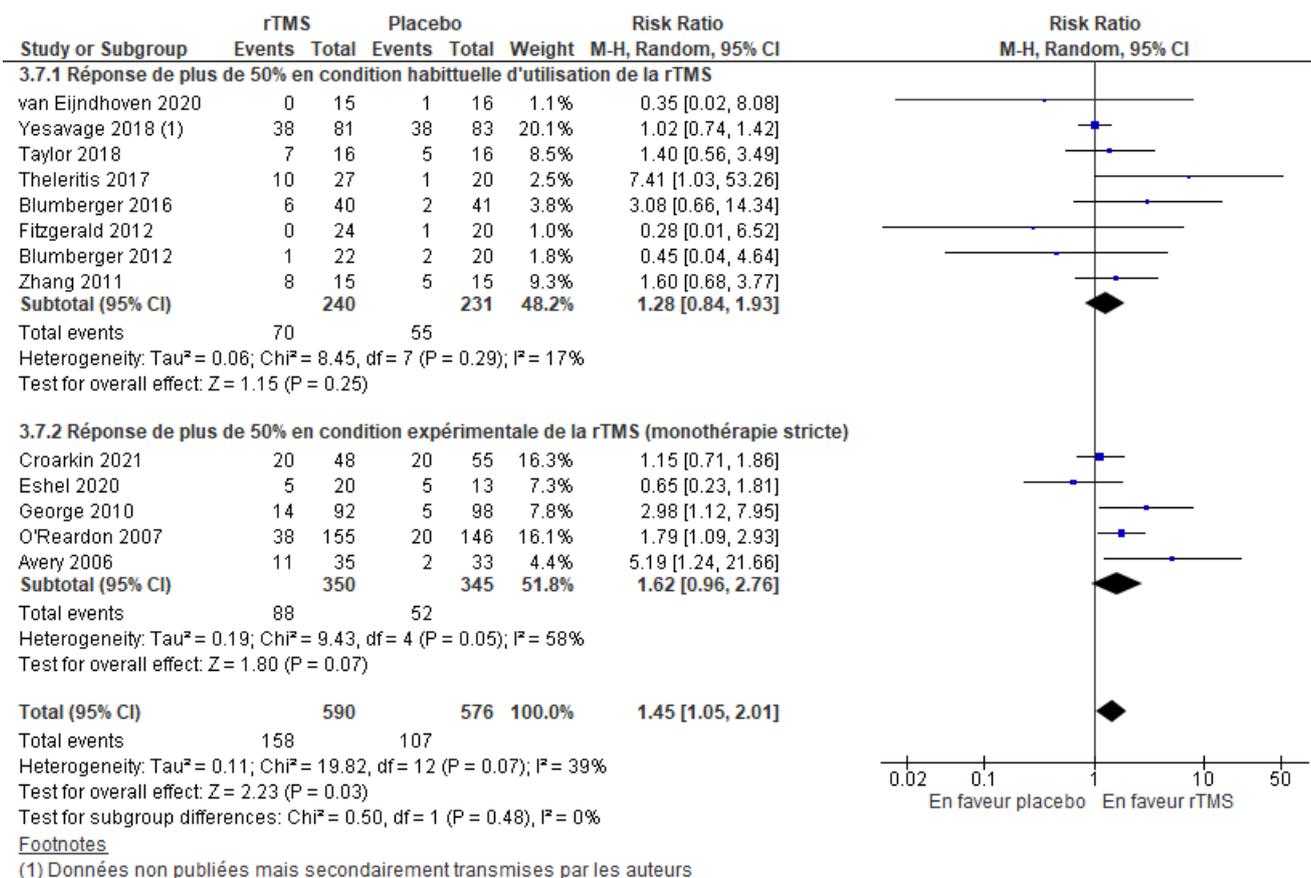
Annexe 10C : Différence de score de dépression en fin de cure entre la rTMS et une procédure factice (analyse exploratoire d'un effet potentialisateur de la rTMS entre le sous-groupe « potentialisation » versus « monothérapie stricte »)



**Footnotes**

- (1) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs
- (2) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs
- (3) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs

Annexe 10D : Risque relatif de rémission clinique en fin de cure entre la rTMS et une procédure factice (analyse exploratoire combinée)



Annexe 10E : Risque relatif de réponse clinique en fin de cure entre la rTMS et une procédure factice (analyse exploratoire combinée)

## Annexe 11. Discussion des analyses exploratoires : i/ effet de potentialisation de la rTMS ? ii/ apport du neuronavigateur ?

Ces explorations secondaires ont été réalisées en réponse à des interrogations (apport de la neuronavigation) et de remarques émises par certains membres du groupe de travail pour des analyses de sous-groupes ou des comparaisons avec d'anciens travaux de la FDA et d'équipes internationales (29, 30). Sur la base d'une recherche documentaire exploratoire de périmètre élargi à l'analyse principale car non restreint aux conditions habituelles d'utilisation de la rTMS (n=13 études, 1 100 patients ; n= 553 bras rTMS et n= 547 bras factice), il a donc été recherché i/ un signal potentialisateur d'effet lié au recours à la neuronavigation plutôt qu'un repérage anatomique classique ; ii/ un signal potentialisateur d'effet de la rTMS sur les traitements pharmacologiques en place par rapport à une réalisation de l'acte en monothérapie stricte iii/ des fluctuations d'efficacité entre sous-groupes ou en cas de modification des critères d'éligibilité de la méta-analyse (analyse de sensibilité).

Les critères de sélection étant plus larges que ceux préalablement établis par la HAS, il a été identifié 13 études et 1 100 patients (n= 553 bras rTMS ; n= 547 bras factice ; cf. Annexe 10). Le risque de biais par domaine et par étude est détaillé en Annexe 10A et 10B. En raison de l'utilisation d'un score de dépression un peu différent (HDRS<sup>24</sup>) dans trois des cinq études supplémentaires (24-26), l'effet de la rTMS pour cette analyse exploratoire a dû être préalablement estimé par une échelle *standardisée* du score de dépression.

### Exploration d'un effet supérieur lié à la neuronavigation :

Le logiciel de neuronavigation sollicitait la réalisation d'une IRM cérébrale (anatomique ou fonctionnelle de haute résolution). La neuronavigation a été évaluée par comparaison indirecte dans quatre études randomisées [170 patients ; **SMD indirecte = +0,05 SD ; IC 95% [-0,40 ; +0,50]** en faveur de la méthode anatomique<sup>33</sup>] (cf. figure 7 du rapport) et dans une étude de comparaison directe (31) [51 patients : **SMD directe = -0,41 SD ; IC 95% [-0,97 ; +0,15]** en faveur de la neuronavigation]. L'étude randomisée de comparaison directe a été identifiée dans une revue systématique récemment publiée (9). Les hypothèses de cohérence *statistique* (test de cohérence p=0,21) et *clinique* (même dépression résistante, même durée de la cure encadrée, même paramètres techniques standardisés) étant bien respectées, la différence standardisée du score de dépression a bien été calculée et n'est pas statistiquement différente entre neuronavigation et repérage anatomique: **SMD mix = -0,13 SD ; IC 95% [-0,48 ; + 0,22] ; p=0,47**. Cette différence standardisée entre les deux méthodes de localisation correspond à une différence clinique de l'ordre de 0.6 points (si SD: 5.1) à 0.8 points (si SD: 6.5) si rapportée sur une échelle HDRS<sup>17</sup>.

### Exploration de l'existence d'un effet potentialisateur (toutes conditions d'utilisation confondues : potentialisation et monothérapie)

La réduction du score standardisé de dépression toutes conditions d'utilisation confondues (potentialisation + monothérapie) est de **- 0,30 SD ; IC95% [-0,55 ; -0,05] p=0,02** (cf. Annexe 10C). Cette analyse exploratoire montre une réduction statistiquement significative du score standardisé de dépression de la rTMS par rapport à une procédure factice en phase aiguë de traitement. Cliniquement, une amplitude de -0.30 SD sur une **échelle standardisée de dépression correspond à un effet median sur**

<sup>33</sup> L'effet standardisé de l'étude partant d'un score MADRS à 3 semaines de cure a été estimé à l'aide du logiciel RevMan 5.4 (bras neuronavigation : 21,5 ± 11,4 vs bras standard : 26,2 ± 11,2)

**l'échelle clinique HDRS<sub>17</sub> de -1,53 pts<sup>34</sup> ; IC 95 % [-2,80 ; -0,25] avec un maximum de 1,95 pts<sup>35</sup> ; IC 95% [-3,57 ; -0,32].** Cette analyse exploratoire combinée (toutes conditions d'utilisation confondues) suggère qu'une surestimation probable de l'effet clinique de la rTMS a été observé en analyse principale (SMD = -0.37). Le niveau de certitude de l'effet poolé de la rTMS sur la réduction de sévérité de la dépression toutes conditions d'utilisation confondues reste fragile.

L'effet poolé de la rTMS sur l'augmentation des chances de rémission clinique en phase aiguë de dépression est RR : 1,30 ; IC 95 % [0,82 ; 2,06] ; p=0,27. Cet effet spécifique de la rTMS n'est pas statistiquement différent de l'effet non spécifique d'une procédure factice (cf. Annexe 10D). Le niveau de certitude de cet effet relatif est faible en raison de la fragilité de l'estimation centrale et de son imprécision liée au peu de rémissions cliniques observées (n=167 au total ; trois études sans aucune rémission).

L'effet poolé de la rTMS sur l'augmentation des chances de réponse clinique en phase aiguë de dépression est de RR : 1,45 ; IC 95 % [1,05 ; 2,01] ; p=0,03 (cf. Annexe 10E). A titre exploratoire, cette analyse montre un effet statistiquement significatif sur ce critère basé sur un seuil arbitraire (notamment dans la situation d'une dépression résistante) et où près de deux tiers des études retenues étaient elle-même statistiquement non significatives (Annexe 10E). Sur la base d'un taux de réponse plausible dans le bras contrôle et en contexte de dépression résistante, la rTMS pourrait entraîner une réponse chez 23 à 68 patients de plus par rapport à une procédure factice sur 1 000 traités sur la base d'un risque relatif de + 45 % (soit un nombre de sujet nécessaire à traiter (NNT) de 15 à 44 selon le niveau de résistance du patient). Au regard des contraintes organisationnelles supplémentaires par rapport aux alternatives existantes (optimisation pharmacologique), ce NNT important doit être mis en perspective avec celui d'un antidépresseur isolé en 1<sup>ère</sup> ligne (NNT : 8 à 10<sup>36</sup>). De plus, l'objectif recherché en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement est d'atteindre la rémission clinique avec le nouveau traitement d'appoint instauré, bien au-delà de la constatation d'une nouvelle réponse obtenue.

### **Scénario 1 « résistance clairement établie » : environ 5 % de réponses attendues spontanée en phase aiguë de dépression sous procédure factice :**

- ➔ **Δ : + 2.3 % de réponses en absolue**
- ➔ **23 patients en réponse de plus sur 1 000 patients traités ; IC 95 % : 3 à 51 de plus.**
- ➔ **NNT : 44 patients par rapport à une procédure factice.**

### **Scénario 2 « résistance moins documentée » : environ 15 % de réponses attendues spontanée en phase aiguë de dépression sous procédure factice :**

- ➔ **Δ : 6.8 % de réponses en absolue**
- ➔ **68 patients en réponse de plus sur 1 000 patients traités ; IC95 % : 8 à 152 de plus.**
- ➔ **NNT : 15 patients par rapport à une procédure factice.**

En combinant les études évaluant la rTMS en condition d'utilisation habituelle et dans les conditions expérimentales d'une monothérapie stricte, un effet spécifique de la rTMS en phase aiguë de

<sup>34</sup> Prenant le SD<sub>HRDS17</sub> médian = 5.1 des études de la méta-analyse

<sup>35</sup> Prenant le SD<sub>HRDS17</sub> maximal observé = 6.5 des études de la méta-analyse

<sup>36</sup> McCormack J. Effectiveness of antidepressants. BMJ 2018;360:k1073

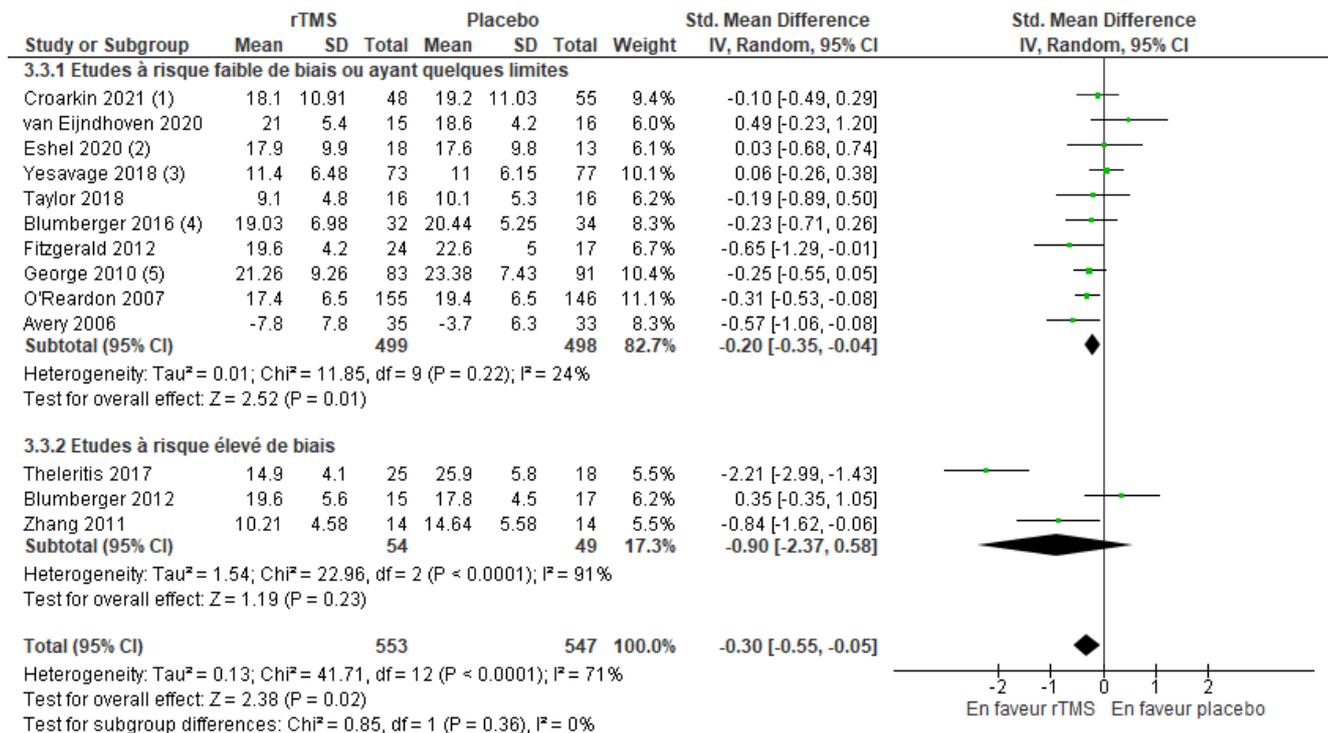
traitement par rapport à une procédure factice est suggéré avec une taille d'effet moins importante et sans traduction clinique significative.

Par rapport à l'analyse principale, l'applicabilité clinique de ces résultats exploratoires reste discutable : utilisation de la rTMS en monothérapie stricte et résistance moindre des patients. De plus, beaucoup d'études retenues présentent des limites méthodologiques et une hétérogénéité substantielle ( $I^2$  : 71%). Les autres analyses exploratoires suggèrent l'absence de bénéfice observée en lien avec la neuronavigation pour localiser le site de stimulation.

## Annexe 12. Analyses exploratoires diverses

### Annexe 12A : Exploration du risque de biais des études sur l'effet de la rTMS (analyse de sensibilité)

L'effet de la rTMS se limitant aux études présentant un risque faible de biais ou seulement certaines limites montre une réduction standardisée du score de dépression statistiquement significative mais d'amplitude très faible (-0.20 SD ;  $\approx$  -1 point clinique sur HDRS<sub>17</sub> ;  $p=0.01$ ). A l'opposé de cela, les trois études à risque élevé de biais ci-dessous surestiment considérablement l'effet observé de la rTMS (-0.9 SD) soit une efficacité de -4.6 points sur l'échelle clinique HDRS<sub>17</sub>.



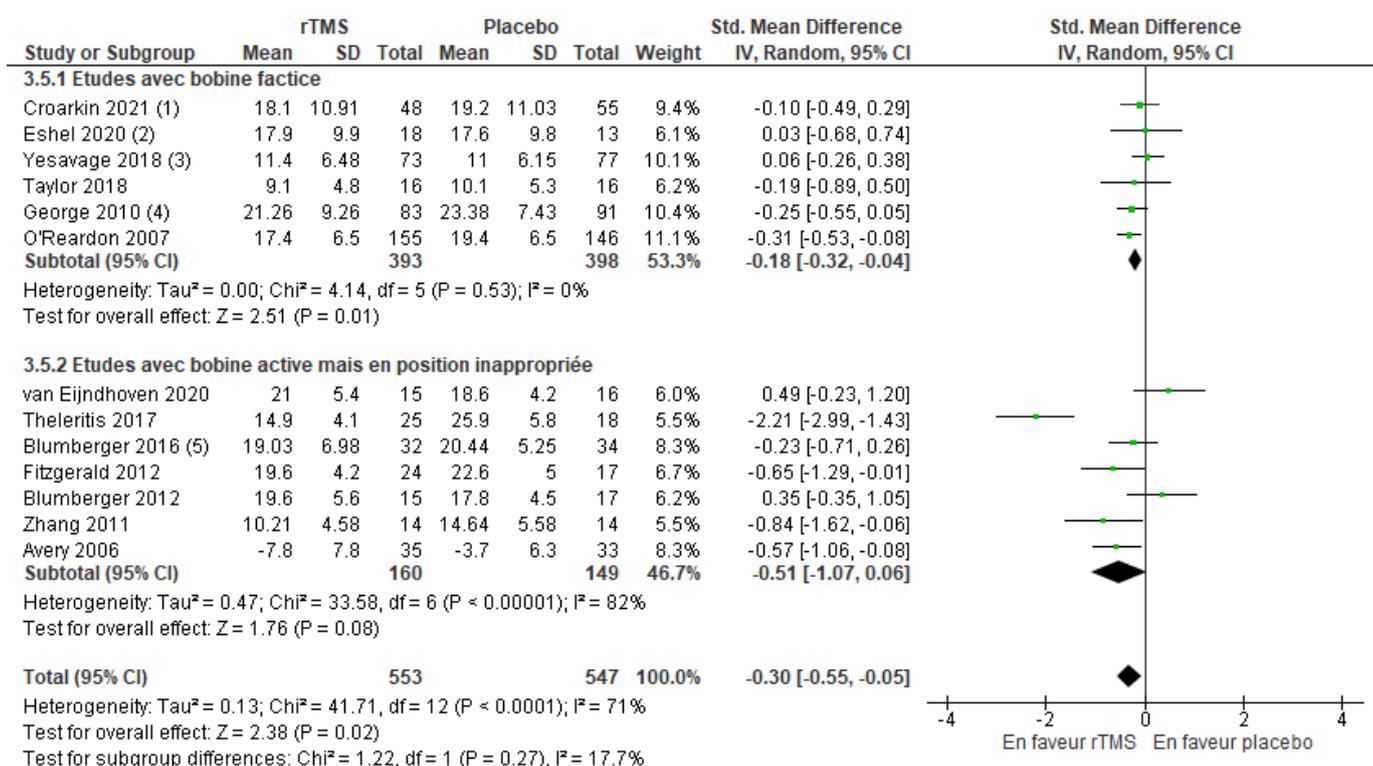
#### Footnotes

- (1) HDRS 24 ; population mixée : adolescents (60%) ; jeunes adultes (40%)
- (2) Données (HDRS 24) obtenues sur clinicaltrials.gov (NCT01829165)
- (3) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs
- (4) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs
- (5) HDRS 24

### Annexe 12A : Analyse de sensibilité en analyse secondaire combinée explorant la robustesse de l'effet de la rTMS dans les études se limitant à un risque faible de biais ou présentant quelques limites.

Pour illustrer, cette analyse de sensibilité au risque de biais, l'étude de Theleritis *et al.* - dont le poids statistique (5,5 %) étant donné son faible effectif est pourtant limité dans la méta-analyse ci-dessus - rapporte une taille d'effet standardisée supérieure d'un facteur 7 à l'estimation globale de la méta-analyse (19). La figure ci-dessous permet de visualiser la singularité de cette étude par rapport à l'ensemble des études de l'analyse exploratoire combinée.





#### Footnotes

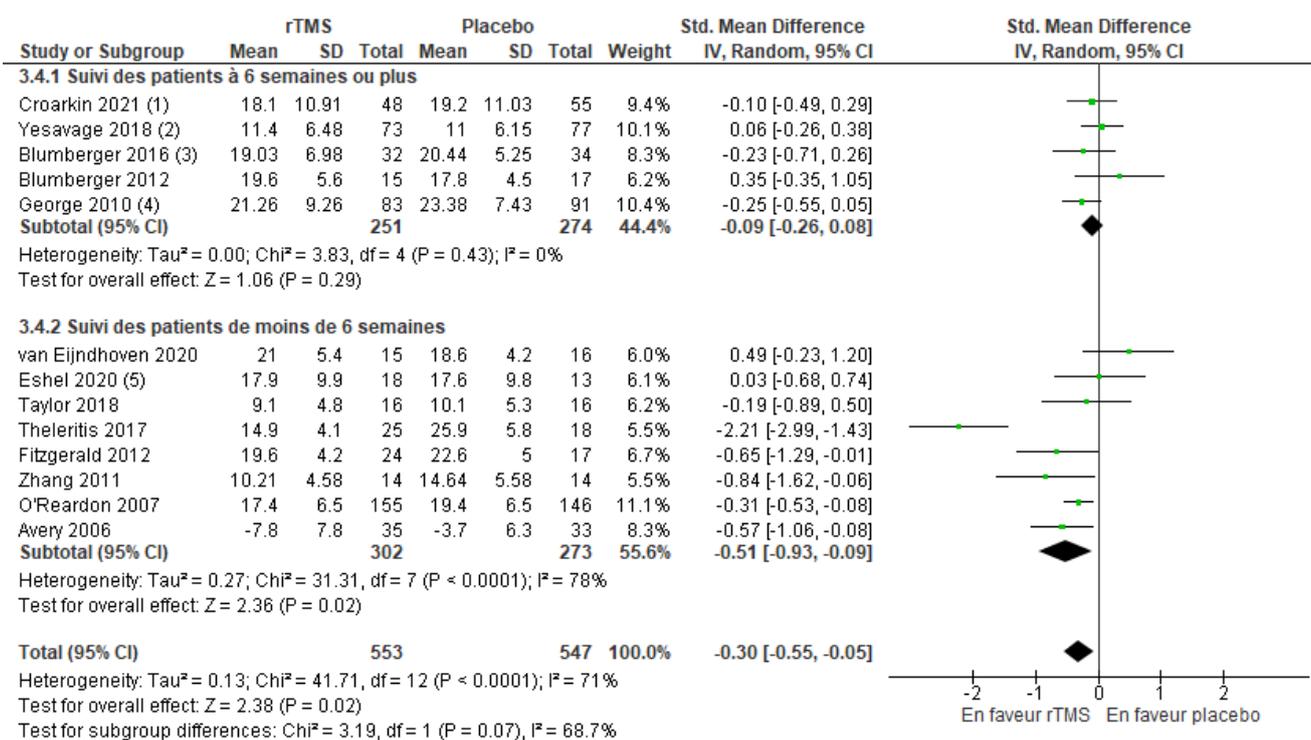
- (1) HDRS 24 ; population mixée : adolescents (60%) ; jeunes adultes (40%)  
(2) Données (HDRS24) obtenues sur clinicaltrials.gov (NCT01829165)  
(3) Données non publiées mais transmises par les auteurs  
(4) HDRS 24  
(5) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs

### Annexe 12B : Efficacité de la rTMS en fonction de la nature de la procédure factice (analyse de sensibilité)

### Annexe 12C : Efficacité de la rTMS en fonction de la durée de cure et de fin de suivi clinique (analyse de sous-groupes)

La majorité des études de cette analyse exploratoire présente un suivi des patients de moins de six semaines (8 sur 13 études ; 52 % de l'effectif global ; cf. figure ci-dessous). Au vu des résultats de cette analyse de sous-groupes univariée (test d'interaction  $p=0,07$  ;  $I^2 = 69\%$ ), il semble qu'une tendance forte suggère un effet dissocié de la rTMS en fonction de la durée de la cure et du délai de suivi des patients en fin de cure. Cet effet est néanmoins paradoxal ; car une augmentation de l'amplitude d'effet est observée en cas de durée plus courte de la cure (courte durée : -0,51 SD vs longue durée : -0,09 SD ;  $p=0,07$ ). Cet effet inattendu pourrait être lié à un facteur de confusion qui est que les études monocentriques avaient un suivi clinique plus court<sup>37</sup> que les études multicentriques à la méthodologie plus robuste.

<sup>37</sup> Small study effect ». Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2nd edition. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.



**Footnotes**

- (1) HDRS 24 ; population mixée : adolescents (60%) ; jeunes adultes (40%)
- (2) Données non publiées (HDRS<sub>17</sub>) mais secondairement transmises par les auteurs
- (3) Données non publiées mais secondairement transmises par les auteurs
- (4) HDRS24
- (5) Données (HDRS 24) obtenues sur clinicaltrials.gov (NCT01829165)

**Annexe 12C: Efficacité de la rTMS en fonction de la durée du suivi des patients en fin de cure (analyse de sous-groupes)**

## Annexe 13. Synthèse de la consultation à distance des parties prenantes



Développer la qualité dans le champ  
sanitaire, social et médico-social

### RELECTURE & CONTEXTUALISATION PAR LES PARTIES PRENANTES

« *Stimulation magnétique transcrânienne  
dans le traitement de la  
dépression pharmacorésistante de l'adulte* »

#### Conseil National Professionnel/Association de patients et d'usagers

Juillet 2021

Nous vous remercions d'avoir accepté de relire cette version provisoire du rapport d'évaluation et de répondre à ce questionnaire.

La version provisoire qui vous est adressée compile à ce stade les résultats issus d'une **revue systématique actualisée avec méta-analyses des données publiées**. Ces données ont par ailleurs été discutées avec **un groupe de travail composé d'experts**<sup>1</sup>.

En complément de ces éléments, la HAS sollicite votre organisation (professionnelle ou associative) afin de mieux contextualiser les éléments factuels et/ou d'expertises obtenus à ce stade et de recueillir votre point de vue sur le contexte organisationnel entourant cet acte et les enjeux propres à sa diffusion au niveau national.

Les réponses que votre organisation (professionnelle ou associative) fournira dans le questionnaire prévu en pièce jointe seront annexées *in extenso* au rapport d'évaluation que la HAS rendra publique à l'issue de son processus de validation. Jusqu'à cette échéance, le questionnaire et le document de travail qui vous ont été transmis demeurent par conséquent **strictement confidentiels**.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez vos réponses par voie électronique avant le **29/07/2021 à 12h00** ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)).

Dans l'attente de votre contribution collective, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

<sup>1</sup> Aucune candidature individuelle de patients n'a été recueillie par la HAS au moment d'organiser cette réunion

## Réponses du Conseil National Professionnel de psychiatrie

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

Le rapport provisoire est clair, les données sont organisées de manière appropriée.

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

L'une des dernières méta-analyses en date sur la rTMS publiée dans Journal of Affective Disorders en mars 2021 (Li H et al. 2021, PMID 33780827) retrouve une efficacité relative versus placebo avec un des RR allant de 2.18 à 3.08 en fonction des protocoles, autrement dit 2 à 3 fois plus efficace que le placebo.

Une méta-analyse de 2017 (Wei Y et al. 2017, PMID 29719344) rappelle que la littérature en langue non anglaise est abondante. Ainsi cette méta-analyse qui intègre d'autres études (29 RCT inclus, 10 en anglais, 19 dans d'autres langues) retrouve un SMD à 0.81 en faveur de la rTMS versus placebo (pour rappel un SMD > 0.8 signifie qu'il existe une importante différence).

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

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

Par ailleurs, si une différence de 3.5 points sur la MADRS entre bras actifs et bras placebo est considérée comme importante (Ont Health Technol Assess Ser. 2016 PMID 27099642), une différence de 1.6 à 1.9 points est, elle, considérée comme cliniquement pertinente (Duru G, Fantino B. 2008 PMID 18377706)

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

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

La rTMS représente un traitement dont l'efficacité est de mieux en mieux documentée, son utilisation est sûre et bien tolérée. Selon les études les plus récentes, même si la taille d'effet du traitement était modérée (versus très élevée pour l'ECT), le praticien se doit de raisonner pour chaque patient en termes de ratio bénéfice/risque. Ce ratio est favorable pour la rTMS chez des patients présentant un niveau modéré de résistance (échec de 1 à 3 traitements ou une durée de dépression inférieure à 2 ans). Il faut également tenir compte du facteur de l'observance thérapeutique dans le raisonnement (> 90% d'observance des séances de rTMS versus 40% à 50% pour les traitements psychotropes). Le NNT pour le rTMS se situe autour de 1/9 ce qui n'est pas si éloigné du NNT pour les psychotropes. Il est d'ailleurs à noter que de plus en plus de patients sont réticents à prendre des traitements psychotropes et que la rTMS peut être une alternative acceptable permettant d'éviter une aggravation de la maladie en diminuant la durée d'épisode non traité. Un traitement efficace est un traitement qui est pris par le patient. De plus, le choix et la préférence du patient envers une thérapeutique plutôt qu'une autre (dans les indications qui le concernent) sont à prendre en considération et garantissent un plus grand succès d'adhésion au traitement.

Certaines études font état de l'utilité de la rTMS, en raison de sa très bonne tolérance :

1. en cas de risque d'interactions médicamenteuses chez des patients présentant un terrain fragile, notamment chez les personnes âgées souvent polymédiquées (Kaster et al. Neuropsychopharmacology 2018)

sur des terrains comorbides et vulnérables chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou ayant des contre-indications aux antidépresseurs. Cette technique innovante ne bouscule pas l'organisation des soins et peut s'inscrire dans le plan de soins habituel. Elle présente deux avantages majeurs :

- Elle peut s'inscrire au sein du parcours de soins du patient déprimé, par exemple en s'associant à une thérapie (cognitive ou comportementale, ou de type psychodynamique) ou bien en proposant la poursuite des traitements antidépresseurs ou au contraire en s'y substituant.
- Elle constitue un outil supplémentaire dans une optique de traitement multimodal (par exemple amélioration des symptômes à la phase aiguë en combinaison avec un traitement permettant un réinvestissement des activités et une psychothérapie de nature à maintenir l'effet thérapeutique).

La reconnaissance de la rTMS comme acte médical à proprement parler, si elle devait être acceptée en France, ne représenterait qu'une première étape que plusieurs pays ont déjà franchie depuis plusieurs années. Enfin les techniques de rTMS ne cessent d'évoluer soit avec des outils comme la neuronavigation ou bien dans les paramètres utilisés (exemple de la technique de Theta-burst intermittente

avec séances courtes et plus nombreuses avec un ciblage individualisé permettant d'espérer des taux de rémission de 90%, Cole EJ et al. 2020 PMID: 32252538), ou bien encore avec des outils permettant au champ électromagnétique d'agir plus en profondeur (exemple de la « deepTMS »). Par ailleurs, les techniques de rTMS ont obtenu des autorisations de la part de la FDA dans des indications hors dépression (troubles obsessionnels compulsifs) et sont en passe de l'obtenir pour certaines dépendances.

La grande majorité des membres estiment que le remboursement par la sécurité sociale est nécessaire, et doit être encadrée (cf questions suivantes).

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

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

Globalement une méconnaissance importante de la technique est constatée, et cette méconnaissance semble corrélée au niveau d'acceptabilité. Une amélioration des connaissances permettrait une augmentation de cette acceptabilité, qui reste aujourd'hui difficile à préciser.

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

Concernant les patients, les difficultés d'accès logistique peuvent être un frein au déploiement de la technique et c'est la raison pour laquelle il semble nécessaire de permettre le développement de plateaux de rTMS dans des zones facilement accessibles vu la nécessité de venir tous les jours. Il ne semble pas adapté de réserver cette technique uniquement en hospitalisation, car une prise en charge en ambulatoire, en ville, en activité publique ou libérale est possible.

Les autres contraintes décrites (impact socio-professionnel, allongement des séances, etc.) sont à mettre en balance avec le retentissement fonctionnel du trouble pour lequel la technique est envisagée. Il semble assez clair qu'un épisode dépressif résistant à 2 lignes de traitement a un impact socio-professionnel important et nécessite un traitement spécialisé, parfois sur une longue durée. Concernant le risque d'entretien ou de cure supplémentaire en cas de rechute, c'est le cas pour toutes les techniques thérapeutiques et il ne nous semble pas que cela soit de nature à diminuer l'acceptabilité de la technique par les patients à partir du moment où la balance bénéfice/risque leur est clairement explicitée. De nombreux patients satisfaits du résultat thérapeutique viennent une fois tous les 15 jours

sur des durées prolongées, aussi facilement que s'ils allaient chez le kinésithérapeute pour des douleurs par exemple. Une autre tendance de la littérature scientifique internationale est la réalisation de cures avec 2 séances/j au lieu de 1/j avec une efficacité et une tolérance comparable (Modirrousta M et al. 2018 PMID 29398915, Schulze L et al. 2018 PMID 29153439) et un possible impact médico-économique important (durée de cure réduite à 3 semaines et transports divisés par deux).

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

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

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

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

Il n'apparaît pas approprié, au vu de la littérature scientifique existant sur le sujet et au vu de la pratique clinique quotidienne des centres de rTMS de limiter les indications à la dépression résistante. La FDA

autorise la rTMS pour les TOC. Les niveaux de preuve pour le syndrome de stress post-traumatique, les addictions sont importants et des indications de remboursement pourraient s'avérer [06] justifiées et nécessaires dans les années à venir

Concernant le risque de mésusage, le CNPP insiste sur la nécessité d'une prescription des rTMS par un psychiatre qui oriente le patient vers un centre ou un cabinet pratiquant cette technique. Si ce psychiatre ne pratique pas lui-même la rTMS, un autre psychiatre formé à la pratique des rTMS doit voir le patient pour confirmer l'indication, et préparer le protocole ad hoc.

L'utilisation de cette technique pour la douleur ou dans le champ neurologique (post-AVC) traduit l'évolution de la science sur cette question avec des RCT de bonne qualité et des méta-analyses de plus en plus nombreuses sur ces sujets (Lefaucheur JP et al. 2020 PMID 31901449, Zhang J et al. 2021 PMID 33706572, He Y et al. 2020 PMID 31361620, O'Brien AT et al. 2018 PMID 29744999, Tung YC et al. 2019 PMID 30864462).

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

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

Une restriction à ce seul protocole, au vu des méthodes d'évaluation utilisées, entraînerait un retard considérable dans la prise en charge de certains patients avec de facto une réelle perte de chance.

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

Il convient de mettre l'accent sur la formation et les recommandations d'experts permettant d'envisager des accréditations .

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

***nécessite-t-elle un environnement organisationnel particulier ? (Centres référents, équipe multidisciplinaire...)***

Il apparaît clair qu'en cas d'augmentation de la demande de soin, les capacités actuelles ne permettront pas de répondre à la demande. Le développement de pratiques ambulatoires semble nécessaire. Concernant l'installation / coût des équipements, il est possible de se référer à ce qui se fait dans les autres spécialités médicales (où la moindre machine coûte le prix d'une rTMS). Rappelons que la dépression est l'affection médicale constituant une des toutes premières causes de handicap en France et dans le monde. En pratique, des centres ou des pratiques spécialisés pourraient voir le jour sur un modèle qui reste à définir comprenant au minimum un médecin formé à la pratique, et un(e) infirmier(e) également formé(e). Les nouvelles organisations sanitaires territoriales peuvent aussi proposer des possibilités de recours sur le mode de la proximité territoriale.

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

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

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

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

Concernant la formation spécifique : plusieurs modalités de formation peuvent se combiner. Pour les internes, le passage dans un centre pratiquant la rTMS lors d'un stage d'internat de 6 mois semble compatible avec une formation de qualité, sous réserve qu'ils pratiquent suffisamment la technique durant les 6 mois et que le service offre une formation théorique sur le sujet. Pour les praticiens déjà thésés, cette thématique trouve totalement sa place dans des programmes agréés de développement professionnel continu (DPC). Certaines associations proposent déjà une formation théorique solide, à laquelle il serait néanmoins important d'adjoindre une formation pratique (avec un nombre d'heure minimal) dans un centre public ou privé pratiquant de manière régulière la rTMS.

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

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

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

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

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

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

De facto, nous constatons que de nombreux patients se sentant en situation d'impasse ou d'échec reviennent au soin à l'occasion d'une demande de traitement par rTMS. En effet, les patients s'informent de plus en plus, et sont souvent à l'origine de la demande (connaissance des pratiques internationales, expérience d'échec ou d'effets indésirables des médicaments, recherche d'un traitement ambulatoire non-invasif). Il est important toutefois que le traitement par rTMS s'inscrive dans un parcours de soin cohérent au-delà de la seule réalisation de la cure.

L'offre actuelle de soins en rTMS apparaît aujourd'hui nettement insuffisante pour couvrir la demande sur le territoire national. D'autre part elle est concentrée dans les CHU et les cliniques privées.

Il est bien entendu que le développement de la rTMS, ne résume pas les enjeux actuels de la psychiatrie. Plusieurs membres du CNPP souhaitent le rappeler en soulignant les difficultés d'accès aux soins, les problématiques spécifiques de la pédopsychiatrie, de la psychiatrie de la personne âgée, la démographie médicale etc. et surtout l'attractivité de la discipline tant dans le service public que dans l'exercice libéral.

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Auriez-vous des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui vous a été adressé ?

Réponse : Le rapport est clair, argumenté avec des références scientifiques disponibles actuellement. Il peut paraître parfois complexe sur certains aspects par manque de connaissances approfondies initiales. La contribution paramédicale associée aux modalités d'interventions spécifiques sont peu développées (contribution à l'évaluation, la mise en œuvre opérationnelle dont la surveillance et l'orientation si nécessaire). Ce point mériterait d'être complété pour mieux cerner les attendus recommandés en matière de formation complémentaire (référentiels activités/compétences/enseignement).

**Q2** Existe-t-il des publications pertinentes et qui satisfont les critères de sélection préalablement établis dans le rapport ?

Réponse : chaque recommandation renvoie à des études citées de manière exhaustive dans la bibliographie. Pas identifié d'autres publications pertinentes à rajouter dans l'analyse complémentaire engagée.

Les avis complémentaires des membres du groupe de travail basés sur des retours d'expériences avérés pointent l'intérêt de critères cliniques pertinents à intégrer (page 50 par exemple).

Estimation du degré de priorité de l'acte, de son acceptabilité par les acteurs concernés et du niveau d'adhésion attendu aux préconisations de la HAS

Au regard des alternatives thérapeutiques déjà disponibles<sup>2</sup> et des caractéristiques de la population ciblée (taille<sup>3</sup> & conséquences de la pathologie), votre organisation peut-elle définir et argumenter le degré de priorité qu'elle accorde à la prise en charge financière de la rTMS en France dans la dépression résistante ?

Merci de renseigner l'impact organisationnel positif attendu sur la vie du patient (hors données cliniques) et sur le système de soins apporté spécifiquement par ce traitement par rapport aux alternatives disponibles.

Q3

Réponse : Toute alternative ayant des résultats cliniques positifs est à intégrer dans l'éventail des stratégies thérapeutiques à disposition des cliniciens compétents dans l'indication de ladite alternative. Dans notre pratique, la rTMS n'est pas une stratégie thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne. Elle est surtout utilisée pour la prise en charge des épisodes dépressifs pharmaco résistants., sans caractéristique psychotique et sans idée suicidaire nécessitant une prise en charge hospitalière. Il s'agit surtout d'une prise en charge qui pourrait avoir lieu en ambulatoire (consultations, hôpital de jour) afin de réduire le coût de la prise en charge de l'épisode dépressif (réduire le risque de rechute et donc le nombre d'hospitalisation) et d'améliorer la qualité de vie du patient. L'offre de soins doit être de proximité afin de limiter les dépenses liées au transport. L'utilisation de la rTMS peut réduire le recours au traitement par ECTS dans le cadre des dépressions résistantes qui nécessitent l'utilisation d'une salle de réveil, d'un temps d'anesthésie pour le personnel médical et paramédical.

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

Q4

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

<sup>2</sup> Pharmaco et psychothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne et plus, sismothérapie si ultra-résistance

<sup>3</sup> 450 000 à 900 000 patients théoriquement éligibles annuellement (estimation HAS)

Réponse : La rTMS fait partie des pratiques actuelles dans la prise en charge des dépressions pharmaco résistante pour des professionnels bien informés par rapport à la technique. Son indication doit être posée par un psychiatre.

Des nouveaux protocoles plus récents que 2008 existent permettant une amélioration plus rapide. L'absence des effets secondaires cognitifs et la non nécessité d'une surveillance au décours de la séance sont compatibles avec une reprise professionnelle surtout dans le traitement de consolidation et d'entretien.

Le coût de ce traitement en ambulatoire est à peu près de 150 euros ce qui est inférieur au coût d'une hospitalisation.

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

Q5

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

Réponse : Le risque de mésusage potentiel est à prendre en compte. Pour autant, les recommandations HAS à venir pourraient objectiver les préconisations à intégrer dans la réflexion bénéfice-risque à prendre en compte dans le protocole thérapeutique défini en attendant d'autres travaux de recherche sur l'utilisation de cette alternative comparée à d'autres. L'hétérogénéité des retours d'expériences et résultats présentés dans le rapport confirment l'intérêt des guidelines à formaliser.

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

Q6

Cette pratique complexe nécessite-t-elle un environnement organisationnel particulier ? (centres référents, équipe multidisciplinaire...)

Réponse : L'intérêt de mutualiser l'utilisation des équipements pour d'autres indications identifiées par les spécialistes (ex douleurs neuropathiques résistantes, récupération post AVC, prévention des rechutes, ...) est à souligner. Ces modalités de mise en œuvre nécessitent un environnement organisationnel permettant d'avoir un recours à une expertise pluriprofessionnelle avérée pour tout clinicien qui souhaiterait recourir à cette indication pour l'un de ses patients pour lequel il est devant une impasse thérapeutique.

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

Q7

Réponse : L'indication et l'évaluation préalable à la mise en place d'un traitement par la rTMS doivent être faites par un psychiatre. Quel que soit le niveau d'intervention, il convient que le professionnel soit compétent en évaluation clinique des symptômes psychiatriques et en accompagnement de patients les présentant. L'acte rTMS peut être réalisé par un médecin ou une IDE. A noter qu'il existe des formations ciblées dont les contenus méritent d'être explorés. Pour exemples, celles de niveau diplôme universitaire type le DU interuniversité Bordeaux/Lyon/Nantes ou celle proposée par la section STEP de l'AFPBN depuis plus de 10 ans en 3 modules de formations spécifiques, théorique et pratique pour les psychiatres et le personnel paramédical (régulièrement complétée par des journées scientifiques). Intérêt de définir des contenus type pour cette pratique tant dans ses indications que sa mise en œuvre médicale et paramédicale.

Parmi les évolutions à envisager, cette pratique pourrait s'inscrire dans un protocole de coopération ainsi que d'y associer d'autres expertises infirmières, notamment dans le champ de la pratique avancée en santé mentale (intérêt du travail synergique interprofessionnel avec les psychiatres dans le contexte actuel contraint de ressources disponibles).

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

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

Q<sub>8</sub>

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

Réponse : Il est difficile d'objectiver cette perte d'équité et de renoncement aux soins. Pour autant, comme pour d'autres modalités de prise en charge, l'aspect financier et l'accessibilité à l'offre sont deux freins connus, notamment chez les populations les plus vulnérables. Le contexte de dépression sévère rajoutant une difficulté dans l'élan vital, devant l'impasse thérapeutique constatée des autres alternatives et au regard de ce que les cliniciens experts qui l'utilisent décrivent, l'absence de prise en charge financière est une perte d'équité.

Q<sub>9</sub>

Votre organisation a-t-elle d'autres commentaires à formuler sur le sujet ?

Réponse : Ce rapport s'inscrit bien dans une volonté d'améliorer l'organisation de l'offre de soins équitable pour tous quel que soit le territoire et recherchant l'objectivation de résultats probants. Les données cliniques rapportées sont à prendre en considération car reflétant une réalité objective d'utilisation de cette stratégie thérapeutique ciblée.

Il pourrait être bienvenu de spécifier les modalités opérationnelles de réalisation des séances, notamment dans la partie descriptive Q11 Problématiques organisationnelles p 54/55 CR synthétique de la position du groupe de travail (le qui fait quoi à quel moment notamment pour le paramédical impliqué).

PRO

## Réponses du Conseil National Professionnel des Infirmières en pratique avancée

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

Q<sub>1</sub>

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

Réponse : Le rapport est clair, compréhensible et argumenté scientifiquement

Q<sub>2</sub>

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

Réponse : pas à ma connaissance

### Estimation du degré de priorité de l'acte, de son acceptabilité par les acteurs concernés et du niveau d'adhésion attendu aux préconisations de la HAS

Q<sub>3</sub>

Au regard des alternatives thérapeutiques déjà disponibles<sup>2</sup> et des caractéristiques de la population ciblée (taille<sup>3</sup> & conséquences de la pathologie), votre organisation peut-elle définir et argumenter le degré de priorité qu'elle accorde à la prise en charge financière de la rTMS en France dans la dépression résistante ?

Merci de renseigner l'impact organisationnel positif attendu sur la vie du patient (hors données cliniques) et sur le système de soins apporté spécifiquement par ce traitement par rapport aux alternatives disponibles.

Réponse : la rTMS n'est pas une réponse thérapeutique de première ligne, elle n'est utilisée et n'a semble-t-il qu'une efficacité réelle (clinique) que pour les dépressions résistantes associée à une autre thérapeutique, elle est en ce sens peu prioritaire.

Pour autant, sa fréquence d'utilisation et son développement semble réel. L'intérêt des professionnels spécialisés dans les troubles de l'humeur pour cette technique est non négligeable et l'acceptation, par les usagers, plutôt bonne au vu du peu d'effet secondaire et du caractère non invasif notamment. De plus, le manque de donnée probante apparaît clairement dans le rapport, il semblerait donc important de favoriser la recherche sur cette thérapeutique par une prise en charge financière complète ou partielle.

L'impact organisationnel positif attendu pour est celui d'un traitement limité dans le temps et en nombre de séance (15-20 hors séances d'entretien), il est de plus réalisable dans le cadre d'un hôpital de jour.

Q<sub>4</sub>

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

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

<sup>2</sup> Pharmaco et psychothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne et plus, sismothérapie si ultra-résistance

<sup>3</sup> 450 000 à 900 000 patients théoriquement éligibles annuellement (estimation HAS)

traitement initial par des séances rTMS de sevrage et d'entretien, réintroduction d'une cure supplémentaire en cas de rechute...).

Réponse :

Pour les psychiatres français, la prescription de rTMS est facteurs des recommandations de bonnes pratiques, du niveau de preuve scientifique et d'accessibilité de la technique pour le patient, c'est éléments semblent encore limité aujourd'hui. Le niveau de connaissance, donc possiblement d'intérêt semble par contre assez bon du fait de présentation de cette technique en formation initiale des internes de psychiatrie.

Le niveau d'acceptabilité apparaît également limité pour les patients du fait des problématiques d'accès (lieu et temporalité). Il peut être contrebalancé par une balance bénéfice/risque assez favorable et favorisé par une meilleure prise en charge financière et sans doute par ricochet un meilleur déploiement territorial.

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

Q5

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

Réponse :

Le risque de mésusage apparaît élevé car déjà existant sur les différents points sus-cité. Il peut-être limité d'une part par des recommandations claires et explicitées, c'est à dire argumentées par des données probantes qui sont malheureusement encore insuffisantes.

Capacité à faire et environnement requis, formation et garantie d'équité pour les patients

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

Q<sub>6</sub>

Cette pratique complexe nécessite-t-elle un environnement organisationnel particulier ? (centres référents, équipe multidisciplinaire...)

Réponse :

Oui tout à fait d'un point de vue des capacités techniques qui peuvent-être mutualisées avec d'autres spécialités pour d'autres indications (douleurs neuropathiques résistantes, récupération post AVC de la fonction motrice des membres supérieurs et inférieurs...)

La pénurie de psychiatre en France actuellement est par contre problématique et peut limiter le déploiement

PROVI

NT

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

Réponse :

Q<sub>7</sub>

Le suivi des séances et l'évaluation clinique non-initiale pourraient être assurées par des infirmiers en pratique avancée en psychiatrie et santé mentale formés à la rTMS (cela nécessiterait une évolution assez simple de leur décret de compétence)

La réalisation des séances doit être assurée par un infirmier spécialement formé car elle nécessite un certain niveau de compétence dans l'accompagnement des personnes en soin et dans l'évaluation clinique des symptômes psychiatriques

PROVI

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

Q<sub>8</sub>

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

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

Réponse :

L'orientation vers cette technique thérapeutique est aujourd'hui limitée à la fois par les difficultés d'accès (centre expert à plus d'une heure de route pour plusieurs bassins de population ex : Vendée => Nantes), il en va de même pour la prise en charge financière, cela est donc une réelle perte d'équité.

Votre organisation a-t-elle d'autres commentaires à formuler sur le sujet ?

Q9

Réponse :

Non

## Réponses de l'Association France Dépression

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Auriez-vous des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui vous a été adressé?

Réponse : Le rapport provisoire est très clair, très bien documenté et très précis.

**Q2** Existe-t-il des publications pertinentes et qui satisfont les critères de sélection préalablement établis dans le rapport ?

Réponse : Il me semble que peu d'études prouvent à ce jour l'efficacité de la rTMS sur les symptômes de la dépression et de nombreuses recherches sur les réseaux neuronaux en jeu sont en cours.

Au regard des alternatives thérapeutiques déjà disponibles <sup>2</sup> et des caractéristiques de la population ciblée (taille <sup>3</sup> & conséquences de la pathologie), votre organisation peut-elle définir et argumenter le degré de priorité qu'elle accorde à la prise en charge financière de la rTMS en France dans la dépression résistante ?

**Q3** Merci de renseigner l'impact organisationnel positif attendu sur la vie du patient (hors données cliniques) et sur le système de soins apporté spécifiquement par ce traitement par rapport aux alternatives disponibles.

Réponse : Nous recevons en moyenne 1500 appels/mois, la priorité des appelants est, en ce moment, de trouver un psychiatre (plus aucune place en CMP semble-t-il !) et de bénéficier d'un suivi avec un psychologue. Nous avons beaucoup d'appelants qui semblent résistants à leur traitement, mais comment prennent-ils ce traitement ? Quel est leur suivi ? Il me semblerait plus urgent de rendre plus accessible les psychothérapies, le développement de programme d'ETP, .....

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

- Q4**
- Des psychiatres français dans leur ensemble « prescripteurs potentiels mais non spécialistes de rTMS » en raison de la faiblesse du consensus intra-spécialité apparent sur cette pratique (cf. Enquête française Bourla 2020 ; guidelines RANZCP 2020) ;
  - des patients soumis à une cure quotidienne de plusieurs semaines ou des séances d'entretien sur plusieurs mois en relation avec certaines contraintes organisationnelles préalablement identifiées par la HAS (transport quotidien en ambulatoire, impact socio-professionnel, prolongement du traitement initial par des séances rTMS de sevrage et d'entretien, réintroduction d'une cure supplémentaire en cas de rechute...).

<sup>2</sup> Pharmacothérapie et psychothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne et plus, sismothérapie si ultra-résistance

<sup>3</sup> 450 000 à 900 000 patients théoriquement éligibles annuellement (estimation HAS)

Réponse : Je pense que ce type de traitement devrait être réalisé par des psychiatres formés et peut-être initié lors d'une hospitalisation. Les séances d'entretien ne semblent pas avoir donné la preuve de leur efficacité à la lecture de ce rapport.

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

Q5

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

Réponse : Le recours à des séances d'entretien au-delà de la phase aiguë malgré l'absence de validation à ce stade de ce type de programme sur plusieurs mois en prévention de la rechute.

Capacité à faire et environnement requis, formation et garantie d'équité pour les patients

Q6

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

Cette pratique complexe nécessite-t-elle un environnement organisationnel particulier ? (centres référents, équipe multidisciplinaire...)

Réponse : Quand nous entendons la complexité pour nos appelants à trouver un psychiatre, un psychologue, un CMP, une hospitalisation..., je me demande comment il sera possible de trouver des ressources tant sur le plan organisationnelles et humaines pour mettre en place cette nouvelle prise en charge .

Q7

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

Réponse : Je pense que les psychiatres devront être formés à cette nouvelle prise en charge ainsi que l'équipe soignante.

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

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

Q8

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

Réponse : Il est certain, que l'absence de prise en charge financière (tout comme celle d'une psychothérapie, d'ailleurs) n'est pas équitable et entraîne donc un renoncement aux soins pour de nombreux malades (d'ailleurs beaucoup d'appelants nous relatent les dépassements d'honoraires de certains praticiens ne leur permettant pas un suivi régulier).

Il est à noter aussi que pour de nombreuses personnes dépressives, se lever, se laver et se préparer est déjà « une épreuve », donc devoir se rendre tous les jours chez son psychiatre ou en centre pour les séances peut être un frein, d'où ma proposition d'initier cette prise en charge lors d'une hospitalisation.

Q9

Votre organisation a-t-elle d'autres commentaires à formuler sur le sujet ?

Réponse : Les principales activités de France Dépression sont l'écoute tous les jours de 9h à 12h et de 14h à 18h en semaine et 14h à 20h les samedis et 16h à 20h les dimanches ainsi que l'animation d'ateliers comme « gestion des émotions », « groupe de parole », etc. Nous sommes alors tous les jours en contact avec des personnes souffrent de dépression plus ou moins grave, nous avons observé depuis quelques mois une augmentation importante de nos appels, beaucoup de désarroi de la part des appelants ne sachant souvent plus vers qui se tourner.... donc bien loin de la rTMS

## Réponses de l'Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

Q<sub>1</sub>

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

Réponse :

**dossier riche d'enseignements et de données sur un sujet hautement complexe**

Q<sub>2</sub>

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

Réponse :

**Pas d'avis**

### Estimation du degré de priorité de l'acte, de son acceptabilité par les acteurs concernés et du niveau d'adhésion attendu aux préconisations de la HAS

Q<sub>3</sub>

Au regard des alternatives thérapeutiques déjà disponibles<sup>38</sup> et des caractéristiques de la population ciblée (taille<sup>39</sup> & conséquences de la pathologie), votre organisation peut-elle définir et argumenter le degré de priorité qu'elle accorde à la prise en charge financière de la rTMS en France dans la dépression résistante ?

Merci de renseigner l'impact organisationnel positif attendu sur la vie du patient (hors données cliniques) et sur le système de soins apporté spécifiquement par ce traitement par rapport aux alternatives disponibles.

Réponse :

**Les dépressions résistantes restent des pathologies très impactantes pour la personne et son entourage. Les rTMS font partie aujourd'hui des alternatives thérapeutiques. Pour mieux comprendre leurs actions, il est nécessaire qu'elles puissent être prises en charge financièrement.**

<sup>38</sup> Pharmaco et psychothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne et plus, sismothérapie si ultra-résistance

<sup>39</sup> 450 000 à 900 000 patients théoriquement éligibles annuellement (estimation HAS)

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

Q4

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

Réponse :

**Nous ne sommes pas en mesure de répondre pour les psychiatres. Pour les patients cette thérapeutique est très exigeante. La personne aura besoin d'être soutenue pour rester compliant au traitement.**

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

Q5

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

Réponse :

**Cette question très technique demande une réponse de spécialiste ce que nous ne sommes pas. L'extension de la rTMS à d'autres indications devra faire l'objet de travaux d'évaluation.**

**Capacité à faire et environnement requis, formation et garantie d'équité pour les patients**

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

Q<sub>6</sub>

Cette pratique complexe nécessite-t-elle un environnement organisationnel particulier ? (centres référents, équipe multidisciplinaire...)

Réponse :

**Oui cette pratique complexe nécessite un environnement organisationnel particulier Son accès n'est pas aujourd'hui possible sur tout le territoire**

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

Q<sub>7</sub>

Réponse :

**Nous n'avons pas cette compétence**

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

Q<sub>8</sub>

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

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

Réponse :

**Oui il existe une perte d'équité si pas de prise en charge financière qui vient se rajouter à la difficulté d'accès en fonction du lieu de résidence de la personne**

Votre organisation a-t-elle d'autres commentaires à formuler sur le sujet ?

Q<sub>9</sub>

Réponse :

**Non**

## Annexe 14. Références bibliographiques

1. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, *et al.* Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44(3):151-63.  
<http://dx.doi.org/10.1503/jpn.180056>
2. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CH, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;364:l1079.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1079>
3. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes. A systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(2):143-52.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
4. Teng S, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, He B, *et al.* High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2017;41(1):75-84.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.002>
5. Wei Y, Zhu J, Pan S, Su H, Li H, Wang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017;29(6):328-42.  
<http://dx.doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217106>
6. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* 2014;14:342.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-014-0342-4>
7. Ontario Health. Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2021;21(4).
8. Li H, Cui L, Li J, Liu Y, Chen Y. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2021;287:115-24.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>
9. Modak A, Fitzgerald PB. Personalising transcranial magnetic stimulation for depression using neuroimaging: a systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2021;22(9):647-69.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2021.1907710>
10. European Network for Health Technology Assessment. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. Project ID: OTCA05. Version 4. Diemen: EUnetHTA; 2017.  
[https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05\\_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf)
11. Kedzior KK, Schuchinsky M, Gerkensteiner I, Loo C. Challenges in comparing the acute cognitive outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) vs. electroconvulsive therapy (ECT) in major depression: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2017;91:14-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.002>
12. Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, Fan SH, Xie P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res* 2017;320:30-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.028>
13. Leggett LE, Soril LJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. 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* 2015;17(6):15r01807.  
<http://dx.doi.org/10.4088/PCC.15r01807>
14. Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12(1):119-28.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.001>
15. Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, Cochran M, Stultz DJ, *et al.* Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS. *J Affect Disord* 2022;296:79-88.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.040>
16. van Eijndhoven PF, Bartholomeus J, Möbius M, de Bruijn A, Ferrari GR, Mulders P, *et al.* A randomized controlled trial of a standard 4-week protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe treatment resistant depression. *J Affect Disord* 2020;274:444-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.055>
17. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, *et al.* Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant major depression in US Veterans. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75(9):884-93.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1483>
18. Taylor SF, Ho SS, Abagis T, Angstadt M, Maixner DF, Welsh RC, *et al.* Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *J Affect Disord* 2018;232:143-51.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.019>
19. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, *et al.* Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression. *A*

randomized sham-controlled trial. *J ECT* 2017;33(3):190-7.

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

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

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

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

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

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

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

23. Zhang XH, Wang LW, Wang JJ, Liu Q, Fan Y. Adjunctive treatment with transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry* 2011;23(1):17-23.

<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2011.01.005>

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

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

25. Eshel N, Keller CJ, Wu W, Jiang J, Mills-Finnerty C, Huemer J, *et al.* Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive

transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2020;45(6):1018-25.

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

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

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

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

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

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

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

29. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(5).

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

<http://dx.doi.org/10.1177/0706743716660033>

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

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

---

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

---

