

Université de Montréal

Évaluation de l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne accélérée pour la  
dépression réfractaire dans une clinique de troisième ligne au Québec

Par

Camille Massé-Leblanc

Département de Neurosciences

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)  
en Neurosciences

Août 2023

© Camille Massé-Leblanc, 2023

*Ce mémoire intitulé*

**Évaluation de l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne accélérée pour la  
dépression réfractaire dans une clinique de troisième ligne au Québec**

*Présenté par*

**Camille Massé-Leblanc**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Judith Brouillette**

Présidente-rapporteuse

**Jean-Philippe Miron**

Directeur de recherche

**Dang Khoa Nguyen**

Co-directeur de recherche

**Theodore Kolivakis**

Membre du jury

## Résumé

Environ 300 millions de personnes dans le monde souffrent de dépression et environ 30% vont développer une dépression réfractaire. Une dépression est réfractaire quand deux traitements antidépresseurs ou plus échouent à améliorer la condition d'un patient. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est un traitement sécuritaire et efficace de la dépression réfractaire. Son efficacité et sa tolérabilité ont été largement prouvées grâce à des études randomisées, des méta-analyses et des revues de littérature. Toutefois, jusqu'à présent, le traitement de la dépression réfractaire avec la TMS demeure sous-étudié avec des données en pratique clinique réelle. Pour répondre à cette lacune, nous avons conduit une analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients dépressifs réfractaires ayant suivi un traitement de TMS à l'Unité de Neuromodulation Psychiatrique (UNP) du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) entre janvier 2012 et mai 2022. Nous avons examiné l'efficacité et la tolérabilité de la TMS pour ces patients. De façon secondaire, nous avons vérifié si des caractéristiques cliniques des patients avant leur traitement de TMS pouvaient être associées avec l'amélioration de leurs symptômes dépressifs à la suite du traitement de TMS. Nous avons également vérifié si nos résultats étaient semblables à ceux retrouvés dans la littérature scientifique. Cette étude offrirait aux cliniciens une perspective réaliste de l'efficacité et de la tolérabilité de la TMS à une clinique de troisième ligne.

**Mots-clés** : dépression réfractaire, épisode dépressif majeur, maladies affectives, troubles de l'humeur, stimulation magnétique transcrânienne, neuromodulation

## **Abstract**

Around 300 million people worldwide suffer from depression and around 30% will develop treatment-resistant depression (TRD). Depression is treatment-resistant when two or more antidepressant treatments fail to improve a patient's condition. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a safe and effective treatment for TRD. Its efficacy and tolerability have been widely demonstrated through randomized studies, meta-analyses, and literature reviews. However, to date, the treatment of TRD with TMS remains under-studied with evidence in real-world clinical practice. To address this gap, we conducted a retrospective chart review of TRD patients who had undergone TMS therapy at the Psychiatric Neuromodulation Unit (UNP) of the University of Montreal Hospital Center (CHUM) between January 2012 and May 2022. We examined the efficacy and tolerability of TMS for these patients. As a secondary measure, we examined whether baseline clinical characteristics of patients could be associated with the improvement of their depressive symptoms following TMS treatment. We also examined whether our results were similar to those found in the scientific literature. This study would provide clinicians with a realistic perspective on the efficacy and tolerability of TMS at a third-line clinic.

**Keywords:** treatment-resistant depression, major depressive disorder, mood disorders, transcranial magnetic stimulation, neuromodulation

## Table des matières

Résumé .....	3
Abstract .....	4
Table des matières .....	5
Liste des tableaux .....	7
Liste des figures .....	8
Liste des abréviations et des sigles .....	9
Remerciements .....	11
Contribution des coauteurs .....	12
Introduction .....	13
<b>1. Recension des écrits.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 La dépression .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.1 L'épisode dépressif majeur.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.1.1 La prévalence et l'épidémiologie de l'épisode dépressif majeur.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.1.2 La physiopathologie de l'épisode dépressif majeur .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.2 Autres troubles dépressifs unipolaires.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.3 Les troubles bipolaires .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2 Les traitements conventionnels de la dépression .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3 La stimulation magnétique transcrânienne .....</b>	<b>23</b>
<b>1.3.1 Historique de la stimulation magnétique transcrânienne .....</b>	<b>23</b>
<b>1.3.2 Application de la stimulation magnétique transcrânienne.....</b>	<b>24</b>
<b>1.4 La neuroscience de la thérapie par stimulation magnétique transcrânienne.....</b>	<b>29</b>
<b>1.4.1 Les neurotransmetteurs .....</b>	<b>29</b>
<b>1.4.2 Neuroimagerie .....</b>	<b>29</b>
<b>1.4.3 Plasticité synaptique et cérébrale.....</b>	<b>30</b>
<b>1.4.4 Le système nerveux autonome et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....</b>	<b>30</b>
<b>1.5 Revue de la littérature.....</b>	<b>31</b>
<b>1.5.1 Efficacité et tolérabilité de la stimulation magnétique transcrânienne .....</b>	<b>31</b>
<b>1.5.2 Caractéristiques cliniques prédictives de réponse .....</b>	<b>33</b>
<b>1.6 Limites des études recensées et objectifs de la présente dissertation.....</b>	<b>34</b>

<b>2. Article scientifique : Evaluating Real-World Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in a Tertiary Referral Center Based in Quebec, Canada.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1 Introduction .....</b>	<b>38</b>
<b>2.2 Methods .....</b>	<b>39</b>
2.2.1 Study Design.....	39
2.2.2 Participants .....	39
2.2.3 TMS Procedures .....	39
2.2.4 Clinical Assessment.....	42
2.2.5 Statistical Analysis .....	42
<b>2.3 Results.....</b>	<b>43</b>
2.3.1 Clinical Characteristics .....	43
2.3.2 TMS parameters and treatment course.....	46
2.3.3 Treatment Outcomes .....	46
2.3.4 Tolerability.....	48
2.3.5 Variables Associated with the Improvement of Symptoms after TMS .....	49
2.3.6 Comparisons of Study Subsamples .....	52
<b>2.4 Discussion.....</b>	<b>53</b>
<b>2.5 Conclusion.....</b>	<b>56</b>
<b>3. Discussion générale .....</b>	<b>64</b>
3.1 Résumé des objectifs .....	64
3.2 Résultats saillants et interprétation .....	64
3.3 Contribution à la science .....	68
3.4 Limites de l'étude.....	70
3.5 Pistes de recherche futures .....	71
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>74</b>
<b>Annexe A : Échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS) .....</b>	<b>89</b>
<b>Annexe B : Inventaire de Beck pour la dépression-II (BDI-II) .....</b>	<b>92</b>
<b>Annexe C : Échelle Hamilton de l'anxiété (HAM-A).....</b>	<b>96</b>
<b>Annexe D : Inventaire de Beck pour l'anxiété (BAI).....</b>	<b>98</b>

## Liste des tableaux

<b>Table 1.</b> TMS Parameters.....	40
<b>Table 2.</b> Demographic Characteristics of the Sample .....	43
<b>Table 3.</b> Adverse Events .....	49
<b>Table 4.</b> Comparisons between Responders and Non-Responders .....	50

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Bobine magnétique en forme de 8 .....	25
<b>Figure 2.</b> Installation de rTMS à l'UNP .....	26
<b>Figure 3.</b> Installation de dTMS avec des bobines en forme de H à l'UNP .....	27
<b>Figure 4.</b> Values reported in percentages %. Clinical outcomes are response (i.e., $\geq 50\%$ improvement on the MADRS), partial response (i.e., $\geq 25\%$ and $< 50\%$ improvement on the MADRS), no improvement (i.e., $< 25\%$ improvement on the MADRS), remission (i.e., $\leq 10$ score on the MADRS post-treatment) and response without remission (i.e., $\geq 50\%$ improvement on the MADRS and a $>10$ score on the MADRS post-treatment).....	47
<b>Figure 5.</b> Mean depression and mood scales scores, at baseline and post TMS treatment. ** $\Delta$ p-value $> .001$ . .....	48



## Liste des abréviations et des sigles

ACC	<i>Anterior Cingulate Cortex</i> (cortex cingulaire antérieur)
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i> (hormone adrénocorticotrophine)
ATHF	<i>Antidepressant Treatment History Form</i>
ATHF-SF	<i>Antidepressant Treatment History Form – Short Form</i>
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i> (inventaire de Beck pour l'anxiété)
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory II</i> (inventaire de Beck pour la dépression-II)
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> (facteur neurotrophique dérivé du cerveau)
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression-Severity</i>
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CRCHUM	Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CRH	<i>Corticotrophin-Releasing Hormone</i> (hormone libérant la corticotrophine)
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> (protéine C-réactive)
cTBS	<i>continuous Theta Burst Stimulation</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral prefrontal cortex</i> (cortex préfrontal dorsolatéral)
DMN	<i>Default Mode Network</i> (réseau du mode par défaut)
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders fifth edition</i>
dTMS	<i>deep Transcranial Magnetic Stimulation</i> (stimulation magnétique transcrânienne profonde)
ECT	Électro-convulsivothérapie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	acide gamma-aminobutyrique
HAM-A	<i>Hamilton anxiety rating scale</i> (échelle Hamilton de l'anxiété)
HF-rTMS	<i>High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i> (stimulation magnétique transcrânienne répétitive à haute fréquence)
HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
IL-6	Interleukine-6
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
iTBS	<i>Intermittent theta burst stimulation</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i> (intention de traiter)
LF-TMS	<i>Low Frequency Transcranial Magnetic Stimulation</i> (stimulation magnétique transcrânienne à basse fréquence)
LPFC	<i>Lateral prefrontal cortex</i> (cortex préfrontal latéral)
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> (échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression)
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
MEG	Magnétoencéphalographie
MPFC	Medial prefrontal cortex (cortex préfrontal médian)
NaSSA	Antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique
OFC	<i>Orbitofrontal cortex</i> (cortex orbitofrontal)
PHQ-9	<i>9-item Patient Health Questionnaire</i>
piTBS	<i>Prolonged Intermittent Theta Burst Stimulation</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
rTMS	<i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i> (stimulation magnétique transcrânienne répétitive)
TBS	<i>Theta Burst Stimulation</i>
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> (stimulation magnétique Transcrânienne)
SNV	Stimulation (Stimulateur) du Nerf Vague
tDCS	<i>transcranial Direct Current Stimulation</i> (stimulation transcrânienne à courant continu)
TEP	Tomographie par Émission de Positrons
tES	<i>transcranial Electrical Stimulation</i> (stimulation électrique transcrânienne)
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> (facteur de nécrose tumorale alpha)
TRD	<i>Treatment-Resistant Depression</i>
UNP	Unité de Neuromodulation Psychiatrique

## Remerciements

Je voudrais, tout d'abord, remercier mon directeur de recherche, le Dr Jean-Philippe Miron, pour sa supervision continue, ses conseils, ses encouragements et l'opportunité importante qu'il m'a offerte en m'acceptant comme étudiante dans son laboratoire. Merci au Dr Dang Khoa Nguyen, mon co-directeur de maîtrise, pour son aide précieuse et ses encouragements. Merci infiniment à la coordinatrice de recherche du laboratoire du Dr Miron, la Dre Véronique Desbeaumes Jodoin, pour son mentorat dévoué. Merci aux deux membres de mon comité de parrainage, le Dr Élie Bou Assi et le Dr Paul Lespérance, pour leurs conseils et leur rétroaction.

Je tiens à remercier tou(te)s mes collègues de l'UNP du CHUM et du laboratoire du Dr Miron : merci aux infirmières, aux stagiaires, aux étudiant(e)s et aux résident(e)s d'avoir répondu à mes questions, de m'avoir donné leur soutien moral et leurs commentaires sur mes travaux. Je dois remercier particulièrement les infirmières de l'UNP, notamment Georgina Yavo, Sylvie Tieu, Ana Baker et Nathalie Desjardins, pour la collecte de données et les soins donnés aux patient(e)s. J'aimerais également remercier mon camarade étudiant, Nazim Medjahed, de m'avoir donné un coup de main avec la compilation de données.

Finalement, je dois remercier mes proches qui ont célébré avec moi chacune de mes petites et grandes victoires durant mon parcours à la maîtrise et qui ont cru en moi du début jusqu'à la fin. Merci du fond du cœur à mon amoureux, Shan, à mes parents, Sophie et François, à mes frères, Philippe et Cédric, à ma grand-mère, Lise, et à mes grandes amies, Marie-Ève et Luisa.

### **Contribution des coauteurs**

L'article mentionné ci-dessous a été intégré au présent mémoire parce qu'il représente une part importante de mes recherches effectuées pendant ma maîtrise. En effet, j'ai été responsable de compiler les données, de les analyser, de les interpréter et de les rapporter dans cet article. J'ai écrit de façon indépendante le premier brouillon du manuscrit. J'ai rédigé ses autres versions à la suite des révisions des coauteurs. L'article est un travail original que nous avons soumis à *Psychiatry Research*.

Article : *Evaluating Real-World Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in a Tertiary Referral Center Based in Quebec, Canada*

Contribution des coauteurs :

1. Véronique Desbeaumes Jodoin : analyses statistiques et révision du manuscrit
2. Dang Khoa Nguyen : révision du manuscrit et supervision
3. Marie-Pierre Fournier Gosselin : révision du manuscrit
4. Emmanuel Stip : révision du manuscrit
5. Paul Lespérance : conception de l'étude et révision du manuscrit
6. Jean-Philippe Miron : conception de l'étude, révision du manuscrit et supervision

## Introduction

Environ 300 millions de personnes dans le monde souffrent de dépression (Herrman et al., 2019). La dépression est un trouble mental très répandu aujourd'hui qui affecte le fonctionnement social, professionnel et personnel d'un patient<sup>1</sup>, et qui peut même être mortel (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2023). Chaque année, plus de 700 000 individus commettent un suicide (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2023). C'est la quatrième cause de mortalité chez les adolescents et chez les jeunes adultes (15 à 29 ans) (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2023). Il est donc crucial d'avancer la recherche dans le traitement de la dépression.

De tous les nombreux patients atteints de dépression, environ 30% vont développer une dépression réfractaire (Al-Harbi, 2012; Fabbri et al., 2019). La dépression réfractaire affecte les patients pour qui deux médicaments antidépresseurs ou plus ont échoué (Al-Harbi, 2012). D'autres possibilités de traitements pour ces patients sont offertes grâce à des méthodes de neuromodulation.

L'Unité de Neuromodulation Psychiatrique (UNP) est une clinique de neuromodulation de troisième ligne fondée en 2007 au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Québec, Canada). La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une méthode non invasive visant la modulation de l'activité d'une région cérébrale cible par induction d'un champ électrique par l'entremise d'une bobine magnétique (Klomjai et al., 2015).

L'efficacité de la TMS pour le traitement de la dépression réfractaire a été prouvée largement dans de nombreuses études randomisées, méta-analyses et revues de littérature (Miron et al., 2021), mais la TMS demeure sous-étudiée dans des contextes cliniques réels (Bouaziz et al., 2023).

L'objectif général de ce mémoire est de décrire et de synthétiser la banque de données médicales de patients atteints de dépression réfractaire qui ont reçu un traitement de TMS à l'UNP entre janvier 2012 et mai 2022. En premier lieu, une recension des écrits permettra de définir les concepts de dépression et de TMS, d'exposer les limites de la littérature recensée puis de présenter comment le présent mémoire peut répondre à ces limites en énonçant ses objectifs. En deuxième lieu, la méthodologie utilisée pour cette étude ainsi que les résultats

---

<sup>1</sup> L'usage du masculin a été privilégié pour faciliter la lecture de présent mémoire. Je reconnais l'importante proportion de femmes dans la population dépressive. Les sexes homme et femme ont été pris en compte dans mon analyse.

obtenus seront présentés sous forme d'un article scientifique en anglais. En troisième lieu, ces résultats seront interprétés et discutés. En quatrième lieu, le mémoire sera conclu et des pistes de recherches futures seront suggérées.

## **1. Recension des écrits**

Dans cette recension des écrits, la dépression sera d'abord définie ; les différents traitements conventionnels de la dépression seront exposés avant de définir la thérapie par TMS ; ensuite, les fondements du traitement par TMS seront présentés ; enfin, la revue de la littérature examinant la thérapie par TMS pour la dépression réfractaire sera exposée pour établir les lacunes dans les connaissances actuelles et montrer comment le présent mémoire y contribue.

### **1.1 La dépression**

#### **1.1.1 L'épisode dépressif majeur**

L'épisode dépressif majeur est un trouble mental prévalent, invalidant et hétérogène (Kendall et al., 2021). Selon le DSM-5 (cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux publiée en mai 2013), l'épisode dépressif majeur est caractérisé par au moins cinq de ces symptômes : humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir, modification du sommeil (insomnie ou hypersomnie), changement dans le niveau d'activité, modification du poids et de l'appétit, diminution de l'énergie et fatigue, sentiment de dévalorisation et de culpabilité, trouble de concentration et idées suicidaires (Flett et al., 2017). L'un des cinq symptômes doit être une humeur dépressive ou bien une diminution d'intérêt ou de plaisir (Flett et al., 2017). Un épisode dépressif majeur dure au minimum deux semaines et cause une souffrance assez sévère pour perturber le fonctionnement social, professionnel ou personnel (Flett et al., 2017). Ce trouble mental est la deuxième cause d'invalidité dans le monde (Ferrari et al., 2013). Comme son nom l'indique, l'épisode dépressif majeur est épisodique, c'est-à-dire qu'il peut s'améliorer avec le temps et qu'il peut être récurrent.

##### **1.1.1.1 La prévalence et l'épidémiologie de l'épisode dépressif majeur**

Les patients dépressifs représentent environ 3,8% de la population totale mondiale (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2023). Au Canada, le taux de prévalence à vie de l'épisode dépressif majeur est de 11,3% et le taux de prévalence annuelle est de 4,7% (Lam et al., 2016).

Les femmes sont environ deux fois plus affectées que les hommes par ce trouble mental (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2023). Mis à part le sexe féminin, d'autres facteurs épidémiologiques de l'épisode dépressif majeur sont l'état matrimonial séparé ou divorcé, des troubles de santé physique tels que des maladies cardiovasculaires ou des douleurs chroniques, les traumatismes à l'enfance, l'âge et l'historique familial de dépression (Kendall et al., 2021). Il a été estimé que l'héritabilité de l'épisode dépressif majeur varie entre 30% et 50% (Kendall et al., 2021). Pour ce qui est de l'âge, les individus sont plus à risque de débiter un épisode dépressif majeur de la mi-adolescence jusqu'au début de la quarantaine, puis le risque diminue avec l'âge (Kessler & Bromet, 2013). Les jeunes qui appartiennent à une minorité ethnique ou raciale ainsi que les jeunes qui appartiennent à la communauté LGBT sont plus à risque (Perrino et al., 2015). Au Canada, être au chômage ou avoir un revenu moins élevé sont des facteurs épidémiologiques de l'épisode dépressif majeur (Patten et al., 2006).

### **1.1.1.2 La physiopathologie de l'épisode dépressif majeur**

Plusieurs dérèglements physiologiques pourraient être impliqués dans la physiopathologie de l'épisode dépressif majeur. Entre autres, l'hypothèse monoaminergique stipule qu'une diminution de concentrations de monoamines, telles que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, dans les synapses du système nerveux central causerait cette pathologie (Pitsillou et al., 2020). Ces dérèglements peuvent être dus à une baisse de la libération présynaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline à cause d'une baisse de leur synthèse dans le neurone présynaptique (Liu et al., 2018). Ces baisses de concentrations peuvent aussi s'expliquer par une augmentation du métabolisme des monoamines dans la synapse (Pitsillou et al., 2020). La baisse de concentration de sérotonine pourrait être causée par une suractivation des transporteurs de sérotonine (Gauthier et al., 2018). Les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et de la noradrénaline interagissent dans la régulation des émotions et leur dysfonctionnement causerait la dépression (Liu et al., 2018). Par exemple, la faible concentration de noradrénaline dans le système nerveux central est associée avec, entre autres, l'anhédonie, une perte d'énergie (Liu et al., 2018) et une baisse de motivation due à la façon dont ce neurotransmetteur affecte le plaisir (Brigitta, 2002). Une baisse de l'activité dopaminergique est aussi associée avec une baisse de motivation (Liu et al., 2018). La noradrénaline et la sérotonine influencent l'anxiété et l'irritabilité (Brigitta, 2002). Un dérèglement sérotoninergique causerait une humeur



dépressive et des pensées auto-accusatrices (Liu et al., 2018). Les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique s'influencent l'un l'autre et projettent dans l'hippocampe, dans l'amygdale, dans les ganglions de la base et dans le cortex frontal qui sont des régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la dépression (Brigitta, 2002).

Normalement, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur très prévalent dans l'encéphale (Möhler, 2012). Par contre, en dépression, le neurotransmetteur GABA est en plus faible concentration dans le système nerveux central (Luscher et al., 2011). Cette déficience est accompagnée d'une altération de la composition des sous-unités des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Luscher et al., 2011) ainsi qu'une réduction du nombre de neurones GABAergiques dans le cortex (Möhler, 2012).

De plus, au niveau du métabolisme cérébral, des études en neuroimagerie suggèrent que, chez les patients déprimés, on observerait un hypométabolisme dans le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) gauche, ainsi qu'un hypermétabolisme dans le DLPFC droit (Koenigs & Grafman, 2009). En fait, selon une revue de littérature, des études par imagerie par résonance magnétique (IRM), par tomographie par émission de positrons (TEP) et par magnétoencéphalographie (MEG) entre autres montrent que le circuit frontolimbique (impliquant des régions frontales et des régions du système limbique telles que l'amygdale et l'hippocampe) serait le biomarqueur de dépression le plus significatif en neuroimagerie (Lai, 2019). En effet, les régions frontales incluant le cortex cingulaire antérieur (ACC), le DLPFC gauche et le cortex orbitofrontal (OFC) seraient moins actives chez les patients dépressifs (Lai, 2019). De plus, l'amygdale montrerait un hypermétabolisme en dépression (Flett et al., 2017). Habituellement, les régions frontales modulent l'activité du système limbique (George et al., 1994). L'altération de cette inhibition causerait plusieurs des symptômes dépressifs (George et al., 1994). Des études de lésion, qui éclairent sur la causalité, montrent que des patients ayant des lésions au DLPFC ont plus de symptômes dépressifs (Koenigs & Grafman, 2009). Aussi, il est suggéré que plus l'activité dans le cortex frontal est affectée, plus la dépression est sévère (George et al., 1994).

Le réseau du mode par défaut (DMN) est un réseau de régions cérébrales incluant le cortex préfrontal médian antérieur, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus angulaire (Gillespie et al., 2020). Ces régions cérébrales sont actives quand le cerveau est en état de repos pendant que l'individu est éveillé et qui sont inhibées quand l'individu fait une tâche exigeante en attention (Raichle et al., 2001). Des études en neuroimagerie et des études anatomiques ont montré des altérations dans le fonctionnement et dans la structure de régions

du DMN chez des patients dépressifs (Sheline et al., 2009). Pendant des tâches affectives, le DMN montre une activité moins réduite chez les participants dépressifs que chez les participants contrôle quand ils observent des images négatives et quand ils les apprécient (Sheline et al., 2009).

En outre, une suractivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est associée avec la dépression (Pariante & Lightman, 2008). L'axe HHS implique l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Normalement, cet axe s'active quand un stress est perçu, et ses boucles de rétroaction négative rétablissent l'homéostasie. Initialement, un stress perçu provoque la libération de monoamines par l'amygdale, par l'hippocampe ainsi que par d'autres régions (Menke, 2019). Par la suite, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus synthétise une hormone libérant la corticotrophine (CRH) qui se lie aux récepteurs CRH<sub>1</sub> et CRH<sub>2</sub> de l'hypophyse qui sécrète ainsi l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) dans la circulation sanguine afin de rejoindre les glandes surrénales qui produisent et libèrent du cortisol (Menke, 2019). Les boucles de rétroaction négative de l'axe HHS font en sorte que le cortisol sécrété à cause du stress se lie à des récepteurs de glucocorticoïdes du noyau paraventriculaire et de l'hypophyse qui vont enclencher l'inhibition de la sécrétion du CRH et de l'ACTH (Spencer & Deak, 2017). Par contre, chez les patients dépressifs, les boucles de rétroaction négative de l'axe HHS peuvent être dysfonctionnelles (Menke, 2019). Cela peut être dû à une baisse de la sensibilité des récepteurs de glucocorticoïdes (Menke, 2019). En effet, plusieurs études ont démontré que l'administration orale d'un glucocorticoïde synthétique, la dexaméthasone, n'enclenche pas les boucles de rétroaction négative de l'axe HHS chez les patients dépressifs, mais les enclenche chez les sujets sains (Pariante & Lightman, 2008). Une preuve qu'une suractivation de l'axe HHS est associée avec la dépression est que de plus hauts niveaux de cortisol dans la salive, dans l'urine et dans le plasma de patients dépressifs peuvent être observés, ainsi qu'un volume plus élevé de l'hypophyse et des glandes surrénales (Pariante & Lightman, 2008). De plus, des traitements antidépresseurs efficaces pour des patients ont été associés avec un rétablissement du fonctionnement normal des boucles de rétroaction négative de l'axe HHS (Pariante & Lightman, 2008).

Un dérèglement immunitaire, et donc, une réponse inflammatoire, pourrait également être associé avec la dépression (Vogelzangs et al., 2012). Un épisode dépressif majeur peut être provoqué par un événement stressant qui peut entraîner des troubles cardiovasculaires ou un dysfonctionnement immunitaire (Anisman et al., 2002). En effet, le système nerveux autonome de patients dépressifs est dominé par une activité sympathique comme démontré

entre autres par une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et par une augmentation de la fréquence cardiaque au repos (Sheen et al., 2022). De plus, des méta-analyses ont révélé une augmentation des niveaux de marqueurs inflammatoires, dont la protéine C-réactive (CRP), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), chez les patients diagnostiqués d'un épisode dépressif majeur par rapport au groupe contrôle (Vogelzangs et al., 2012).

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) pourrait également être impliqué dans la physiopathologie de l'épisode dépressif majeur (Rana et al., 2021). Le BDNF est une neurotrophine qui est une famille de protéines agissant comme facteurs de croissance. Les neurotrophines jouent plusieurs rôles complexes incluant la survie et le développement neuronal. Le BDNF est la neurotrophine la plus prévalente dans le système nerveux central (Martinowich & Lu, 2008). En plus d'être impliqué dans la survie et dans la différenciation neuronale durant le développement de l'organisme et chez l'adulte, le BDNF régule aussi la plasticité synaptique chez l'adulte (Martinowich & Lu, 2008). La base de l'hypothèse neurotrophique est qu'un stress entraîne une baisse des niveaux de BDNF, menant ainsi à une baisse du nombre de neurones incluant ceux de l'hippocampe, qui est une région impliquée dans la physiopathologie de la dépression (Rana et al., 2021). De plus, il a été démontré que les traitements antidépresseurs régulent les niveaux de BDNF, favorisant ainsi une plasticité synaptique et neuronale (Rana et al., 2021). Chez les patients dépressifs, les niveaux de BDNF sont également plus bas dans le cortex préfrontal, par contre, ils sont plus élevés dans l'amygdale ou dans le noyau accumbens (Rana et al., 2021). Puisque le BDNF joue un rôle dans la plasticité synaptique et neuronale et dans la survie neuronale, ses variations de niveaux dans les régions frontales et limbiques de patients dépressifs pourraient être impliqués dans l'hypométabolisme et l'hypermétabolisme de ces régions.

Finalement, un dérèglement physiologique supplémentaire présent chez les patients dépressifs est un bas niveau de vitamine D dans le sang (Menon et al., 2020). Il est encore incertain si une carence en vitamine D est impliquée dans l'étiologie de l'épisode dépressif majeur ou si elle en est plutôt une conséquence (Menon et al., 2020). La relation entre l'épisode dépressif majeur et la vitamine D peut être expliquée par les fonctions neuroprotectrices de cette vitamine, ainsi que par ses fonctions immunomodulatrices et homéostatiques (Menon et al., 2020).

### **1.1.2 Autres troubles dépressifs unipolaires**

La dysthymie est un trouble dépressif plus chronique que l'épisode dépressif majeur (Park & Kim, 2018). La symptomatologie de la dysthymie est également moins sévère que celle de l'épisode dépressif majeur (Park & Kim, 2018). Le trouble dysthymique a été premièrement défini dans le DSM-III (Park & Kim, 2018). Dans le DSM-5, la dysthymie et l'épisode dépressif majeur chronique (épisode de minimum deux ans) ont été combinés dans la définition du trouble dépressif persistant (Park & Kim, 2018). Plus bas dans le présent travail, il sera plutôt fait allusion à la dysthymie si les patients participants mentionnés avaient été diagnostiqués selon une édition antérieure du DSM. Il est à noter qu'un patient atteint de dysthymie peut également souffrir d'un épisode dépressif majeur ; il s'agit alors de dépression double (Rhebergen et al., 2010).

De plus, il existe le trouble dépressif avec psychose. Ces patients atteints d'un épisode dépressif majeur souffrent également de symptômes psychotiques tels que des hallucinations auditives (Flett et al., 2017). En outre, le dysfonctionnement de la personne atteinte d'un trouble dépressif avec psychose est plus sévère que celui d'une personne dépressive sans psychose (Flett et al., 2017). Aussi, les épisodes sont plus rapprochés (Flett et al., 2017).

Finalement, selon le DSM-5, la dépression post-partum est un épisode dépressif majeur qui commence pendant la grossesse ou maximum quatre semaines après l'accouchement (Stewart & Vigod, 2016). Environ 10% des femmes enceintes et des femmes qui ont accouché depuis au plus un mois développent une dépression post-partum (Organisation Mondiale de la Santé : OMS, 2023).

### **1.1.3 Les troubles bipolaires**

Le trouble bipolaire type I est défini par des épisodes de manie ou encore par des épisodes mixtes, c'est-à-dire des épisodes où il y a une alternance des symptômes de manie et des symptômes de dépression (Flett et al., 2017). Les symptômes d'une manie incluent l'irritabilité ou l'humeur expansive, une réduction du besoin de sommeil, une augmentation de l'activité orientée vers un but, une augmentation de la loquacité, la fuite des idées, une augmentation de l'estime de soi, la distractibilité et l'engagement excessif dans des activités agréables pouvant amener des conséquences négatives (Flett et al., 2017). Selon le DSM-5, deux des symptômes doivent être une humeur expansive ou irritable et une augmentation de l'activité orientée vers un but (Flett et al., 2017). Il doit y avoir trois autres symptômes que

ces deux derniers (quatre si l'humeur est irritable) (Flett et al., 2017). La symptomatologie peut être suffisamment grave pour causer un dysfonctionnement psychosocial et ainsi entraîner une hospitalisation (Carvalho et al., 2020).

Quant au trouble bipolaire type II, il est caractérisé par des épisodes d'hypomanie et par des épisodes dépressifs majeurs (Carvalho et al., 2020). L'hypomanie est une forme moins sévère de la manie parce qu'elle n'affecte pas le fonctionnement de la personne (Flett et al., 2017).

Plusieurs études ont rapporté que les patients dépressifs bipolaires ont généralement plus d'épisodes dépressifs majeurs au cours de leur vie que les patients dépressifs unipolaires (Mitchell et al., 2011). Chez les patients dépressifs bipolaires, les épisodes dépressifs majeurs sont plus longs que les épisodes de manie ou d'hypomanie, et, avec l'âge, ils deviennent encore plus longs (Tondo et al., 2017).

## **1.2 Les traitements conventionnels de la dépression**

Les deux types de traitements offerts en première ligne de soin pour l'épisode dépressif majeur sont la psychothérapie et la pharmacothérapie. Il existe plusieurs types de médicaments antidépresseurs, mais il y a cinq catégories principales : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les antidépresseurs tricycliques et les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA) (Royal College of Psychiatrists, 2020). Les antidépresseurs peuvent servir à inhiber la recapture présynaptique de neurotransmetteurs ciblés pour qu'ils soient en plus forte concentration dans la synapse, ou encore les antidépresseurs peuvent servir à empêcher le métabolisme des neurotransmetteurs ciblés (Flett et al., 2017).

Ces médicaments sont associés à des événements adverses qui peuvent augmenter la souffrance des patients atteints de dépression (Papakostas, 2010). Ainsi, il est possible que la dose optimale de l'antidépresseur soit atteinte tardivement ou même pas du tout ; il se peut que le patient ne respecte pas les directives de sa prescription ; il est également possible que le traitement soit cessé par décision du médecin ou du patient (Papakostas, 2010). Des effets secondaires présents dans toutes les classes d'antidépresseurs incluent la dysfonction sexuelle, la prise de poids, des troubles gastro-intestinaux, des crises d'épilepsie, la bouche sèche et l'hépatotoxicité (Wang et al., 2018). Une étude en contexte clinique réel (N=846)

examinant les événements adverses reliés à l'utilisation long-terme d'antidépresseurs a rapporté que les effets secondaires sont fréquents et persistants (Bet et al., 2013). Pour ce qui est des effets secondaires affectant non seulement la tolérabilité des antidépresseurs, mais en plus la sécurité des patients, les idées suicidaires et les gestes suicidaires peuvent être observés chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes utilisant un ISRS (Papakostas, 2010). Toutefois, les effets secondaires des antidépresseurs avec un effet sur la sécurité du patient sont rares (Papakostas, 2010).

Concernant l'efficacité des antidépresseurs, il est estimé que 60% à 70% des patients atteints d'un épisode dépressif majeur répondent aux antidépresseurs (Al-Harbi, 2012). Une réponse signifie que la sévérité des symptômes dépressifs a diminué de 50% ou plus à la suite du traitement (Nierenberg & DeCecco, 2001). Cependant, au moins 30% des patients dépressifs ne répondent pas à au moins deux antidépresseurs (McIntyre et al., 2023). L'échec d'au moins deux antidépresseurs est la définition la plus commune de l'épisode dépressif réfractaire (McIntyre et al., 2023) parce qu'il a été observé dans l'essai clinique STAR\*D que les chances de rémission sont très réduites à la suite de deux essais de médicaments (Gaynes et al., 2009). Une rémission signifie que la sévérité des symptômes dépressifs a diminué en dessous d'un seuil défini, indiquant ainsi que le patient est « normal » (Hawley et al., 2002). Toutefois, il n'y a pas de définition universelle pour l'épisode dépressif réfractaire (McIntyre et al., 2023). Certains modèles précisent que les deux antidépresseurs doivent être de classes différentes, d'autres énoncent que la résistance aux traitements est un continuum, d'autres spécifient que les essais médicamenteux doivent être de dose et de durée adéquates etc. (McIntyre et al., 2023) De plus, la terminologie de dépression réfractaire (« treatment-resistant depression ») est critiquée parce qu'elle a une connotation défaitiste (McAllister-Williams et al., 2020). Sa définition est aussi critiquée parce qu'elle ne clarifie pas si les psychothérapies et la neuromodulation sont prises en compte dans les traitements antidépresseurs échoués (McAllister-Williams et al., 2020). En 2020, un groupe international de psychiatres a proposé la définition de dépression difficile à traiter (« difficult-to-treat depression ») comme étant une dépression qui continue de causer un fardeau important malgré les traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques ou de neuromodulation (McAllister-Williams et al., 2020). Ce fardeau peut être une absence de réponse ou de rémission à court-terme ou à long-terme après un traitement, un manque de fonctionnement psychosocial ou une faible qualité de vie (McAllister-Williams et al., 2020). Pour le présent mémoire, je me baserai sur la définition plus populaire de dépression réfractaire.

Au Canada, il est estimé que 700 000 patients souffrent d'un épisode dépressif majeur réfractaire (Goldbloom & Gratzer, 2020). La neuromodulation offre des options thérapeutiques supplémentaires pour les patients souffrant d'un épisode dépressif majeur réfractaire. La neuromodulation englobe des processus visant à inhiber ou à stimuler l'activité de système nerveux central ou périphérique, dans le but d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement des patients (Krames et al., 2009). Par exemple, l'électro-convulsivothérapie (ECT) stimule le cerveau et est utilisée en psychiatrie depuis plusieurs décennies (Gazdag & Ungvari, 2019). La TMS est une autre technique de neuromodulation non invasive. Elle est offerte en clinique pour le traitement de l'épisode dépressif majeur réfractaire. Contrairement à l'ECT, la TMS ne nécessite pas une anesthésie générale et cause peu d'effets secondaires.

### **1.3 La stimulation magnétique transcrânienne**

#### **1.3.1 Historique de la stimulation magnétique transcrânienne**

L'électromagnétisme est utilisé pour des traitements en médecine depuis l'Antiquité romaine : un poisson-torpille était placé sur la tête du patient pour induire des décharges électriques (Sarmiento et al., 2016). Pendant des siècles, dans plusieurs pays, l'utilisation de poissons électriques pour traiter divers troubles était la méthode la plus populaire de stimulation électrique (Sarmiento et al., 2016). Durant l'époque victorienne, Jacques-Arsène d'Arsonval et Nikola Tesla ont montré qu'appliquer de hautes intensités de courant au corps humain grâce des appareils électriques pouvait être thérapeutique pour toutes sortes de troubles incluant les troubles mentaux (Marion et al., 2018; Miron et al., 2021). Puis, en 1937, l'ECT a été inventée par Lucio Bini et Ugo Cerletti (Horvath et al., 2011). Compte tenu de l'efficacité de l'ECT, la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) a été inventée dans les années 1960 pour offrir une solution de remplacement avec moins d'effets secondaires (Miron et al., 2021). Toutefois, la présence de médicaments antidépresseurs sur le marché a diminué l'utilisation de la tDCS jusqu'à son regain de popularité dans les années 1990 (Miron et al., 2021). Entretemps, au début des années 1980, la stimulation électrique transcrânienne (tES) a été inventée (Klomjai et al., 2015). La tES causait de hauts niveaux de douleur, donc la TMS l'a remplacée comme outil thérapeutique (Klomjai et al., 2015).

La TMS avait initialement été conçue en 1985 par Anthony Barker et ses collègues pour être un outil de diagnostic (Lawson McLean, 2019). Puis, en étudiant la TMS du DLPFC gauche chez des sujets sains, une faible amélioration de l'humeur auto-rapportée a

été observée (Fitzgerald & Daskalakis, 2022). De plus, des études en neuroimagerie ont démontré un dysfonctionnement du DLPFC chez les patients dépressifs (Fitzgerald & Daskalakis, 2022). Cela a mené George et ses collègues (1995) et Kolbinger et ses collègues (1995) à examiner la TMS du DLPFC dans le traitement de l'épisode dépressif majeur (Miron et al., 2021). George et ses collègues (1995) ont montré chez 6 patients dépressifs réfractaires que la TMS du DLPFC gauche améliorait significativement les symptômes dépressifs. La même année, Kolbinger et ses collègues ont trouvé que les symptômes dépressifs de leur groupe contrôle (N=5) qui a reçu un placebo ne se sont pas significativement améliorés, contrairement à ceux du groupe ayant reçu le traitement par TMS (N=10). Pour administrer de la TMS placebo, la bobine magnétique est placée en angle sur le scalp afin de générer un champ magnétique à une localisation moins profonde que le cortex cérébral. Ainsi, un participant entendra l'appareil fonctionner et ressentira les pulsations magnétiques, sans subir de neuromodulation.

### **1.3.2 Application de la stimulation magnétique transcrânienne**

Pour procéder à de la TMS, une bobine magnétique est positionnée sur le scalp, parallèlement à la région d'intérêt (Hallett, 2007). Une bobine magnétique est constituée de fils métalliques traversés par un courant électrique de plusieurs centaines d'ampères, produisant un champ magnétique d'environ un tesla (Ueno & Sekino, 2021). Le champ magnétique généré est perpendiculaire à la bobine magnétique et il induit un champ électrique qui lui est perpendiculaire, alors le champ électrique induit dans le cerveau est parallèle à la bobine magnétique (Klomjai et al., 2015). Ce champ électrique modifie l'activité des neurones qui lui sont parallèles et l'intensité de cette modulation diminue avec la profondeur (Klomjai et al., 2015).

Une bobine magnétique en forme de cercle induit un champ électrique d'intensité minimale au centre de la bobine et d'intensité maximale le long de la circonférence de la bobine (Ueno & Sekino, 2021). Afin d'améliorer la focalisation de la stimulation, les bobines magnétiques en forme de 8 ont été développées par Ueno et ses collègues en 1988. Elles induisent un champ électrique en forme de deux vortex, dont l'intensité est maximale à l'intersection des deux vortex, située au centre du 8 (Ueno & Sekino, 2021). En plus des bobines en forme de 8 (Figure 1), d'autres types de bobines magnétiques pour la TMS sont utilisés en clinique pour l'épisode dépressif majeur réfractaire. Les bobines magnétiques en forme de H ont été créées par Roth et ses collègues, en 2002, pour stimuler encore plus en



profondeur sans augmenter l'intensité de la stimulation dans les régions corticales superficielles. Pour se faire, les éléments des bobines en forme de H sont les plus tangentiels possibles au tissu du cerveau, le champ électrique induit est dans la même direction que les neurones pour les activer davantage, et le champ électrique induit est plus grand en profondeur que pour les autres bobines magnétiques (Roth et al., 2002). Les bobines magnétiques en double cône sont aussi utilisées en clinique pour le traitement de la dépression (Miron et al., 2018). Une bobine en double cône ressemble à une bobine en forme de 8, mais il y a un angle convexe à l'intersection des deux cercles du 8. La bobine en double cône permet une modulation de régions corticales profondes (Miron et al., 2018). L'angle convexe à l'intersection des deux anneaux d'une bobine en double cône permet de générer un champ magnétique encore plus puissant et profond que l'angle de 180 degrés d'une bobine en forme de 8 (Hallet, 2007).



**Figure 1.** Bobine magnétique en forme de 8

La TMS peut être administrée de façon bilatérale ou unilatérale, elle peut être faite avec différents paramètres de stimulation et avec différentes durées de traitement (Sehatazadeh et al., 2019). La dose de traitement de chaque patient est déterminée par le seuil moteur (McClintock et al., 2018). Le seuil moteur est l'énergie minimale du champ magnétique à pulsation unique nécessaire pour produire un potentiel d'action dans les neurones moteurs et ainsi engendrer une contraction du muscle correspondant de la main controlatérale (McClintock et al., 2018). Un traitement de TMS est le plus couramment administré à 120% du seuil moteur d'un patient parce que la région d'intérêt dans le traitement de l'épisode

dépressif majeur réfractaire est plus profonde dans l'encéphale que le cortex moteur et parce qu'une intensité plus grande que 120% du seuil moteur est associée avec une activation corticale moins focale (Miron et al., 2021).

En plus, de l'intensité du traitement, une fréquence de stimulation doit être déterminée. La TMS peut être administrée avec une seule pulsation magnétique ou avec une série de plusieurs pulsations magnétiques, il s'agit alors de TMS répétitive (rTMS), qui est une des méthodes utilisées en clinique (Janicak & Dokucu, 2015) (Figure 2). Des études en neuroimagerie ont démontré une hypoactivité du DLPFC gauche chez les patients dépressifs, c'est pourquoi les traitements de rTMS ciblent souvent cette région avec une haute fréquence de pulsations magnétiques (5 – 25Hz), ce qui augmente l'excitabilité corticale de cette région d'intérêt (Klomjai et al., 2015), il s'agit alors de HF-rTMS (rTMS à haute fréquence). La littérature suggère aussi une hyperactivité du DLPFC droit, donc cette région peut être ciblée avec de la rTMS à basse fréquence (LF-rTMS) ( $\approx 1$  Hz), ce qui diminue l'excitabilité corticale dans cette région d'intérêt (Sehatzadeh et al., 2019). Un traitement de rTMS pour la dépression peut cibler l'une ou l'autre région (stimulation unilatérale) ou ces deux régions (stimulation bilatérale) de façon simultanée ou séquentielle (Sehatzadeh et al., 2019).



**Figure 2.** Installation de rTMS à l'UNP

Une autre méthode de TMS pour le traitement de l'épisode dépressif majeur réfractaire est la TMS profonde (dTMS) qui est administrée avec une bobine en forme de H

(Figure 3) ou bien avec une bobine en double cône (Zangen et al., 2023). La dTMS cible le cortex préfrontal latéral (LPFC), ou encore le cortex préfrontal médian (MPFC), ou le ACC (Zangen et al., 2023). Afin de faciliter la lecture du présent mémoire, nous emploierons seulement l'abréviation TMS pour discuter des thérapies par rTMS et par dTMS.



**Figure 3.** Installation de dTMS avec des bobines en forme de H à l'UNP

Dans la littérature scientifique, le nombre de pulsations magnétiques par session de TMS varie entre 120 et 3000 (Lefaucœur et al., 2020). Les pulsations magnétiques sont faites en une séquence qu'on appelle un train ; un train dure quelques secondes. Plus les trains sont courts et les intertrains sont longs, plus la thérapie de TMS est sécuritaire et a un risque réduit de causer des convulsions (Trevizol & Blumberger, 2019). Le plus couramment, un total de 75 trains sont donnés dans une session de TMS (Adu et al., 2022). Une session de TMS peut durer entre 19 et 60 minutes selon le nombre de trains et la durée des trains et des intertrains (Trevizol & Blumberger, 2019). La TMS accélérée consiste à l'administration de plus d'une session par jour. Cela permet aux patients d'avoir un traitement plus court et de faire moins de déplacements entre la clinique et leur domicile. Les intervalles entre les sessions peuvent durer 12 minutes ou peuvent durer jusqu'à 2 heures (Sonmez et al., 2019). Dans la littérature

scientifique, le nombre total de sessions de thérapie de TMS varie entre 10 et 30 (Lefaucheur et al., 2020) sur une durée de 2 à 6 semaines (10 à 30 jours ouvrables).

Les protocoles de *Theta Burst Stimulation* (TBS) permettent potentiellement d'administrer des sessions de TMS plus courtes que celles des protocoles standards sans pour autant en diminuer l'efficacité (Lefaucheur et al., 2020). Les protocoles TBS permettent aux patients de consacrer moins de temps à la clinique chaque jour de traitement. Ils permettent également aux cliniciens d'inclure un plus grand nombre de patients dans l'horaire quotidien. Il y a deux protocoles de TBS : la TBS intermittente (iTBS) et la TBS continue (cTBS). La cTBS consiste à administrer des pulsations magnétiques en triplet cinq fois par seconde, c'est-à-dire qu'il y a 200 millisecondes entre chaque rafale de triple pulsation, de plus, il n'y a pas d'interruption entre les trains (Chistyakov et al., 2015). La cTBS réduit l'excitabilité corticale (Suppa et al., 2016). Par contre, l'iTBS augmente l'excitabilité corticale (Suppa et al., 2016). L'iTBS consiste aussi à administrer des pulsations magnétiques triples cinq fois par seconde, mais la stimulation se fait par trains d'une durée d'un peu plus de 2 secondes à toutes les 10 secondes, et cela 20 fois de suite (Bulteau et al., 2017).

La TMS peut causer des événements aderses aigus. Une méta-analyse d'études randomisées rapporte que les événements aderses les plus communs sont mineurs et incluent un inconfort au site de stimulation ou une céphalée (19,7% ; 95% C.I. = [17,7% - 21,9%]) et de l'étourdissement (2,8% ; 95% C.I. = [2,0 - 3,8%]) (Zis et al., 2020). De plus, il y a un très faible risque de convulsions lors d'une stimulation (0,1%) (Zis et al., 2020). Un traitement de TMS pourrait aussi possiblement déclencher un épisode de manie ou d'hypomanie chez un patient (Dell'osso et al., 2011).

Finalement, il y a quelques contre-indications à l'administration de la TMS : (1) souffrir d'épilepsie (2) avoir un implant ferromagnétique intracrânien ou intracochléaire. Être épileptique peut augmenter le risque de convulsions pendant le traitement de TMS. Un implant ferromagnétique à proximité du site de stimulation pourrait augmenter en température ou être déplacé et blesser le patient. Un implant ferromagnétique tel qu'un implant cochléaire pourrait être démagnétisé et dysfonctionner.

## **1.4 La neuroscience de la thérapie par stimulation magnétique transcrânienne**

### **1.4.1 Les neurotransmetteurs**

La thérapie par TMS a un effet antidépresseur, mais encore plusieurs hypothèses existent au niveau de ses mécanismes d'action. En dépression, le neurotransmetteur GABA est en plus faible concentration dans le système nerveux central (Luscher et al., 2011). L'ECT augmente la concentration de GABA dans l'encéphale (Möhler, 2012) et la TMS augmente la concentration de GABA dans le DLPFC (Baeken et al., 2017) et dans le cortex préfrontal médian (Dubin et al., 2016) ce qui pourrait jouer un rôle dans la fonction antidépressive de la neuromodulation.

La thérapie par TMS pourrait également augmenter la liaison aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> dans le DLPFC et la diminuer dans l'hippocampe droit (Peng et al., 2018) et cette régulation pourrait avoir un effet antidépresseur.

La thérapie par TMS pourrait également participer à améliorer les symptômes dépressifs en régulant les niveaux de dopamine (Peng et al., 2018). Des études précliniques et des études préliminaires chez les humains ont montré que la TMS du cortex préfrontal peut augmenter la libération de dopamine dans le striatum et dans la voie mésolimbique (Peng et al., 2018). La voie mésolimbique transporte de la dopamine du noyau tegmentaire ventral jusqu'au noyau accumbens, à l'amygdale et à l'hippocampe (Stott & Ang, 2013). Il a été suggéré que la voie mésolimbique est impliquée dans la dépression (Stott & Ang, 2013).

### **1.4.2 Neuroimagerie**

Comme mentionné plus haut, des études en neuroimagerie suggèrent un hypométabolisme dans le DLPFC gauche, ainsi qu'un hypermétabolisme dans le DLPFC droit (Koenigs & Grafman, 2009). Des études montrent que le circuit frontolimbique serait impliqué dans la physiopathologie de la dépression (Lai, 2019). En effet, l'altération du fonctionnement de ce circuit causerait plusieurs des symptômes dépressifs (George et al., 1994). C'est selon des études de neuroimagerie et de lésions que la thérapie par TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire cible le DLPFC. Mais l'idée que la TMS a un effet antidépresseur par la modulation du système frontolimbique demeure une hypothèse.

Une autre hypothèse est que la TMS pourrait avoir un effet antidépresseur par le biais du DMN. Des altérations dans la fonction et dans la structure de régions du DMN ont été démontrées dans des études antérieures chez des patients en dépression (Sheline et al., 2009).

Le DLPFC, qui est une cible de la thérapie par TMS en dépression, fait partie du réseau de contrôle exécutif qui est souvent inactif quand le DMN est actif et vice versa (Liston et al., 2014). En effet, des études ont montré que l'activité du DMN est inhibée pendant des tâches cognitives qui requièrent une activation du DLPFC (Liston et al., 2014). Donc, la TMS pourrait avoir un effet antidépresseur en diminuant l'activité du DMN par sa modulation du DLPFC.

### **1.4.3 Plasticité synaptique et cérébrale**

La littérature scientifique suggère que la TMS peut induire des changements à long terme dans la plasticité synaptique du cerveau qui ressemblent à de la potentialisation à long terme ou à de la dépression à long terme (Huerta & Volpe, 2009; Wilson et al., 2018). Selon des études précliniques, la TMS pourrait avoir des effets sur la plasticité synaptique par le biais de l'augmentation de la présence de récepteurs AMPA et NMDA en postsynaptique (Soundara Rajan et al., 2017). D'abord, la TMS activerait les récepteurs AMPA en postsynaptique qui, activés suffisamment, débloquent les canaux NMDA de leur ion  $Mg^{2+}$  (Soundara Rajan et al., 2017). Les canaux NMDA augmentent l'influx d'ions positifs, dont des ions  $Ca^{2+}$ , qui activent des voies de signalisation qui vont phosphoryler des récepteurs AMPA et en synthétiser d'autres ce qui entraîne une plus grande force synaptique (Malenka & Bear, 2004). Par la même occasion, plus de glutamate et de BDNF sont libérés ce qui contribue à la potentialisation long-terme (Soundara Rajan et al., 2017). Il y a des preuves de changements dans la plasticité cérébrale après un traitement de TMS pour la dépression, car des études de neuroimagerie ont démontré une augmentation du volume cortical, surtout dans le DLPFC et dans le ACC, après cette thérapie (George et al., 2022). De plus, la TMS pourrait aussi avoir un effet sur la régulation des gènes et des protéines et sur les oscillations de réseaux corticaux (Huerta & Volpe, 2009).

### **1.4.4 Le système nerveux autonome et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

Le système nerveux autonome des patients dépressifs est dominé par une activité sympathique (Sheen et al., 2022), qui se manifeste aussi par une suractivation de l'axe HHS (Pariante & Lightman, 2008). Une méta-analyse de 2017 rapporte que plusieurs études montrent que la TMS du DLPFC augmente la variabilité de la fréquence cardiaque et diminue

la fréquence cardiaque au repos chez les patients (Makovac et al., 2017). En 2020, une revue de littérature montre que la TMS chez les patients dépressifs peut rétablir l'activité normale de l'axe HHS, mais que les effets de la TMS sur le système endocrinien doivent être davantage étudiés (Perrin & Pariante, 2020). Donc, la thérapie par TMS permettrait de rééquilibrer l'activité du système nerveux parasympathique et celle du système nerveux sympathique (Sheen et al., 2022).

Cette régulation pourrait être expliquée par la connectivité entre le cortex préfrontal, qu'on cible avec la TMS, et les noyaux médullaires vers lesquels convergent des branches du nerf vague (Sheen et al., 2022). Le nerf vague est important dans le contrôle parasympathique. La stimulation du nerf vague (SNV) est utilisée pour traiter l'épisode dépressif majeur réfractaire et elle augmente l'activité du système nerveux parasympathique. Bien que les mécanismes d'action de la SNV ne soient pas encore élucidés, la TMS pourrait avoir un effet antidépresseur par des mécanismes d'action semblables.

## **1.5 Revue de la littérature**

### **1.5.1 Efficacité et tolérabilité de la stimulation magnétique transcrânienne**

Les deux études pilotes par George et ses collègues (1995) et par Kolbinger et ses collègues (1995) ont démarré la recherche sur l'effet antidépresseur de la TMS. Au total, depuis ces études pilotes il y a environ 30 ans, il y a eu plus de 200 études randomisées publiées étudiant la TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire et plus de 50 méta-analyses.

D'abord, des études randomisées ont été faites dans un seul centre, la plupart prouvant l'efficacité de la TMS (Fitzgerald, George, et al., 2022). Ensuite, des études randomisées multicentriques et des méta-analyses ont été conduites (Fitzgerald, George, et al., 2022). C'est une étude randomisée multicentrique par O'Reardon et al. (2007) (N=301) qui a mené à l'approbation de la TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire par la *US Food and Drug Administration* (FDA) en 2008 (Cosmo et al., 2021; Miron et al., 2021). Leur étude était un pivot parce que leur échantillon était de taille importante, parce qu'elle a montré que la TMS était bien tolérée et parce qu'elle a montré que les taux de rémission (14,2%) et de réponse (23,9%) étaient significativement plus élevés pour la TMS que les taux de rémission (5,5%) et de réponse (12,3%) pour le placebo (Cosmo et al., 2021; Miron et al., 2021; O'Reardon et

al., 2007). En 2010, Slotema et ses collègues ont analysé les données de 34 études randomisées incluant 1383 participants et ils ont montré que la thérapie par TMS était significativement plus efficace que le placebo ( $p < 0,001$ ) (Fitzgerald, George, et al., 2022). Alors, depuis 2016, la TMS est recommandée par le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) comme traitement de première ligne pour l'épisode dépressif majeur si un traitement antidépresseur ou plus ont échoué (Milev et al., 2016). C'est-à-dire qu'il est recommandé de traiter un patient dépressif réfractaire avec de l'ECT si la thérapie par TMS a d'abord été essayée (Milev et al., 2016). La tDCS et la SNV sont recommandées comme traitements de troisième ligne (Milev et al., 2016).

Depuis les dix dernières années, ce sont plutôt les paramètres et les protocoles de la TMS qui sont étudiés dans les méta-analyses, puisque son efficacité générale a été largement prouvée (Fitzgerald, George, et al., 2022).

Pour ce qui est de la tolérabilité de la TMS, une méta-analyse récente par Zis et al. (2020) a rapporté que le pourcentage de participants qui abandonnent le traitement à cause des effets secondaires (2,5%) est très faible et est similaire au pourcentage de participants ayant reçu le placebo qui abandonnent à cause des événements adverses (2,7%). Une méta-analyse rapporte que les taux d'abandon du traitement ne sont pas significativement différents entre la HF-rTMS et l'ECT (Berlim et al., 2013). Une autre méta-analyse rapporte que la HF-rTMS a des taux d'abandon dus aux événements adverses semblables à la quétiapine 150 milligrammes, mais supérieurs à d'autres pharmacothérapies (Papadimitropoulou et al., 2017).

Récemment, la recherche sur la TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire a même mené à des revues systématiques et à des *umbrella reviews*. Deux revues de littérature récentes ont montré l'efficacité supérieure de plusieurs protocoles de TMS par rapport au placebo (Brunoni et al., 2017; Razza et al., 2021).

Enfin, l'efficacité de la TMS est maintenant aussi étudiée avec des données en pratique clinique réelle. Des premières études multicentriques de ce genre par Carpenter et al. (2012) (N=307) et par Connolly et al. (2012) (N=100) ont rapporté des taux de réponse de 58% et de 50.6% respectivement et des taux de rémission de 37.1% et de 24.7% respectivement. Ces résultats cliniques sont similaires à ceux des études randomisées (Carpenter et al., 2012). Des études en contexte clinique réel telles que celle de Bakker et al. (2015) ont comparé des protocoles de TMS afin d'évaluer quels protocoles ont des résultats cliniques optimaux. En analysant les données de 185 patients dépressifs réfractaires, Bakker



et ses collègues (2015) ont observé que la iTBS est aussi efficace et tolérable que la HF-rTMS.

La banque de données multicentrique américaine, *NeuroStar Advanced Therapy System Clinical Outcomes Registry*, recensant des dossiers médicaux du 5 mai 2016 à aujourd'hui, a été utilisée pour des analyses par Sackeim et al. (2020), par Aaronson et al. (2022) et par Hutton et al. (2023) entre autres. Sackeim et ses collègues, en 2020, ont examiné les données de 3814 patients dépressifs réfractaires qui ont complété un traitement de HF-rTMS ou bien de TMS bilatérale à 103 cliniques différentes (Sackeim et al., 2020). Ils ont rapporté un taux de réponse de 65% et un taux de rémission de 31,7%, ce qui démontre que la TMS est efficace en pratique clinique réelle (Sackeim et al., 2020). En 2022, Aaronson et al. ont comparé l'efficacité de protocoles unilatéraux et bilatéraux chez 3049 patients ayant complété un traitement de TMS, et n'ont pas observé de différence d'efficacité. En 2023, Hutton et ses collègues ont montré que la TMS a un effet anxiolytique en plus d'un effet antidépresseur chez un échantillon de 1429 patients dépressifs réfractaires qui ont terminé un traitement.

### **1.5.2 Caractéristiques cliniques prédictives de réponse**

Considérant l'efficacité de la TMS, des facteurs prédictifs de réponse, aisément identifiables en contexte clinique, ont fait l'objet d'études dans le but d'aider les cliniciens à améliorer leur capacité de pronostic. Par exemple, en 2007, une étude (N=70) a procédé à une régression logistique et a trouvé qu'un faible degré de résistance aux traitements et un épisode dépressif moins long sont des prédicteurs de réponse à un traitement de TMS (Brakemeier et al., 2007). L'accumulation de ces analyses a mené à des revues de littérature.

En 2019, Kar a fait une revue de la littérature sur le sujet, et a résumé que les caractéristiques cliniques qui sembleraient prédire une non-réponse incluent un âge avancé, une longue durée de l'épisode actuel, un épisode dépressif sévère et un haut degré de résistance aux traitements. Cela supporte la suggestion du CANMAT (2016) que la TMS devrait être administrée en première ligne après l'échec d'un médicament antidépresseur (Milev et al., 2016). De plus, il est supposé que l'efficacité moindre de la TMS chez les personnes âgées soit due à leur atrophie corticale (Kar, 2019) ou à leur plasticité cérébrale moindre (Gonterman, 2023).

Toutefois, Kar (2019) a conclu que les observations varient d'une étude à l'autre et que des études avec des échantillons plus larges avec des participants ayant des profils

cliniques plus divers sont nécessaires. Répondant à ces lacunes, l'étude en contexte clinique réel réalisée par Sackeim et al. (2020) a trouvé que les symptômes dépressifs s'amélioraient davantage pour les patients ayant reçu plus de pulsations magnétiques et pour les femmes. La détermination du nombre de pulsations magnétiques optimal pour l'administration de la TMS demeure une question à élucider (Sackeim et al., 2020). Étant donné l'implication des hormones dans la physiopathologie de la dépression, les différents taux de réponse entre les sexes pourraient être attribuables aux différentes concentrations des hormones gonadiques chez chaque sexe (Kedzior et al., 2014). De plus, une autre étude en contexte clinique réel (N=435) a rapporté que la présence de comorbidités psychiatriques n'avait pas d'effet significatif sur la réponse ou la rémission après un traitement de TMS (Bouaziz et al., 2023).

Fitzgerald (2020) a argumenté que plusieurs associations entre des caractéristiques cliniques et la réponse à la TMS, telles que trouvées dans la littérature, sont faibles, et que l'identification de prédicteurs de réponse devrait être étudiée davantage. En 2023, une étude en contexte clinique réel (N=196) a utilisé des régressions logistiques pour trouver que l'usage d'antipsychotiques, d'anticonvulsifs ou de benzodiazépines prédisait une non-réponse à la TMS (Abo Aoun et al., 2023). Abo Aoun et ses collègues ont aussi observé qu'un âge plus jeune et l'usage de bupropion étaient des prédicteurs de réponse (Abo Aoun et al., 2023).

## **1.6 Limites des études recensées et objectifs de la présente dissertation**

Bien que l'efficacité et la tolérabilité de la TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire aient été largement prouvées pendant les 30 dernières années, son administration en pratique clinique réelle demeure sous-étudiée (Bouaziz et al., 2023). En effet, peut-être que la TMS est sous-étudiée en pratique clinique réelle parce qu'elle sous-utilisée en clinique. La prescription des médicaments antidépresseurs est privilégiée à cause de leur faible coût. Les études en contexte clinique réel sont nécessaires parce qu'elles offrent une perspective plus réaliste des résultats cliniques que les études randomisées. De plus, les études en pratique clinique permettent d'aider les cliniciens à mieux informer les patients de leur pronostic. En effet, les études randomisées sélectionnent les participants de façon très stricte de telle sorte que l'échantillon ne représente pas adéquatement l'hétérogénéité de la population de patients réels. Par exemple, l'étude pivot de O'Reardon et al. (2007) a seulement inclus les participants dépressifs unipolaires, qui ne prenaient pas de médicament antidépresseur, qui traversaient un épisode dépressif majeur réfractaire d'au plus trois ans, qui

n'avaient jamais échoué un autre traitement de neuromodulation et qui n'avaient pas de comorbidité psychiatrique telle que des troubles d'alimentation, le trouble de stress post-traumatique ou le trouble obsessionnel-compulsif. En revanche, les études en pratique clinique réelle incluent des patients avec des profils cliniques plus variables et plus sévèrement malades.

Cependant, ces études ont aussi des limites telles que l'utilisation d'un questionnaire d'auto-évaluation ou d'une échelle non spécifique à la dépression pour évaluer les résultats cliniques des patients, l'exclusion de patients dépressifs bipolaires et de patients avec d'autres comorbidités psychiatriques que des troubles anxieux, ou l'absence de précision du degré de résistance aux traitements de leurs patients (Aaronson et al., 2022; Bakker et al., 2015; Carpenter et al., 2012; Connolly et al., 2012; Hutton et al., 2023; Sackeim et al., 2020). Par ailleurs, plusieurs études en contexte clinique réel étaient des études multicentriques, ce qui peut diminuer la fidélité interjuges (Aaronson et al., 2022; Carpenter et al., 2012; Connolly et al., 2012; Hutton et al., 2023; Sackeim et al., 2020). De plus, peu d'études en contexte clinique réel ont rapporté l'efficacité et la tolérabilité de la TMS accélérée (Barnes et al., 2023; Roth et al., 2023). Par ailleurs, aucune étude précédente n'a examiné les résultats cliniques d'une cohorte québécoise. Concernant les facteurs prédictifs de réponse à la TMS, il n'existe toujours pas de consensus dans la littérature (Abo Aoun et al., 2023).

Donc, la présente étude vise à offrir aux cliniciens une perspective réaliste des résultats cliniques de la TMS accélérée pour les patients dépressifs réfractaires québécois avec des profils cliniques divers, et à aider les cliniciens à informer les patients de leur pronostic. Le présent mémoire a trois (3) objectifs précis, le premier étant le but principal :

1. Examiner l'efficacité de la TMS accélérée telle qu'administrée à des patients dépressifs réfractaires à l'UNP du CHUM, qui est une clinique de troisième ligne au Québec.
2. Évaluer la tolérabilité de la TMS accélérée telle qu'administrée à des patients dépressifs réfractaires à l'UNP du CHUM
3. Analyser les caractéristiques cliniques associées à l'amélioration des symptômes dépressifs à la suite d'un traitement de TMS accélérée.

Nous émettons l'hypothèse que la TMS accélérée est un traitement efficace pour l'épisode dépressif réfractaire chez les patients de l'UNP du CHUM.

## **2. Article scientifique : Evaluating Real-World Effectiveness of Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in a Tertiary Referral Center Based in Quebec, Canada**

Camille Massé-Leblanc <sup>1,2</sup>, Véronique Desbeaumes Jodoin <sup>2</sup>, Dang Khoa Nguyen <sup>1,2</sup>, Marie-Pierre Fournier-Gosselin <sup>2,3</sup>, Emmanuel Stip <sup>4</sup>, Paul Lespérance <sup>2,4</sup>, Jean-Philippe Miron <sup>2,4\*</sup>

<sup>1</sup> Département de Neurosciences, Faculté of Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada;

<sup>2</sup> Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM), Université de Montréal, Montréal, QC, Canada;

<sup>3</sup> Département de chirurgie et de neurochirurgie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada;

<sup>4</sup> Département de Psychiatrie et d'Addictologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

\* Corresponding author: Jean-Philippe Miron, 1000 rue Saint-Denis, H2X 3J4, jean-philippe.miron.1@umontreal.ca

**Objective:** This study aimed to evaluate the real-world outcomes of accelerated Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) treatment for treatment-resistant depression (TRD) and investigates factors associated with treatment response.

**Methods:** A retrospective chart review was performed on patients who received accelerated TMS in a real-world clinical setting. Outcomes were evaluated based on the clinician-administered and self-rated scales. Data sample underwent univariate analyses, Pearson correlations and chi-square test.

**Results:** Among the 147 study completers, 55.1% were female, averaging 47.7 years in age, 84.4% had unipolar depression, and the response rate was 46.3%. Those with severe initial depression were less likely to be in remission. TMS was mostly well-tolerated; however, 1.9% stopped due to intolerance and 14% due to lack of improvement. Patients excluded from the completer group generally had more severe depressive and anxious symptoms and greater treatment resistance. The commonly used protocol was unilateral 20Hz (46.3%), followed by bilateral 20Hz and continuous Theta Burst (19.0%).

**Conclusion:** Accelerated TMS has proven effective and tolerable for TRD in practical clinical. Individuals with more severe initial depression tended to have worse outcomes post-TMS. Further research is needed to pinpoint predictive factors for TMS response. This study offers insights for clinicians advising TRD patients on their prognosis.

**Keywords:** accelerated TMS, TRD, treatment outcomes, treatment response, naturalistic study, NIBS

## 2.1 Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a significant global health concern, affecting approximately 300 million people and representing the leading cause of disability worldwide (Herrman et al., 2019). It is estimated that 30-50% of MDD patients will eventually develop treatment-resistant depression (TRD) (Bouaziz et al., 2023).

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a recognized treatment modality for TRD, having demonstrated in various studies (Miron et al., 2021). In 2008, the US Food and Drug Administration (FDA) granted its approval for TMS therapy. Furthermore, as of 2016, the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) has recommended TMS as a first-line treatment for MDD following the failure of antidepressants (Milev et al., 2016). Despite the abundance of evidence from randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses confirming TMS's efficacy, the limited and selective enrollment of participants undermines the generalizability of these findings (Bouaziz et al., 2023). Multiple naturalistic studies have aimed to address this shortcoming, but they relied mostly on self-rated scales or non-specific scales such as the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) (Aaronson et al., 2022; Bakker et al., 2015; Carpenter et al., 2012; Connolly et al., 2012; Hutton et al., 2023; Sackeim et al., 2020). Additionally, these naturalistic studies report mostly on traditional TMS treatments requiring patients to attend once-a-day session for several weeks, which can be burdensome. Accelerated TMS requires less time commitment as patients receive more than one treatment per day and is a more convenient option for many patients and clinics offering TMS treatments. Given that little work has been published on naturalistic outcomes for accelerated TMS (Barnes et al., 2023; Roth et al., 2023), we endeavored to evaluate the effectiveness of accelerated TMS for TRD at the Psychiatric Neuromodulation Unit of the University of Montreal Hospital Center (CHUM). The CHUM, a tertiary referral hospital in Quebec, Canada, exclusively admits referrals from secondary care settings where patients have already undergone psychiatric follow-up. In addition to assessing the therapeutic efficacy of accelerated TMS, the study also aimed to explore the association between various baseline characteristics and the subsequent improvement in depressive symptoms post-TMS therapy.

## 2.2 Methods

### 2.2.1 Study Design

We conducted a chart review of medical records of TRD patients who underwent accelerated TMS treatment at our center between January 2012 and May 2022. The review included a comprehensive examination of demographic data, clinical characteristics, severity of depression, specifics of TMS procedures and parameters, baseline and post-treatment symptom evaluations, incidence of adverse events, rates of treatment discontinuation, and reasons for treatment discontinuation.

### 2.2.2 Participants

Participants were all adults aged 18 years or older who had received a primary diagnosis of unipolar or bipolar (type 1 or 2) depressive episode as per DSM-IV or DSM-5 criteria. Patients were all referred from secondary-care settings and had showed resistance or intolerance to at least two antidepressant trials of adequate doses and duration.

Only patients who had undergone a baseline assessment of the severity of their depressive symptoms with the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Annexe A : **Échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS)**) were included in the analyses. Exclusion criteria were intracranial or intracochlear ferromagnetic implants, pregnancy, and epilepsy. Patients with comorbid psychiatric disorders, except for psychosis, were not excluded.

Participants provided free and informed written consent for the anonymous use of their data. Ethical approval of this registry study (#08.108) was obtained from the Research Ethics Board of the CHUM.

### 2.2.3 TMS Procedures

A MagPro R30/X100 device (MagVenture, Farum, Denmark) was used for TMS therapy and treatments were delivered by trained registered nurses. Three different figure-8 coils were used: Cool-B65 (depth of 31.5mm), Cool-B70 (depth of 34.0mm) and Cool-DB80 (depth of 41.8mm). Details on accelerated protocols and the available data for stimulation parameters are shown in Table 1. TMS Parameters. Motor threshold testing to determine the appropriate site and strength of stimulation was done according to standard methods

(McClintock et al., 2018; Zangen et al., 2023). Intersession interval for all protocols was at least 45 minutes.

**Table 1.** TMS Parameters

	Completers sample		Patients excluded from the completer sample		p value
	N <sup>a</sup>	N(%) or M(SD)	N <sup>b</sup>	N(%) or M(SD)	
Coil used	84		27		<b>0.035<sup>c</sup></b>
Cool B-65		12 (8.1)		10 (17.2)	
Cool B-70		65 (44.2)		15 (25.9)	
Cool D-B80		7 (4.8)		2 (3.4)	
Number of daily TMS sessions	147	2.7 (0.9)	58	2.4 (0.8)	<b>0.044<sup>c</sup></b>
Total number of TMS sessions	147	32.9 (5.3)	58	21.8 (10.0)	<b>&lt;0.001<sup>d</sup></b>
<b>Bilateral protocols</b>					
Right rMT (%)	35	41.8 (7.8)	6	41.0 (10.3)	0.826
Right stimulation intensity (% of right rMT)	35	99.7 (3.8)	6	101.7 (4.1)	0.259
Number of right pulses per session	25	648 (166.1)	6	800.0 (309.8)	0.291
Left rMT (%)	35	41.1 (7.5)	6	40.2 (8.5)	0.794
Left stimulation intensity (% of left	35	115.7 (9.5)	6	111.7 (9.8)	0.342



rMT)					
Number of left pulses per session	34	2761.8 (841.4)	6	2700.0 (1759.5)	0.936
Frequency	35		6		0.115
20Hz left DLPFC and 1Hz right DLPFC		1 (0.7)		1 (1.7)	
20Hz left DLPFC and cTBS right DLPFC		29 (19.7)		3 (5.2)	
iTBS left DLPFC, cTBS right DLPFC and 20Hz left DLPFC		5 (3.4)		2 (3.4)	

---

**Unilateral protocols**

rMT (%)	88	46.0 (8.5)	39	46.4 (11.1)	0.841
Stimulation intensity (% of rMT)	86	111.9 (6.2)	37	112.2 (4.8)	0.857
Number of pulses per session	101	2597.4 (759.2)	50	2712.0 (596.8)	0.314
Frequency	112		52		0.658
1 Hz right DLPFC		10 (6.8)		3 (5.8)	
2 Hz right DLPFC		2 (1.4)		1 (1.7)	
10 Hz left DLPFC		5 (3.4)		4 (6.9)	
18 Hz left DLPFC		3 (2.0)		1 (1.7)	
20 Hz left DLPFC		67 (45.6)		36 (62.1)	
iTBS left DLPFC		25 (17.0)		7 (12.1)	

---

M, mean; SD, standard deviation; TMS, Transcranial Magnetic Stimulation; rMT, resting Motor Threshold.

<sup>a</sup>Number of data available in the completers sample.

<sup>b</sup>Number of data available for patients excluded from the completer sample.

<sup>c</sup>p < 0.05

<sup>d</sup>p < 0.01

---

#### 2.2.4 Clinical Assessment

Severity of symptoms assessments were done using various mood scales, including the MADRS, the Beck Depression Inventory II (BDI-II) (Annexe B : **Inventaire de Beck pour la dépression-II (BDI-II)**), the Hamilton Anxiety rating scale (HAM-A) (Annexe C : **Échelle Hamilton de l'anxiété (HAM-A)**), and the Beck Anxiety Inventory (BAI) (Annexe D : **Inventaire de Beck pour l'anxiété (BAI)**). The MADRS and the HAM-A were administered by trained registered nurses involved in clinical research with TMS. Baseline assessments were done on the first and last day of treatment.

Primary endpoints were remission rates ( $\leq 10$  MADRS score (Keller, 2003)), response rates ( $\geq 50\%$  improvement on the MADRS (Nierenberg and DeCecco, 2001)) and partial response rates ( $\geq 25\%$  and  $< 50\%$  improvement on the MADRS (Nierenberg and DeCecco, 2001)). A secondary outcome was the percentage of improvement (Bouaziz et al., 2023).

#### 2.2.5 Statistical Analysis

Descriptive statistics on demographic data, clinical characteristics, depression severity, stimulation parameters, course of TMS treatment, and baseline evaluations of symptoms were reported for each study subsamples. Straight-line distance between patients' residences and the CHUM were also reported for patients in each study subsamples, except for patients who were hospitalized during TMS treatment. Descriptive statistics on adverse events, treatment discontinuation rates, and reasons of treatment discontinuation were reported for the total sample.

Baseline and post-treatment evaluations of symptoms were compared using paired samples t-tests. Responders and non-responders within the completers sample, as well as patients with  $< 25\%$  improvement and patients with  $\geq 25\%$  improvement, were compared on baseline characteristics using independent samples t-tests and chi-square tests. The relationship between baseline characteristics and both the post-treatment MADRS scores and the percentage of improvement in depressive symptoms were explored using pairwise Pearson correlation and one-way analysis of variance (ANOVA). The completers sample and patients excluded from the completer sample were compared in terms of baseline characteristics and TMS procedures using independent samples t-tests and chi-square tests. In situations where  $> 20\%$  of cells in the contingency table had expected counts below 5, Fisher's

exact test was used as an alternative to the chi-square test. Finally, clinical effectiveness of three different TMS coils were compared in terms of treatment response.

## 2.3 Results

### 2.3.1 Clinical Characteristics

We collected data from 247 patients. Our Intent-to-Treat (ITT) included individuals undergoing treatment for TRD. This ITT sample excluded patients due to: Missing of all demographic and treatment details ( $N=4$ ); primary diagnosis other than unipolar or bipolar depression ( $N=29$ ); concurrent neuromodulation treatment during TMS ( $N=1$ ); baseline MADRS score  $< 10$  ( $N=6$ ); treatment with a TMS system other than MagVenture ( $N=2$ ). The ITT sample therefore stood at 205 patients. For the completer sample, patients not only had to fit the ITT inclusion criteria but also needed to have undergone at least 20 TMS sessions and have a post-treatment MADRS assessment available. With an additional 59 patients excluded based on these criteria, the completer sample totaled 147 patients.

Table 2. Demographic Characteristics of the Sample shows baseline demographic data, clinical characteristics, and depression severity as well as the number of available data for each variable. Completer sample represented one hundred and forty-seven ( $N=147$ ) patients, with 55.1% females, average age of 47.7 ( $\pm 14.0$ ), 84.4% unipolar depression, and 4.2 ( $\pm 2.4$ ) antidepressant medication trials. Within the completer sample, 21.1% ( $N=31$ ) of patients were in mild depression at baseline (MADRS between 11 and 19), 70.1% ( $N=103$ ) were in moderate depression (MADRS between 20 and 34), and 8.8% ( $N=13$ ) were in severe depression (MADRS between 35 and 60) (Montgomery and Asberg, 1979).

**Table 2.** Demographic Characteristics of the Sample

Completers sample		Patients excluded from the completer sample		
$N^a$	$N(\%)$ or $M(SD)$	$N^b$	$N(\%)$ or $M(SD)$	p value

<b>Demographic data</b>					
Females	147	81 (55.1)	58	33 (56.9)	0.877
Age (years)	147	47.7 (14.0)	58	49.1 (11.6)	0.454
Less than 60 years old	147	109 (74.1)	58	49 (84.5)	0.141
60 years old and older	147	38 (25.9)	58	9 (15.5)	0.141
Years of education	88	15.7 (2.9)	34	15.0 (3.4)	0.250
Distance from clinic to domicile (km)	111	16.7 (25.6)	46	11.4 (10.7)	0.071
Residence	113		47		0.274
Same urban area as clinic		90 (79.6)		41 (87.2)	
Other cities		23 (20.4)		6 (12.8)	
<b>Clinical characteristics</b>					
Primary diagnosis	147		58		0.786
Unipolar depression		124 (84.4)		47 (81.0)	
Bipolar I depression		10 (6.8)		4 (6.9)	
Bipolar II depression		13 (8.8)		7 (12.1)	
Baseline MADRS	147	25.2 (6.9)	58	27.3 (7.2)	0.057
Baseline BDI-II	92	34.7 (9.5)	26	37.8 (9.7)	0.153
Baseline HAM-A	104	17.4 (7.0)	51	20.0 (7.2)	<b>0.038<sup>c</sup></b>
Baseline BAI	100	19.4 (11.1)	27	22.1 (14.3)	0.372
Use of antidepressants	129	114 (77.6)	52	42 (72.4)	0.233
Use of antipsychotics	128	74 (50.3)	52	25 (43.1)	0.251
Use of mood stabilizers	128	27 (18.4)	52	13 (22.4)	0.693
Use of benzodiazepine	127	52 (35.4)	52	23 (39.7)	0.740
Use of stimulants	128	15 (10.2)	52	5 (8.6)	0.798
<b>Depression</b>					

<b>severity</b>					
Age of depression onset (years)	84	27.5 (11.5)	31	30.9 (11.1)	0.156
Mild baseline depression	147	31 (21.1)	58	9 (15.5)	0.674
Moderate baseline depression	147	103 (70.1)	58	43 (74.1)	0.674
Severe baseline depression	147	13 (8.8)	58	6 (10.3)	0.674
Total number of depressive episodes	85	2.8 (1.6)	29	2.7 (1.6)	0.576
Duration of current episode (months)	81	46.6 (43.7)	33	66.9 (69.9)	0.128
Number of prior overall antidepressants trials	109	4.2 (2.4)	38	5.1 (2.6)	<b>0.042<sup>c</sup></b>
Number of prior overall antipsychotics trials	109	1.5 (1.4)	38	2.1 (1.4)	<b>0.031<sup>c</sup></b>
Number of prior overall mood stabilizers trials	109	0.6 (0.9)	38	1.0 (1.0)	<b>0.021<sup>c</sup></b>
Number of prior overall benzodiazepine trials	109	0.6 (1.1)	38	0.8 (1.2)	0.342
Number of prior overall stimulants trials	108	0.4 (0.8)	38	0.4 (1.1)	0.856
History of prior psychiatric hospitalization	109	48 (32.7)	42	22 (37.9)	0.369
History of prior ECT treatment	121	21 (14.3)	52	11 (19.0)	0.670

History of prior TMS treatment	117	2 (1.4)	50	2 (3.4)	0.584
History of prior ketamine treatment	117	2 (1.4)	49	1 (1.7)	1.000

M, mean; SD, standard deviation; km, kilometers; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory II; HAM-A, Hamilton Anxiety rating scale; BAI, Beck Anxiety Inventory

<sup>a</sup>Number of data available for the completers sample.

<sup>b</sup>Number of data available for the non-completers sample.

<sup>c</sup>p < 0.05

Psychiatric comorbidities were reported for 57.1% of the completer sample. On average, patients with psychiatric comorbidities experienced 1.6 ( $\pm 0.9$ ) distinct comorbid conditions. Within the completer sample, patients reported suffering from comorbid personality disorders (38.8%), anxiety disorders (28.6%), neurodevelopmental disorders (10.9%), obsessive-compulsive disorder (OCD) (4.8%), dysthymia (4.1%), post-traumatic stress disorder (PTSD) (3.4%), neurodegenerative diseases (1.4%), substance use disorders (1.4%), eating disorders (0.7%) and learning disabilities (0.7%).

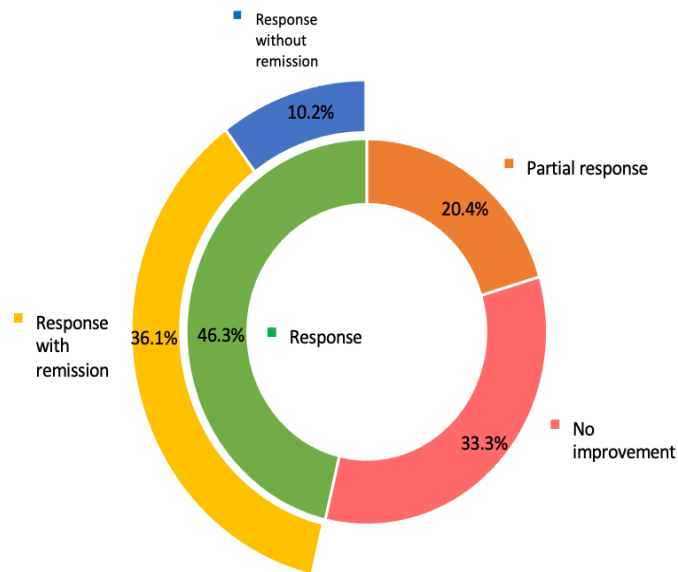
### 2.3.2 TMS parameters and treatment course

In the completer sample, most patients received TMS therapy using a figure-8 Cool-B70 coil (MagVenture, Farum, Denmark) with a unilateral 20Hz stimulation protocol targeting the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (46.3%), or a bilateral TMS protocol at 20Hz frequency stimulating the left DLPFC combined with continuous TBS (cTBS) inhibiting the right DLPFC (19.0%) (Table 1. TMS Parameters). Average total number of TMS sessions was 32.9 ( $\pm 5.3$ ) for the completer sample (Table 1. TMS Parameters).

### 2.3.3 Treatment Outcomes

Regarding clinical outcomes, 46.3% (N=68) of the completer sample met response criteria post-treatment, 36.1% (N=53) achieved remission (included in responders), 20.4% (N=30) were partial responders, and 33.3% (N=49) did not improve (Figure 4).

Fig 1. Percentage distribution of patients based on treatment outcomes

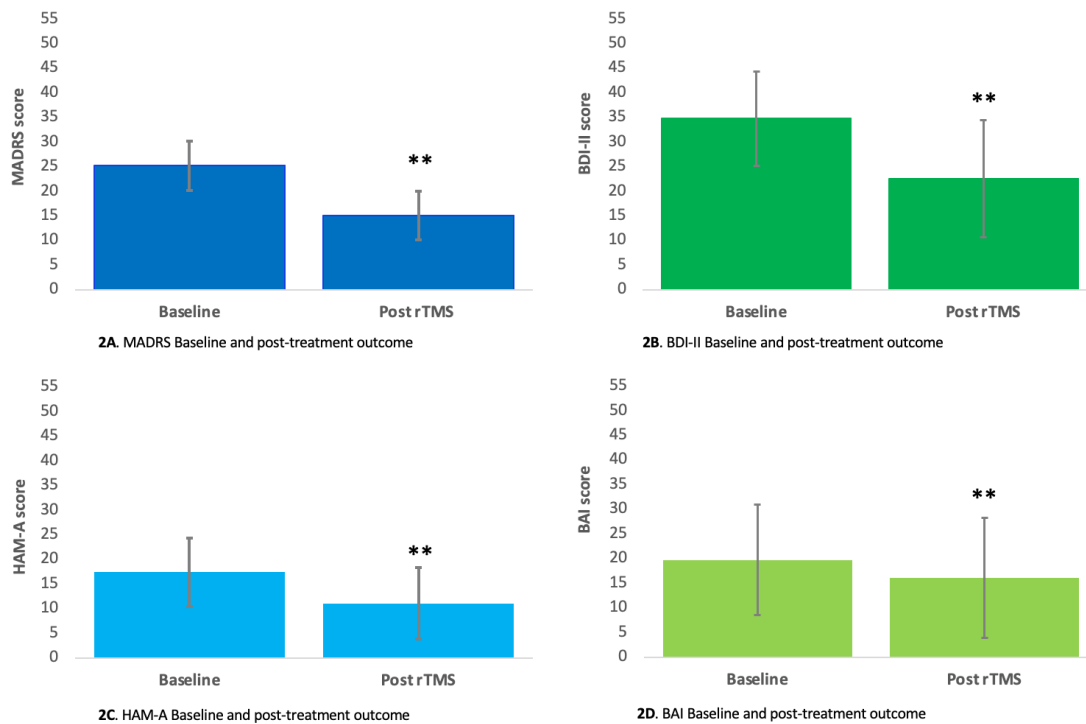


**Figure 4.** Values reported in percentages %. Clinical outcomes are response (i.e.,  $\geq 50\%$  improvement on the MADRS), partial response (i.e.,  $\geq 25\%$  and  $< 50\%$  improvement on the MADRS), no improvement (i.e.,  $< 25\%$  improvement on the MADRS), remission (i.e.,  $\leq 10$  score on the MADRS post-treatment) and response without remission (i.e.,  $\geq 50\%$  improvement on the MADRS and a  $>10$  score on the MADRS post-treatment).

Overall for the completer sample, the post-treatment MADRS scores ( $M=15.1$ ,  $SD=8.7$ ) were significantly lower than the baseline MADRS scores ( $M=25.2$ ,  $SD=6.9$ ) ( $t(146)=-15.51$ ,  $p<0.001$ ,  $d=-1.28$ ) (Figure 5A). Post-treatment BDI-II scores ( $M=22.6$ ,  $SD=11.9$ ) were significantly lower than the baseline BDI-II scores ( $M=34.8$ ,  $SD=9.6$ ) ( $t(74)=-10.63$ ,  $p<0.001$ ,  $d=-1.23$ ) (Figure 5B). The completer sample demonstrated a mean improvement of  $41.0\%$  ( $\pm 28.7$ ) on the MADRS scale, while mean score improvement on the BDI-II was  $35.4\%$  ( $\pm 27.1$ ). Overall, the post-treatment HAM-A scores ( $M=11.1$ ,  $SD=7.3$ ) were significantly lower than the baseline HAM-A scores ( $M=17.4$ ,  $SD=6.9$ ) ( $t(100)=-9.92$ ,  $p<0.001$ ,  $d=-0.99$ ) (Figure 5C). On average, the completer sample exhibited a decrease of  $34.5\%$  ( $\pm 40.6$ ) in their scores on the HAM-A scale after TMS treatment. The same trend can be observed on the patient-rated BAI where post-treatment scores ( $M=16.0$ ,  $SD=12.2$ ) were

significantly lower than the baseline scores ( $M=19.7$ ,  $SD=11.2$ ) ( $t(94)=-4.03$ ,  $p<0.001$ ,  $d=-0.41$ ) (Figure 5D). The completer sample demonstrated a mean improvement of 12.6% ( $\pm 73.4$ ) on the BAI scale. Finally, clinical outcomes were compared based on the different coils used, and no significant difference was observed in terms of response rates.

**Fig.2** Mood scales outcomes for completers' sample



**Figure 5.** Mean depression and mood scales scores, at baseline and post TMS treatment. \*\*  $\Delta p$ -value  $> .001$ .

### 2.3.4 Tolerability

Within the ITT sample ( $N=205$ ), 25.5% of patients withdrew from treatment for various reasons: no improvement (13.7%), manifestation of a hypomanic switch (2.4%), inability to tolerate the stimulation (2.0%), experiencing a suicidal crisis (1.5%) or other factors (5.4%) (e.g., being positive for COVID-19, other personal commitments, etc.). Additional missing post-treatment evaluation on the MADRS was due to logistical reasons (4.4%). Among the ITT sample, the most common adverse events were headaches (37.1%),



pain at the stimulation site (32.2%) and fatigue (22.4%) (Table 3). No serious adverse events were reported.

**Table 3.** Adverse Events

	Frequency (N = 205)	Percentage %
Headache	76	37.1
Pain at the stimulation site	66	32.2
Fatigue	46	22.4
Dizziness	19	9.3
Jaw pain	13	6.3
Nausea	13	6.3
Jaw contraction	11	5.4
Insomnia	9	4.4
Hand contraction	6	2.9
Discomfort	6	2.9
Diarrhea	4	1.9
Toothache or facial pain	3	1.5
Facial contractions	3	1.5
Constipation	2	1.0
Numbness of an arm	2	1.0
Numbness of the face	1	0.5
Numbness of a lower limb	1	0.5
Numbness of a hand	1	0.5
Lower limb contraction	1	0.5
Anxiety/agitation/panic during treatment	1	0.5

### 2.3.5 Variables Associated with the Improvement of Symptoms after TMS

A secondary objective of this study was to explore the association between various variables and the improvement of depressive symptoms following TMS therapy (Table 4). Statistically significant positive correlations were observed in the completer sample between post-treatment MADRS scores and baseline mood scales scores: baseline MADRS scores

( $r=0.51$ ,  $p<0.001$ ), BDI-II ( $r=0.41$ ,  $p<0.001$ ), HAM-A ( $r=0.36$ ,  $p<0.001$ ) and BAI ( $r=0.27$ ,  $p=0.007$ ). A Chi-square statistical test revealed a highly significant association between the baseline severity of depressive symptoms and the likelihood of achieving remission following TMS therapy ( $X^2(2, 147) = [16,5]$ ,  $p < 0.001$ ). Notably, individuals within the severe depression group exhibited a statistically elevated probability of failing to reach remission, while those within the mild depressive symptoms demonstrated a significantly heightened likelihood of achieving remission post-TMS treatment.

**Table 4.** Comparisons between Responders and Non-Responders

	Responders	Non-responders	
	N(%) or M(SD)	N (%) or M(SD)	P value
<b>Demographic data</b>			
Females	41 (60.3)	40 (50.6)	0.250
Age (years)	49.6 (15.0)	46.0 (12.9)	0.112
Less than 60 years old	45 (66.2)	64 (81.0)	0.058
60 years old and older	23 (33.8)	15 (19.0)	0.058
Years of education	15.9 (2.4)	15.6 (3.2)	0.544
Distance from clinic to domicile (km)	18.0 (31.0)	15.6 (20.4)	0.632
Residence			0.640
Same urban area as clinic	42 (82.4)	48 (77.4)	
Other cities	9 (17.6)	14 (22.6)	
<b>Clinical characteristics</b>			
Primary diagnosis			0.240
Unipolar depression	60 (88.2)	64 (81.0)	
Bipolar I depression	5 (7.4)	5 (6.3)	
Bipolar II depression	3 (4.4)	10 (12.7)	
Baseline MADRS	24.0 (7.6)	26.2 (6.0)	0.050
Baseline BDI-II	33.2 (10.0)	35.8 (9.1)	0.197
Baseline HAM-A	16.6 (6.9)	18.3 (7.1)	0.226
Baseline BAI	17.8 (8.6)	20.7 (12.7)	0.184

Use of antidepressants	50 (86.2)	64 (90.1)	0.585
Use of antipsychotics	34 (59.6)	40 (56.3)	0.723
Use of mood stabilizers	10 (17.5)	17 (23.9)	0.395
Use of benzodiazepine	23 (41.1)	29 (40.8)	1.000
Use of stimulants	6 (10.5)	9 (12.7)	0.787

---

**Depression**

**severity**

Age of depression onset (years)	28.7 (11.3)	26.6 (11.8)	0.431
Mild baseline depression	19 (27.9)	12 (15.2)	0.164
Moderate baseline depression	43 (63.2)	60 (75.9)	0.164
Severe baseline depression	6 (8.8)	7 (8.9)	0.164
Total number of depressive episodes	2.7 (1.6)	3.0 (1.6)	0.438
Duration of current episode (months)	51.7 (50.9)	43.4 (38.8)	0.410
Number of prior overall antidepressants trials	3.8 (2.4)	4.4 (2.4)	0.202
Number of prior overall antipsychotics trials	1.5 (1.5)	1.5 (1.3)	0.937
Number of prior overall mood stabilizers trials	0.6 (0.9)	0.6 (0.9)	0.823
Number of prior overall benzodiazepine trials	0.6 (1.1)	0.6 (1.1)	0.842
Number of prior overall stimulants trials	0.5 (0.9)	0.4 (0.7)	0.416
History of prior psychiatric hospitalization	23 (52.3)	25 (38.5)	0.173
History of prior ECT treatment	11 (21.2)	10 (14.5)	0.468
History of prior TMS treatment	1 (2.0)	1 (1.5)	1.000

History of prior ketamine treatment	2 (4.0)	0 (0.0)	0.181
-------------------------------------	---------	---------	-------

---

M, mean; SD, standard deviation; km, kilometers; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory II; HAM-A, Hamilton Anxiety rating scale; BAI, Beck Anxiety Inventory

---

Moreover, a statistically significant positive correlation was observed between the number of overall antidepressant trials and the post-treatment MADRS scores ( $r=0.24$ ,  $p=0.01$ ), indicating that as the number of antidepressant trials increases, there is a corresponding elevation in post-treatment MADRS scores.

In the complete sample, neither the presence of psychiatric comorbidities nor the mean count of distinct comorbid psychiatric conditions exhibited a statistically significant association with the outcomes of TMS treatment between responders and non-responders. Additionally, the geographical proximity, measured as the straight-line distance ("as the crow flies") between the UNP clinic and patients' residences, did not show a statistically significant association with treatment response. Moreover, this distance did not exhibit a statistically significant correlation with the mean percentage of improvement on the MADRS. The analysis further revealed that patients residing within the same urban locality as the clinic and those living in different cities did not display significantly different response rates or mean percentages of improvement on the MADRS.

### 2.3.6 Comparisons of Study Subsamples

Finally, an examination was conducted to determine if there were significant differences between the completer sample and those excluded from the completer sample. The results revealed that patients excluded had a significantly higher mean number of antidepressant trials ( $M=5.1$ ,  $SD=2.6$ ) compared to patients in the completer sample ( $M=4.2$ ,  $SD=2.4$ ) ( $t(145)=-2.0$ ,  $p=0.042$ ,  $d=-0.4$ ). Additionally, on average, patients excluded from the completer sample made significantly more attempts with mood regulators ( $M=1.0$ ,  $SD=1.0$ ) compared to patients in the completer sample ( $M=0.6$ ,  $SD=0.9$ ) ( $t(145)=-2.3$ ,  $p=0.021$ ,  $d=-0.4$ ). Also, patients excluded from the completer sample had a significantly higher mean number of antipsychotics trials ( $M=2.1$ ,  $SD=1.4$ ) in contrast to patients in the completer sample ( $M=1.5$ ,  $SD=1.4$ ) ( $t(145)=-2.2$ ,  $p=0.031$ ,  $d=-0.4$ ). Nonetheless, patients excluded from the completer sample did demonstrate significantly higher mean baseline HAM-A scores ( $M=20.0$ ,  $SD=7.2$ ) in contrast to patients in the completer sample ( $M=17.4$ ,  $SD=7.0$ ).

( $t(153)=-2.1$ ,  $p=0.038$ ,  $d=-0.4$ ). Finally, there were no difference in terms of presence or number of psychiatric comorbidities between patients in the completer sample and those excluded. Also, distance between patients' residences and the UNP, or urban area of residence did not differ significantly between the two subsamples.

## 2.4 Discussion

The aim of this study was to shed light on the real-world outcomes of accelerated TMS treatment for TRD. While a significant body of literature supports TMS's effectiveness for TRD (Fitzgerald et al., 2022), naturalistic data remains understudied (Bouaziz et al., 2023). Studies like ours are necessary due to the use of more inclusive criteria than RCTs (Carpenter et al., 2012). For example, the pivotal trial that initially led to FDA-approval solely included unipolar patients and excluded patients undergoing antidepressant treatment, those with a history of treatment failure with other neuromodulation techniques, those with MDD episode lasting more than three years, and those with concurrent psychiatric comorbidity (O'Reardon et al., 2007). Such selection criteria do not represent the real-world diversity within the TRD population. To address this issue, several naturalistic studies have been carried out. Unfortunately, they themselves suffered from limitations. For example, reports on the large NeuroStar Advanced Therapy System Clinical Outcomes Registry examining TMS for TRD solely used patient-rated scales or clinician-rated instrument not specific to depression, such as the CGI (Aaronson et al, 2022; Hutton et al., 2023; Sackeim et al., 2020). In contrast, our study focused on accelerated TMS protocols and also included clinician-rated depression rating scales in addition to patient-rated scales. Our study is similar in many ways to a recent naturalistic study by Bouaziz et al. (2023) (N=435), which also did not exclude patients with complex psychiatric presentations, had minimal treatment-resistance criteria, and used clinician-rated scales, but did not include accelerated treatments (Bouaziz et al., 2023).

In our completers sample, a significant improvement in both clinician-assessed and self-reported depressive symptoms following TMS therapy was observed (Figure 5AB). The average baseline MADRS scores indicated a moderate level of depression, whereas the average post-treatment scores showed a shift towards mild depression. Clinicians often perceive patient improvements earlier than the patients themselves. Consistent with existing

literature, our study also showed a higher mean percentage improvement in clinician-rated scales compared to self-rated scales (Cuijpers et al., 2010).

Moreover, our analysis revealed a statistically significant average improvement of comorbid anxiety symptoms post-TMS therapy for TRD (Figure 5CD). These findings align with other naturalistic studies reporting significant alleviation of comorbid anxiety symptoms in MDD patients post-TMS treatment (Griffiths et al., 2019; Hutton et al., 2023).

Using the clinician-administered MADRS, we reported a 46.3% response rate (Figure 4). This differs from the response rate of 65% reported in the recent, large-scale naturalistic study referenced earlier (Sackeim et al., 2020). These disparities in outcomes could be attributed to the previous study's reliance on another assessing tool (the 9-item Patient Health Questionnaire [PHQ-9]). While the PHQ9 primarily focuses on depressive symptoms, the MADRS encapsulates aspects of anxiety. This distinction is crucial in providing a nuanced understanding of the symptomatology and its progression over time. In our study, the patient sample also included 27 participants who had undergone a novel prolonged intermittent Theta Burst Stimulation (piTBS) protocol, which unfortunately yielded disappointing results (Richard et al., 2022). Consistent with existing literature, our sample found TMS to be well-tolerated, with only 1.9% discontinuing treatment due to intolerance (Fitzgerald et al., 2022). The most common reason for treatment discontinuation in the total sample was the lack of improvement (14%). Early discontinuation of treatment after 20 TMS sessions was initially common at our clinic, when no signs of improvement were seen. It has now been demonstrated that some patients are slow responders, with some not even reaching a plateau of improvement after 30 sessions (Kaster et al., 2019). This suggests that some of our early discontinuers might have eventually improved with prolonged treatment.

A secondary objective of this study was to explore the factors associated with improved depressive symptoms following TMS. We found a significant association between baseline severity of depressive symptoms and remission to TMS. Specifically, patients who presented with severe depressive symptoms at baseline exhibited a reduced likelihood of achieving remission, whereas those with milder depressive symptoms demonstrated a statistically significant increased probability of attaining symptom remission. This finding is consistent with previous literature suggesting milder depressive episodes are predictive of a more favorable response to TMS (Beuzon et al., 2017; Kar, 2019). The positive correlation observed between the overall number of antidepressant trials and post-treatment MADRS scores was weak. Additionally, no significant disparity was seen between responders and

non-responders regarding the degree of treatment resistance. This is consistent with existing literature that reported mixed findings, with some studies indicating no relationship between treatment resistance degree and clinical outcomes following TMS (Fitzgerald, 2020; McClintock et al., 2018). When comparing clinical outcomes across different TMS coils, we found no significant difference in response rates between the groups. The DB80 coil is characterized by a broader magnetic field, which could theoretically lead to greater therapeutic effects. However, our study did not demonstrate a statistically significant difference in this regard. This outcome is consistent with existing literature, which, to our knowledge, has not shown any discernible difference in clinical efficacy among these coils. Lastly, the presence of psychiatric comorbidities, or residing far from the clinic, did not significantly correlate with increased rates of non-response or treatment discontinuation among the patients.

Patients excluded from the completers' cohort demonstrated higher average levels of anxiety symptoms and more frequent usage of various therapeutic interventions, such as antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers, pointing to a greater degree of treatment resistance (Table 2). The significant association between the patients' subsamples and the magnetic coil used is likely a type I error, given that a substantial proportion (54.1%) of the total sample had missing data about the coils used (Table 1).

This naturalistic retrospective chart review has inherent limitations, such as missing data for baseline demographics, treatment parameters and outcomes. This in part due to the fact that this was a retrospective and not a prospective study, and that the database was managed by the clinical team instead of a dedicated research team. Missing data was also not flagged for the clinical team, a problem now resolved in prospective studies using electronic data systems. Missing data likely affected the effect size of multiple results and may have led to type I and type II errors. However, real-world studies like ours offer valuable insights for clinicians by including more representative patients compared to RCTs (Aaronson et al., 2022). TMS centers can overcome this limitation by implementing electronic data collection systems with automated reminders for assessments. Another limitation of this study is the absence of long-term follow-up psychiatric evaluations. Lastly, standardized adverse event questionnaires and treatment-resistance assessment tools like the Antidepressant Treatment History Form (ATHF) could be used in the future (Sackeim et al., 2019).

## 2.5 Conclusion

The findings of our study underscore the effectiveness and tolerability of TMS for TRD in a real-world clinical setting. Two-thirds of the completers sample exhibited an improvement in their depressive symptoms. This emphasizes the need of expanding funding and educational initiatives for TMS therapy to increase accessibility for the estimated 700,000 TRD patients in Canada (Goldbloom and Gratzner, 2020). We also confirmed a previous observation that less severe baseline depression levels were significantly associated with better clinical outcomes following TMS therapy. These results align with the recommendation outlined by CANMAT (2016), which proposes TMS as a first-line treatment for MDD patients who have failed at least one antidepressant treatment. Though no statistically significant difference was found between responders and non-responders in terms of degree of treatment resistance, and the statistically significant positive correlation observed between prior antidepressant trials and post-treatment MADRS scores indicated a weak association. Therefore, future multi-site, real-world studies are needed to continue exploring predictive factors for TMS response. The objective of these studies would be to arm clinicians with valuable insights to enhance their ability to inform TRD patients about their prognosis. Additionally, patients excluded from the completer sample were more severely ill than those in the completers sample, with the primary reason for treatment discontinuation being a lack of improvement. Recent research suggests that many TRD patients may require more TMS sessions than others to achieve response (Kaster et al., 2019). Clinicians should bear this in mind when making decisions regarding treatment termination and when advising TRD patients.



## **Acknowledgements**

We would like to thank the UNP's nurses Ana Baker, Georgina Yavo, Nathalie Desjardins and Sylvie Tieu for the data collection and the patient care. Additionally, we would like to thank Nazim Medjahed, an intern at the UNP, for his help with data compilation.

## **Conflict of Interest**

The authors declare that there is no conflict of interest in relation to this work.

## **Funding**

JPM reports unrestricted grants from Brain & Behavior Research Foundation, and from Fonds Monique Gaumont.

## **Credit authorship contribution statement:**

CML: data collection, formal analysis, writing the original draft; VDJ: data curation, writing- review & editing; DKN: review & editing; MPFG: review & editing; ES: review & editing; PL: Conceptualization, review & editing; JPM: Conceptualization, validation, writing- review & editing.

## References

- Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Hutton, T.M., Kraus, S., Mina, M., Pages, K., Shi, L., West, W.S., Sackeim, H.A., 2022. Comparison of clinical outcomes with left unilateral and sequential bilateral Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) treatment of major depressive disorder in a large patient registry. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 15, 326–336.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.01.006>
- Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J., Kennedy, S.H., Downar, J., 2015. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul*. 8, 208–215.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>
- Barnes, R., Skvarc, D., Fitzgerald, P.B., Berk, M., Dean, O.M., Dodd, S., Schriemer, T., Singh, A.B., 2023. Equal remission rates and reduced length of hospital stay with twice-daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for major depression - A large naturalistic retrospective cohort association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 127, 110820.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110820>
- Beuzon, G., Timour, Q., Saoud, M., 2017. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *Encephale*. 43, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.11.002>
- Bouaziz, N., Laidi, C., Bulteau, S., Berjamine, C., Thomas, F., Moulrier, V., Benadhira, R., Szekely, D., Poulet, E., Galvao, F., Guillin, O., Castillo, M.-C., Sauvaget, A., Plaze, M., Januel, D., Brunelin, J., Rotharmel, M., 2023. Real world transcranial magnetic stimulation for major depression: A multisite, naturalistic, retrospective study. *J Affect Disord*. 326, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.070>

- Carmody, T.J., Rush, A.J., Bernstein, I.H., Brannan, S., Husain, M.M., Trivedi, M.H., 2006. Making clinicians lives easier: guidance on use of the QIDS self-report in place of the MADRS. *J Affect Disord.* 95, 115–118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.024>
- Carpenter, L.L., Janicak, P.G., Aaronson, S.T., Boyadjis, T., Brock, D.G., Cook, I.A., Dunner, D.L., Lanocha, K., Solvason, H.B., Demitrack, M.A., 2012. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety.* 29, 587–596. <https://doi.org/10.1002/da.21969>
- Connolly, K.R., Helmer, A., Cristancho, M.A., Cristancho, P., O’Reardon, J.P., 2012. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry.* 73, e567-573. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07413>
- Cuijpers, P., Li, J., Hofmann, S.G., Andersson, G., 2010. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 30, 768–778. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.06.001>
- Fitzgerald, P.B., 2020. An update on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Affect Disord.* 276, 90–103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.067>
- Fitzgerald, P.B., Gill, S., Breakspear, M., Kulkarni, J., Chen, L., Pridmore, S., Purushothaman, S., Galletly, C., Clarke, P., Ng, F., Hussain, S., Chamoli, S., Csizmadia, T., Tolan, P., Cocchi, L., Ibrahim OAM, S., Shankar, K., Sarma, S., Lau, M., Loo, C., Yadav, T., Hoy, K.E., 2022. Revisiting the effectiveness of repetitive

- transcranial magnetic stimulation treatment in depression, again. *Aust N Z J Psychiatry*. 56, 905–909. <https://doi.org/10.1177/00048674211068788>
- Goldbloom, D.S., Gratzner, D., 2020. Barriers to Brain Stimulation Therapies for Treatment-Resistant Depression: Beyond Cost Effectiveness. *Can J Psychiatry*. 65, 193–195. <https://doi.org/10.1177/0706743719893584>
- Griffiths, C., O’Neill-Kerr, A., De Vai, R., da Silva, K., 2019. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on generalized anxiety disorder in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry*. 31, 236–241.
- Herrman, H., Kieling, C., McGorry, P., Horton, R., Sargent, J., Patel, V., 2019. Reducing the global burden of depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. *The Lancet*. 393, e42–e43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5)
- Hutton, T.M., Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Pages, K., West, W.S., Kraemer, C., Sackeim, H.A., 2023. The Anxiolytic and Antidepressant Effects of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Anxious Depression. *J Clin Psychiatry*. 84, 22m14571. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14571>
- Kar, S.K., 2019. Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 17, 25–33. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.25>
- Kaster, T.S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K.E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S.H., Lam, R.W., Daskalakis, Z.J., Blumberger, D.M., 2019. Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *Am J Psychiatry*. 176, 367–375. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091096>

- Keller, M.B., 2003. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 289, 3152–3160.  
<https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3152>
- McClintock, S.M., Reti, I.M., Carpenter, L.L., McDonald, W.M., Dubin, M., Taylor, S.F., Cook, I.A., O'Reardon, J., Husain, M.M., Wall, C., Krystal, A.D., Sampson, S.M., Morales, O., Nelson, B.G., Latoussakis, V., George, M.S., Lisanby, S.H., National Network of Depression Centers rTMS Task Group, American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments, 2018. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 79, 16cs10905. <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
- Milev, R.V., Giacobbe, P., Kennedy, S.H., Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R.W., MacQueen, G.M., Parikh, S.V., Ravindran, A.V., CANMAT Depression Work Group, 2016. 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*. 61, 561–575.  
<https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Miron, J.-P., Jodoin, V.D., Lespérance, P., Blumberger, D.M., 2021. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol*. 11, 20451253211042696.  
<https://doi.org/10.1177/20451253211042696>
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

- Nierenberg, A.A., DeCecco, L.M., 2001. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 62 Suppl 16, 5–9.
- O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., McDonald, W.M., Avery, D., Fitzgerald, P.B., Loo, C., Demitrack, M.A., George, M.S., Sackeim, H.A., 2007. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 62, 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Richard, M., Noiseux, C., Desbeaumes Jodoin, V., Blumberger, D.M., Sheen, J., Mansouri, F., Elkrief, L., Longpré-Poirier, C., Lespérance, P., Miron, J.-P., 2022. Prolonged intermittent theta burst stimulation in the treatment of major depressive disorder: a case series. *Psychiatry Res*. 315, 114709. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114709>
- Roth, Y., Hanlon, C.A., Pell, G., Zibman, S., Harmelech, T., Muir, O.S., MacMillan, C., Prestley, T., Purselle, D.C., Knightly, T., Tendler, A., 2023. Real world efficacy and safety of various accelerated deep TMS protocols for major depression. *Psychiatry Res* 328, 115482. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115482>
- Sackeim, H.A., Aaronson, S.T., Bunker, M.T., Conway, C.R., Demitrack, M.A., George, M.S., Prudic, J., Thase, M.E., Rush, A.J., 2019. The assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res*. 113, 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.021>
- Sackeim, H.A., Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Hutton, T.M., Mina, M., Pages, K., Verdoliva, S., West, W.S., 2020. Clinical outcomes in a large registry of patients with

major depressive disorder treated with Transcranial Magnetic Stimulation. *J Affect Disord.* 277, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.005>

Zangen, A., Zibman, S., Tendler, A., Barnea-Ygael, N., Alyagon, U., Blumberger, D.M., Grammer, G., Shalev, H., Gulevski, T., Vapnik, T., Bystritsky, A., Filipčić, I., Feifel, D., Stein, A., Deutsch, F., Roth, Y., George, M.S., 2023. Pursuing personalized medicine for depression by targeting the lateral or medial prefrontal cortex with Deep TMS. *JCI Insight.* 8, e165271. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.165271>

### **3. Discussion générale**

#### **3.1 Résumé des objectifs**

Puisque le traitement de l'épisode dépressif majeur réfractaire avec la TMS accélérée est sous-étudié en pratique clinique réelle, l'objectif général du présent mémoire était de faire un recensement de la banque de données médicales des patients dépressifs réfractaires ayant reçu un traitement de TMS accélérée à l'UNP entre janvier 2012 et mai 2022. Plus précisément, nous avons pour objectifs de

1. Examiner l'efficacité de la TMS accélérée pour l'épisode dépressif majeur réfractaire telle qu'administrée à l'UNP, qui est une clinique de troisième ligne au Québec ;
2. Évaluer la tolérabilité de la TMS accélérée telle qu'administrée à des patients dépressifs réfractaires à l'UNP du CHUM ;
3. Analyser les caractéristiques cliniques des patients dépressifs réfractaires associées à l'amélioration de leurs symptômes dépressifs suivant un traitement par TMS accélérée.

Nous avons émis l'hypothèse que la TMS accélérée est un traitement efficace pour l'épisode dépressif réfractaire chez les patients de l'UNP du CHUM.

#### **3.2 Résultats saillants et interprétation**

Premièrement, la thérapie par TMS accélérée a diminué significativement la sévérité des symptômes dépressifs telle que mesurée par le clinicien et par le patient lui-même (Figure 5AB). En moyenne, les scores MADRS des patients avant la thérapie par TMS accélérée correspondaient à une dépression modérée, mais après la TMS accélérée, les scores MADRS moyens indiquaient une dépression légère. L'efficacité de la TMS accélérée telle qu'administrée à l'UNP se manifeste par des résultats cliniques encourageants : un peu plus du tiers (36,1%) de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement était en rémission à la suite du traitement, presque la moitié (46,3%) a répondu au traitement et environ un cinquième (20,4%) ont répondu partiellement au traitement (Figure 4). Ainsi, les deux tiers (66,7%) de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement ont présenté une amélioration d'au moins 25% de leurs symptômes dépressifs à la suite d'un traitement de TMS accélérée (



Figure 4). Ces résultats supportent l'efficacité de la TMS pour l'épisode dépressif majeur en pratique clinique réelle (Sackeim et al., 2020).

Une étude rétrospective en contexte clinique réel par Sackeim et al. (2020) a fait une analyse ITT 5010 patients dépressifs qui provenaient de 103 cliniques différentes. De cet échantillon ITT, 3814 patients ont complété un traitement de HF-rTMS ou bien de TMS bilatérale (Sackeim et al., 2020). L'évaluation des symptômes dépressifs de cet échantillon de patients a été faite avec le questionnaire d'auto-évaluation PHQ-9 qui a été utilisé pour calculer un taux de réponse de 65% et un taux de rémission de 31,7% (Sackeim et al., 2020). Un sous-échantillon de l'échantillon ayant complété un traitement (N=1170) a également reçu des évaluations avec l'échelle CGI-S qui est une échelle à une seule question évaluant la sévérité de la maladie d'un patient de 1 (normal, pas du tout malade) à 7 (parmi les patients les plus extrêmement malades) (Sackeim et al., 2020). Avec la CGI-S, le taux de rémission du sous-échantillon a été évalué à 52,5% et le taux de réponse, à 75% (Sackeim et al., 2020).

Les différences entre les résultats cliniques de la présente étude et ceux de la plus importante étude en contexte clinique réel peuvent être attribuables entre autres aux différents critères d'inclusion. Sackeim et al. (2020) ont exclu les patients dépressifs bipolaires, tandis que la présente étude a inclus des patients dépressifs bipolaires qui traversaient un épisode dépressif majeur réfractaire dans le but d'être représentative de la population clinique réelle. Bien que nous n'ayons pas observé de taux de réponse significativement différents entre les patients dépressifs bipolaires et les patients dépressifs unipolaires, une revue de littérature récente rapporte que des études examinant l'efficacité de la TMS pour des patients dépressifs bipolaires ont des résultats mitigés (Konstantinou et al., 2022). Des études randomisées avec une meilleure puissance statistique sont nécessaires pour infirmer ou confirmer l'efficacité de la thérapie par TMS pour des patients bipolaires en phase dépressive (Konstantinou et al., 2022; Nguyen et al., 2021). De plus, Sackeim et al. (2020) ont exclu les patients avec d'autres comorbidités psychiatriques que les troubles d'anxiété, tandis que la présente étude les a inclus. Même si nous n'avons observé aucune relation statistiquement significative entre la réponse au traitement de TMS et la présence de comorbidités psychiatriques, une revue de littérature récente montre que les patients dépressifs avec un diagnostic psychiatrique comorbide ont des résultats cliniques qui varient beaucoup et que l'efficacité de la TMS pour cette population de patients doit être étudiée davantage (Thompson, 2020).

Par ailleurs, les différences entre nos résultats cliniques et ceux de Sackeim et al. (2020) peuvent être expliquées par le fait que 11,6% de notre échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement ont reçu un nouveau protocole de iTBS prolongé. L'iTBS

prolongé consiste à allonger par trois fois les séances de stimulation. Donc, on administre 1800 pulsations par session plutôt que 600. Une étude précédemment conduite à l'UNP a démontré que l'iTBS prolongé avec 3 sessions par jour pendant 10 jours ouvrables a eu une efficacité inférieure au placebo chez 27 patients dépressifs réfractaires de l'UNP (Richard et al., 2022). En effet, de ces 27 patients, seulement 4 (14,8%) ont répondu au traitement et deux (7,4%) ont atteint le seuil de rémission (Richard et al., 2022).

En outre, les différences entre les résultats cliniques peuvent être dues aux différentes échelles de mesure utilisées. Pour la présente étude, la MADRS, une échelle à multiples questions administrée par un clinicien, a été utilisée pour calculer les taux de réponse et de rémission, tandis que la plus importante étude dans le domaine a rapporté des mesures du questionnaire d'auto-évaluation PHQ-9 et de l'échelle CGI-S (Sackeim et al., 2020). Bien qu'il soit important d'examiner la perception du patient dans l'amélioration de sa dépression, un questionnaire d'auto-évaluation peut être moins représentatif de la réalité qu'un questionnaire administré par un clinicien qui est expérimenté dans l'évaluation de la sévérité d'un épisode dépressif majeur réfractaire (Möller, 2000). Un questionnaire d'auto-évaluation devrait donc être une information additionnelle et ne devrait pas être utilisé pour calculer des résultats cliniques (Möller, 2000). Quant à l'échelle CGI-S, elle a l'avantage d'être rapide à administrer, puisqu'elle a une seule question. Cependant, la CGI-S n'est pas spécifique à la dépression. De plus, cette échelle a peu de fidélité interjuges parce qu'il n'y a pas de consensus en matière de notation (Morrens et al., 2022). Morrens et al. (2022) ont évalué dans une analyse post-hoc d'une étude randomisée (N=201) que la CGI-S était une solution de rechange équivalente à la MADRS pour évaluer un taux de réponse, mais que cette concordance devrait être davantage étudiée avec un échantillon plus représentatif de la population de patients dépressifs réfractaires (Morrens et al., 2022).

Deuxièmement, nous avons observé une diminution statistiquement significative de la sévérité des symptômes d'anxiété chez les patients de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement (Figure 5CD). Ces résultats concordent avec ceux d'autres études récentes de banque de données cliniques (Griffiths et al., 2019; Hutton et al., 2023). L'effet anxiolytique de la TMS accélérée pour notre échantillon dépressif réfractaire pourrait être expliqué par le fait que les troubles anxieux et l'épisode dépressif majeur sont interreliés dans leur neurobiologie. La thérapie par TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire pourrait réguler les niveaux de concentration de GABA (Baeken et al., 2017; Dubin et al., 2016), de sérotonine et de dopamine (Peng et al., 2018) qui sont également des neurotransmetteurs affectés dans les troubles anxieux (Martin et al., 2009). De plus, la thérapie par TMS module

directement l'activité du cortex préfrontal, donc, elle pourrait indirectement moduler l'activité de régions limbiques incluant l'amygdale et l'hippocampe qui sont toutes des régions jouant un rôle dans la physiopathologie de la dépression (Lai, 2019) et des troubles anxieux (Martin et al., 2009). Finalement, la TMS pour l'épisode dépressif majeur réfractaire pourrait rétablir l'activité normale de l'axe HHS (Perrin & Pariante, 2020) et pourrait rééquilibrer l'activité des systèmes nerveux sympathique et parasympathique (Sheen et al., 2022) qui sont impliqués dans la symptomatologie des troubles anxieux.

Troisièmement, comme il l'a largement été prouvé dans la littérature scientifique (Fitzgerald, Gill, et al., 2022), nous avons observé que la TMS accélérée telle qu'administrée à l'UNP est tolérable. En effet, seulement 2% de l'échantillon total a abandonné le traitement à cause des événements adverses et le traitement de seulement 2,4% de l'échantillon total a été cessé parce que l'équipe clinique soupçonnait un virage hypomaniaque. De plus, la raison principale de cessation de traitement pour notre échantillon total était une absence d'amélioration des symptômes dépressifs (13,7%). En effet, durant les premières années de l'UNP, il était commun que le traitement soit cessé si aucune amélioration n'avait été observée par l'équipe clinique après 20 séances de TMS. Dorénavant, nous savons qu'un patient peut probablement répondre lentement à la TMS sans atteindre de plateau (Kaster et al., 2019). Alors, il est possible que certains des patients de l'échantillon total qui ont terminé leur traitement avant la fin aient pu s'améliorer s'ils avaient reçu plus de sessions de TMS.

Quatrièmement, un objectif secondaire de la présente étude était d'examiner les relations des caractéristiques cliniques avec l'amélioration des symptômes dépressifs à la suite d'un traitement par TMS accélérée. Aucune variable n'était significativement associée avec la réponse après la TMS accélérée. L'unique variable significativement associée avec la rémission au traitement était la sévérité des symptômes dépressifs prétraitement. En effet, les patients sévèrement dépressifs au prétraitement avaient plus de risques de ne pas être en rémission à la fin du traitement, et les patients légèrement dépressifs avant le traitement avaient plus de chances d'être en rémission par après. Ces résultats concordent avec des revues de littérature récentes qui suggèrent qu'une dépression moins sévère prédit une réponse plus favorable à la TMS (Beuzon et al., 2017; Kar, 2019). Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le degré de résistance aux traitements et la réponse, et la corrélation positive statistiquement significative trouvée entre le degré de résistance aux traitements et les scores MADRS post-traitement indiquait une association faible. Donc, le degré de résistance aux traitements ne semble pas être un facteur prédictif de la réponse à la thérapie par TMS accélérée dans notre échantillon de patients évalués au

prétraitement et au post-traitement. Ces résultats viennent corroborer les résultats d'études antérieures qui ont trouvé des résultats mitigés (Fitzgerald, 2020; McClintock et al., 2018).

Finalement, l'échantillon de patients qui n'ont pas été évalués au post-traitement ont été exclus des analyses d'efficacité et de l'examen des associations entre les caractéristiques cliniques et l'amélioration des symptômes dépressifs parce qu'ils n'avaient pas de donnée MADRS post-traitement pour diverses raisons. Nous avons vérifié si leurs caractéristiques cliniques ou si les protocoles de TMS qu'ils avaient reçus étaient significativement différents de ceux des patients de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement. Les symptômes anxieux des patients de l'échantillon seulement évalué au prétraitement étaient significativement plus sévères au prétraitement par rapport aux patients de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement. Les patients de l'échantillon seulement évalué au prétraitement étaient également significativement plus réfractaires : ils ont essayé plus d'antidépresseurs, d'antipsychotiques et de thymorégulateurs que les patients de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement (Table 2). L'association entre le sous-échantillon des patients et la bobine magnétique était statistiquement significative, mais il est à noter qu'une grande quantité (54,1%) de données étaient manquantes sur cette dernière variable.

### **3.3 Contribution à la science**

Comme il l'a été mentionné plus haut, l'efficacité de la TMS a été largement prouvée par des méta-analyses d'études randomisées et par des revues de littérature (Miron et al., 2021). Cependant, les échantillons inclus dans ces études ne sont pas aussi représentatifs de la population de patients dépressifs réfractaires que les échantillons d'études en contexte clinique réel (Carpenter et al., 2012). Il y a eu plusieurs études de ce type sur l'efficacité de la TMS en dépression réfractaire telles que celles de Carpenter et al. (2012), de Connolly et al. (2012), de Bakker et al. (2015) et de Sackeim et al. (2020) pour n'en citer quelques-unes. Par contre, ces études ont des lacunes, soit l'exclusion de patients bipolaires et de patients avec d'autres comorbidités psychiatriques que les troubles anxieux, l'utilisation de questionnaires d'auto-évaluation et d'échelles non spécifiques à la dépression pour évaluer les résultats cliniques, ainsi que l'absence d'un degré minimum de résistance aux traitements dans leurs critères d'inclusion (Aaronson et al., 2022; Bakker et al., 2015; Carpenter et al., 2012; Connolly et al., 2012; Hutton et al., 2023; Sackeim et al., 2020). La présente étude contribue

à la science en répondant à ces lacunes. Par exemple, l'importante étude de Sackeim et ses collègues (2020) n'a pas précisé le degré minimal de résistance aux traitements dans leurs critères d'inclusion, ce qui signifie que leur échantillon n'était peut-être pas représentatif de la population dépressive réfractaire retrouvée en clinique de troisième ligne. À l'UNP, tous les patients avaient été référés par des psychiatres, ce qui témoigne de leur résistance aux traitements. Notre échantillon est similaire à celui de l'étude française de Bouaziz et al. (2023). De plus, la présente étude contribue à la science en étant une des rares études examinant les résultats cliniques réels de la TMS accélérée (Barnes et al., 2023; Roth et al., 2023). Une étude comme celle-ci offre donc aux cliniciens une perspective plus réaliste des résultats cliniques de la TMS accélérée en dépression réfractaire pour la population québécoise.

Par ailleurs, nous avons trouvé que les patients sévèrement dépressifs prétraitement sont plus à risque de ne pas être en rémission suite à un traitement de TMS accélérée, et que les patients légèrement dépressifs ont plus de chances d'être en rémission. Les cliniciens pourraient tenir compte de ce résultat lors de l'évaluation pronostique des patients présentant un haut score MADRS.

En outre, en confirmant l'efficacité et la tolérabilité de la TMS accélérée en contexte clinique réel, la présente étude souligne la nécessité d'augmenter l'accès à la TMS au Canada afin de permettre à un plus grand nombre de patients dépressifs réfractaires d'en bénéficier. Malgré les trente dernières années de recherche, l'accès à la TMS est toujours limité pour les 700 000 Canadiens qui souffrent de dépression réfractaire (Goldbloom and Gratzer, 2020). En effet, moins de la moitié des provinces et territoires canadiens couvrent les frais de la thérapie par TMS (Goldbloom and Gratzer, 2020). Il est possible que ce soit le cas si la TMS est méconnue par les gouvernements. Une étude récente conduite aux États-Unis et au Canada a démontré que l'opinion publique de la TMS est aussi négative que celle de l'ECT (Morrison et al., 2022). Une autre raison pour le manque de financement provincial de la TMS pourrait être le coût élevé de cette thérapie. Effectivement, un appareil de TMS coûte entre 20 000\$ et 100 000\$ (Priori et al., 2009); la thérapie par TMS est seulement administrée par du personnel formé et salarié; et les installations prennent de l'espace, qui doit être acheté ou loué. Donc, l'accès à la thérapie par TMS en dépression réfractaire peut être accru en augmentant le financement provincial et en procédant à des initiatives d'éducation. En outre, la TMS accélérée à l'UNP est efficace, et la résistance aux traitements n'affecte pas son efficacité dans notre échantillon, soutenant la recommandation du

CANMAT que la TMS devrait être administrée en première ligne de traitement (Milev et al., 2016). Administrer la TMS plus tôt dans l'algorithme de traitements augmenterait son accès.

### 3.4 Limites de l'étude

Premièrement, comme il l'a été mentionné plus haut, une limite inhérente d'une étude rétrospective est le manque de données. Pour la présente étude, des données étaient manquantes sur la majorité des variables (Table 1 et Table 2). Cela peut mener à des erreurs de type I et à des erreurs de type II et peut affecter la taille d'effet des résultats. Une solution pour prévenir le manque de données serait pour les cliniques de collecter les données de façon numérique plutôt que de les collecter sur papier. Par exemple, le logiciel *Research Electronic Data Capture* (REDCap) est utilisé en recherche pour acquérir des données de façon ordonnée, sécuritaire et gratuite. Grâce à REDCap, toutes les données qu'il faut collecter et leurs temps de mesure peuvent être indiqués dans un calendrier d'un projet de recherche. Cela pourrait organiser l'acquisition de données et cela pourrait prévenir la perte des données sur papier. Des données sont aussi manquantes quand les patients abandonnent le traitement de TMS. En effet, étant donné le contexte clinique réel de la présente étude, l'absence de la motivation d'avancer la science chez les patients aurait pu faciliter leur abandon d'un traitement. Pour faire un suivi avec ces patients qui ont arrêté leur traitement, des méthodes d'évaluation de la sévérité des symptômes dépressifs par le personnel clinique devraient être disponibles telles que des appels vidéo ou des appels téléphoniques.

Deuxièmement, une limite inhérente d'une étude en contexte clinique réel est que les protocoles de TMS administrés aux patients peuvent être changés au cours du traitement si le protocole initial n'était pas efficace ou s'il n'était pas tolérable. Alors, les taux d'efficacité des différents protocoles de TMS n'ont pu être comparés pour la présente étude. Davantage de projets de recherche sont nécessaires pour optimiser les protocoles de TMS, plus spécifiquement les protocoles de TMS accélérée qui permettraient aux patients d'atteindre une réponse en un laps de temps inférieur (van Rooij et al., 2023).

Troisièmement, une autre limite d'une banque de données est les informations incomplètes. Bien que des données fussent disponibles pour les essais de médicaments durant la vie entière d'un patient, il n'était pas indiqué dans les dossiers médicaux les doses ni les durées des essais de médicaments. Puisqu'une définition de l'épisode dépressif majeur réfractaire est l'échec de minimum deux antidépresseurs de dose et de durée adéquates (Al-

Harbi, 2012), nous n'avons pu vérifier si les essais médicamenteux des patients respectaient ces critères. En revanche, tous les patients de l'UNP avaient été référés par des psychiatres, ainsi ils étaient représentatifs de la population de patients nécessitant des soins de troisième ligne. De plus, tous les patients de l'UNP ont été évalués par un psychiatre spécialiste avant de commencer un traitement par TMS pour valider leur résistance aux traitements antidépresseurs. Dans le futur, des cliniques pourraient utiliser le questionnaire standardisé *Antidepressant Treatment History Form : Short Form* (ATHF-SF) (Sackeim et al., 2019) pour documenter le degré de résistance aux traitements des patients.

Quatrièmement, une limite supplémentaire de la présente étude est l'absence d'évaluation de suivi de la sévérité des symptômes des patients dans les dossiers médicaux. Il a donc été impossible de calculer le taux de rechute et, donc, d'évaluer l'efficacité long-terme du traitement de TMS accélérée pour notre échantillon. Pour de futures études, le personnel de recherche pourrait rencontrer ou contacter les patients six mois ou un an après la fin de leur traitement par appel vidéo ou par appel téléphonique pour leur administrer une échelle d'humeur telle que la MADRS.

Finalement, les données d'un questionnaire standardisé pour rapporter les événements adverses pendant le traitement de TMS n'étaient pas disponibles non plus dans les dossiers médicaux. Alors, la sévérité des événements adverses et leur relation au traitement n'ont pas été évaluées. Or, le taux de patients ayant cessé le traitement parce qu'ils n'ont pas toléré la stimulation a permis d'évaluer la tolérabilité de la TMS accélérée telle qu'administrée à l'UNP.

### **3.5 Pistes de recherche futures**

La seule association statistiquement significative avec la rémission à la TMS accélérée que nous avons observée était avec la sévérité des symptômes dépressifs prétraitement. Nous avons observé une corrélation positive statistiquement significative entre le nombre d'essais d'antidépresseurs et les scores MADRS post-traitement, mais la corrélation était faible. Il serait donc pertinent de réaliser des études multicentriques en condition clinique réelle pour approfondir l'identification des facteurs prédictifs, soit les biomarqueurs, les caractéristiques cliniques ou démographiques, permettant ainsi aux cliniciens d'améliorer leurs capacités de pronostic. Face aux défis liés à la gestion des

données manquantes, la conduite d'études multicentriques incluant des échantillons de grande envergure constituerait un moyen d'accroître la qualité des résultats obtenus.

Des études dont le but est d'aider les cliniciens à augmenter le taux d'adhérence au traitement de TMS sont essentielles. Nous avons trouvé que les patients de l'échantillon seulement évalué au prétraitement étaient significativement plus sévèrement malades et plus réfractaires au prétraitement que les patients de l'échantillon évalué au prétraitement et post-traitement. Cependant, l'échantillon seulement évalué au prétraitement a été défini par l'absence de données MADRS post-TMS qu'elle qu'en soit la raison. Alors, davantage d'études sont nécessaires pour vérifier les facteurs prédictifs d'une adhérence réduite à un traitement de TMS et pour déterminer les stratégies à adopter.

Les outils de mesure utilisés pour la présente étude évaluent la sévérité des symptômes dépressifs, mais il serait intéressant de mesurer le fonctionnement des patients dans de futures études de banque de données cliniques. Par exemple, des études pourraient examiner le retour au travail des patients qui étaient en arrêt de travail pendant leur traitement de TMS. Des études pourraient aussi analyser comment les patients et leurs proches perçoivent le fonctionnement des patients au début d'un traitement par TMS et à la suite d'un traitement.



#### 4. Conclusion

Pour conclure, cette étude rétrospective d'une banque de données cliniques soutient l'efficacité et la tolérabilité de la TMS en dépression réfractaire (Fitzgerald, Gill, et al., 2022) et en anxiété comorbide (Griffiths et al., 2019; Hutton et al., 2023), soulignant le besoin d'accroître l'accès à cette thérapie au Canada (Goldbloom and Gratzer, 2020). Nos résultats montrent l'efficacité de la TMS indépendamment des caractéristiques démographiques ou cliniques des patients. En effet, les deux tiers de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement avec la MADRS ont présenté une amélioration d'au moins 25% de leurs symptômes dépressifs malgré leur résistance en moyenne élevée aux traitements, et la sévérité en moyenne modérée de leurs symptômes dépressifs au prétraitement. De plus, le taux d'abandon dû aux effets secondaires était de seulement 2%. Cela offre aux cliniciens une perspective réaliste de l'efficacité et de la tolérabilité de la TMS accélérée en dépression réfractaire.

Nos résultats corroborent la littérature scientifique indiquant que des symptômes dépressifs plus sévères avant un traitement de TMS prédisent des résultats cliniques moins favorables (Beuzon et al., 2017; Kar, 2019). La corrélation positive entre le nombre d'essais d'antidépresseurs et les scores MADRS post-traitement était faible. De plus, aucune différence de degré de résistance n'a été trouvée entre les répondeurs et les non-répondeurs. Davantage d'études multicentriques en contexte clinique réel examinant les facteurs prédictifs de la réponse à la TMS sont nécessaires pour aider les cliniciens à produire des pronostics.

Par ailleurs, la cause principale d'arrêt de traitement dans notre échantillon total était le manque d'amélioration, mais il est possible que les symptômes de ces patients se soient améliorés s'ils avaient reçu un plus grand nombre de séances de TMS, comme le suggère une étude récente sur les trajectoires de réponse à la TMS (Kaster et al., 2019). Les cliniciens devraient considérer cette information lors de prises de décision concernant la cessation de traitement ou lorsqu'ils conseillent leurs patients.

Nous avons observé que les patients de l'échantillon seulement évalué au prétraitement étaient significativement plus réfractaires et plus sévèrement dépressifs que les patients de l'échantillon évalué au prétraitement et au post-traitement. Plus d'études sur les facteurs prédictifs de réduction d'adhérence au traitement de TMS sont nécessaires.

## Bibliographie

- Aaronson, S. T., Carpenter, L. L., Hutton, T. M., Kraus, S., Mina, M., Pages, K., Shi, L., West, W. S., & Sackeim, H. A. (2022). Comparison of clinical outcomes with left unilateral and sequential bilateral Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) treatment of major depressive disorder in a large patient registry. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *15*(2), 326-336.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.01.006>
- Abo Aoun, M., Meek, B. P., Clair, L., Wikstrom, S., Prasad, B., & Modirrousta, M. (2023). Prognostic factors in major depressive disorder : Comparing responders and non-responders to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), a naturalistic retrospective chart review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *77*(1), 38-47.  
<https://doi.org/10.1111/pcn.13488>
- Adu, M. K., Shalaby, R., Chue, P., & Agyapong, V. I. O. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Depression : A Scoping Review. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, *12*(6), 195.  
<https://doi.org/10.3390/bs12060195>
- Al-Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression : Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, *6*, 369-388.  
<https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- Anisman, H., Hayley, S., Turrin, N., & Merali, Z. (2002). Cytokines as a stressor : Implications for depressive illness. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *5*(4), 357-373.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145702003097>
- Baeken, C., Lefaucheur, J.-P., & Van Schuerbeek, P. (2017). The impact of accelerated high frequency rTMS on brain neurochemicals in treatment-resistant depression : Insights from 1H MR spectroscopy. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1664-1672.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.243>
- Barnes, R., Skvarc, D., Fitzgerald, P. B., Berk, M., Dean, O. M., Dodd, S., Schriemer, T., & Singh, A. B. (2023). Equal remission rates and reduced length of hospital stay with twice-daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for major depression—A large naturalistic retrospective cohort association study. *Progress in*

*Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 127, 110820.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110820>

- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). EFFICACY AND ACCEPTABILITY OF HIGH FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) VERSUS ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT) FOR MAJOR DEPRESSION : A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS. *Depression and Anxiety*, 30(7), 614-623. <https://doi.org/10.1002/da.22060>
- Bet, P. M., Hugtenburg, J. G., Penninx, B. W. J. H., & Hoogendijk, W. J. G. (2013). Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1443-1451. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.001>
- Beuzon, G., Timour, Q., & Saoud, M. (2017). Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *L'Encephale*, 43(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.11.002>
- Bouaziz, N., Laidi, C., Bulteau, S., Berjamine, C., Thomas, F., Moulrier, V., Benadhira, R., Szekely, D., Poulet, E., Galvao, F., Guillin, O., Castillo, M.-C., Sauvaget, A., Plaze, M., Januel, D., Brunelin, J., & Rotharmel, M. (2023). Real world transcranial magnetic stimulation for major depression : A multisite, naturalistic, retrospective study. *Journal of Affective Disorders*, 326, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.070>
- Brakemeier, E.-L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., & Bajbouj, M. (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research*, 41(5), 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.01.013>
- Brigitta, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(1), 7-20. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy>
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes : A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(2), 143-152. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>

- Bulteau, S., Sébille, V., Fayet, G., Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., Bonnin-Rivalland, A., Laforgue, E., Pichot, A., Valrivière, P., Auffray-Calvier, E., Fortin, J., Péréon, Y., Vanelle, J.-M., & Sauvaget, A. (2017). Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression : Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *18*(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1764-8>
- Carpenter, L. L., Janicak, P. G., Aaronson, S. T., Boyadjis, T., Brock, D. G., Cook, I. A., Dunner, D. L., Lanocha, K., Solvason, H. B., & Demitrack, M. A. (2012). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression : A multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depression and Anxiety*, *29*(7), 587-596. <https://doi.org/10.1002/da.21969>
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, *383*(1), 58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Chistyakov, A. V., Kreinin, B., Marmor, S., Kaplan, B., Khatib, A., Darawsheh, N., Koren, D., Zaaroor, M., & Klein, E. (2015). Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression : A double-blind sham-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 225-229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.035>
- Cosmo, C., Zandvakili, A., Petrosino, N. J., Berlow, Y. A., & Philip, N. S. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression : Recent Critical Advances in Patient Care. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *8*(2), 47-63. <https://doi.org/10.1007/s40501-021-00238-y>
- Dell'osso, B., Camuri, G., Castellano, F., Vecchi, V., Benedetti, M., Bortolussi, S., & Altamura, A. C. (2011). Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, *7*, 167-177. <https://doi.org/10.2174/1745017901107010167>
- Dubin, M. J., Mao, X., Banerjee, S., Goodman, Z., Lapidus, K. A. B., Kang, G., Liston, C., & Shungu, D. C. (2016). Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *41*(3), E37-45. <https://doi.org/10.1503/jpn.150223>

- Fabbri, C., Kasper, S., Kautzky, A., Bartova, L., Dold, M., Zohar, J., Souery, D., Montgomery, S., Albani, D., Raimondi, I., Dikeos, D., Rujescu, D., Uher, R., Lewis, C. M., Mendlewicz, J., & Serretti, A. (2019). Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples. *The British Journal of Psychiatry*, *214*(1), 36-41. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.256>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year : Findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Medicine*, *10*(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Fitzgerald, P. B. (2020). An update on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, *276*, 90-103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.067>
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2022). The History of TMS and rTMS Treatment of Depression. In P. B. Fitzgerald & Z. J. Daskalakis (Éds.), *rTMS Treatment for Depression : A Practical Guide* (p. 7-12). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-91519-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-91519-3_2)
- Fitzgerald, P. B., George, M. S., & Pridmore, S. (2022). The evidence is in : Repetitive transcranial magnetic stimulation is an effective, safe and well-tolerated treatment for patients with major depressive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *56*(7), 745-751. <https://doi.org/10.1177/00048674211043047>
- Fitzgerald, P. B., Gill, S., Breakspear, M., Kulkarni, J., Chen, L., Pridmore, S., Purushothaman, S., Galletly, C., Clarke, P., Ng, F., Hussain, S., Chamoli, S., Csizmadia, T., Tolan, P., Cocchi, L., Ibrahim Oam, S., Shankar, K., Sarma, S., Lau, M., ... Hoy, K. E. (2022). Revisiting the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression, again. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *56*(8), 905-909. <https://doi.org/10.1177/00048674211068788>
- Flett, G. L., Kocovski, N. L., Davison, G. C., & Neale, J. M. (2017). *Introduction à la psychopathologie*. Chenelière Éducation.
- Gauthier, C., Gaillard, R., & Krebs, M.-O. (2018). 34. Neurobiologie de la dépression. In *Actualités sur les maladies dépressives* (p. 340-353). Lavoisier. <https://www.cairn.info/actualites-sur-les-maladies-depressives--9782257207333-p-340.htm>
- Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical

- trial for patients with depression. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 60(11), 1439-1445. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439>
- Gazdag, G., & Ungvari, G. S. (2019). Electroconvulsive therapy : 80 years old and still going strong. *World Journal of Psychiatry*, 9(1), 1-6. <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.1>
- George, M. S., Caulfield, K. A., & Wiley, M. (2022). Chapter 33 - Shaping plasticity with non-invasive brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders : Present and future. In A. Quartarone, M. F. Ghilardi, & F. Boller (Éds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 184, p. 497-507). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00028-X>
- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2(2), 59-72. <https://doi.org/10.1002/depr.3050020202>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M., & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853-1856. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>
- Gillespie, C. F., Szabo, S. T., & Nemeroff, C. B. (2020). Chapter 36—Unipolar depression. In R. N. Rosenberg & J. M. Pascual (Éds.), *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Sixth Edition)* (p. 613-631). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813866-3.00036-9>
- Goldbloom, D. S., & Gratzner, D. (2020). Barriers to Brain Stimulation Therapies for Treatment-Resistant Depression : Beyond Cost Effectiveness. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 65(3), 193-195. <https://doi.org/10.1177/0706743719893584>
- Gonterman, F. (2023). A Systematic Review Assessing Patient-Related Predictors of Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 19, 565-577. <https://doi.org/10.2147/NDT.S388164>
- Griffiths, C., O'Neill-Kerr, A., De Vai, R., & da Silva, K. (2019). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on generalized anxiety disorder in treatment-resistant depression. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 31(4), 236-241.
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation : A Primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hawley, C. J., Gale, T. M., Sivakumaran, T., & Hertfordshire Neuroscience Research group. (2002). Defining remission by cut off score on the MADRS : Selecting the optimal

- value. *Journal of Affective Disorders*, 72(2), 177-184. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00451-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00451-7)
- Herrman, H., Kieling, C., McGorry, P., Horton, R., Sargent, J., & Patel, V. (2019). Reducing the global burden of depression : A Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet (London, England)*, 393(10189), e42-e43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5)
- Horvath, J. C., Perez, J. M., Forrow, L., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation : A historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *Journal of Medical Ethics*, 37(3), 137-143. <https://doi.org/10.1136/jme.2010.039966>
- Huerta, P. T., & Volpe, B. T. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 6(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-6-7>
- Hutton, T. M., Aaronson, S. T., Carpenter, L. L., Pages, K., West, W. S., Kraemer, C., & Sackeim, H. A. (2023). The Anxiolytic and Antidepressant Effects of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Anxious Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 84(1), 22m14571. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14571>
- Janicak, P. G., & Dokucu, M. E. (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1549-1560. <https://doi.org/10.2147/NDT.S67477>
- Kar, S. K. (2019). Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression : A Review of Recent Updates. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 17(1), 25-33. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.25>
- Kaster, T. S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2019). Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression : A THREE-D Study. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 367-375. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091096>
- Kedzior, K. K., Azorina, V., & Reitz, S. K. (2014). More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) : A meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997–2013. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 727-756. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58405>

- Kendall, K. M., Assche, E. V., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., & Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, *51*(13), 2217-2230. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000441>
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*, *34*, 119-138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression : Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *201*(2), 239-243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
- Kolbinger, H. M., Höflich, G., Hufnagel, A., Müller, H.-J., & Kasper, S. (1995). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression—A pilot study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *10*(4), 305-310. <https://doi.org/10.1002/hup.470100408>
- Konstantinou, G., Hui, J., Ortiz, A., Kaster, T. S., Downar, J., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder : A systematic review. *Bipolar Disorders*, *24*(1), 10-26. <https://doi.org/10.1111/bdi.13099>
- Krames, E. S., Hunter Peckham, P., Rezai, A., & Aboelsaad, F. (2009). Chapter 1—What Is Neuromodulation? In E. S. Krames, P. H. Peckham, & A. R. Rezai (Éds.), *Neuromodulation* (p. 3-8). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374248-3.00002-1>
- Lai, C.-H. (2019). Promising Neuroimaging Biomarkers in Depression. *Psychiatry Investigation*, *16*(9), 662-670. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.07.25.2>
- Lam, R. W., McIntosh, D., Wang, J., Enns, M. W., Kolivakis, T., Michalak, E. E., Sareen, J., Song, W.-Y., Kennedy, S. H., MacQueen, G. M., Milev, R. V., Parikh, S. V., & Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder : Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(9), 510-523. <https://doi.org/10.1177/0706743716659416>



- Lawson McLean, A. (2019). Publication trends in transcranial magnetic stimulation : A 30-year panorama. *Brain Stimulation, 12*(3), 619-627.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.002>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) : An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology, 131*(2), 474-528.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Liston, C., Chen, A. C., Zebley, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., Voss, H. U., Casey, B. J., Etkin, A., & Dubin, M. J. (2014). Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biological Psychiatry, 76*(7), 517-526. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>
- Liu, Y., Zhao, J., & Guo, W. (2018). Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Frontiers in Psychology, 9*.  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2018.02201>
- Luscher, B., Shen, Q., & Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry, 16*(4), 383-406.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2010.120>
- Makovac, E., Thayer, J. F., & Ottaviani, C. (2017). A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning : Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 74*, 330-341.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.001>
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD : An Embarrassment of Riches. *Neuron, 44*(1), 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>
- Marion, T., Cao, K., & Roman, J. (2018). Tesla and the Violet Ray. *JAMA Dermatology, 154*(7), 813. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0927>
- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The Neurobiology of Anxiety Disorders : Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *The Psychiatric clinics of North America, 32*(3), 549-575.  
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.05.004>

- Martinowich, K., & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin : Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73-83. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
- McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Dubin, M., Taylor, S. F., Cook, I. A., O'Reardon, J., Husain, M. M., Wall, C., Krystal, A. D., Sampson, S. M., Morales, O., Nelson, B. G., Latoussakis, V., George, M. S., Lisanby, S. H., National Network of Depression Centers rTMS Task Group, & American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. (2018). Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(1), 16cs10905. <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J., Mansur, R. B., McAllister-Williams, R. H., Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., ... Maj, M. (2023). Treatment-resistant depression : Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 22(3), 394-412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>
- Menke, A. (2019). Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Frontiers in Psychiatry*, 10, 101. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00101>
- Menon, V., Kar, S. K., Suthar, N., & Nebhinani, N. (2020). Vitamin D and Depression : A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 42(1), 11-21. [https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_160\\_19](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19)
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder : Section 4. Neurostimulation Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 61(9), 561-575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Miron, J.-P., Desbeaumes Jodoin, V., Montplaisir, L., & Lespérance, P. (2018). Significant differences in motor threshold between figure-8 and double-cone coils for repetitive

- transcranial magnetic stimulation in patients with refractory depression. *European Journal of Psychiatry*, 32(4), 195-196. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2018.06.001>
- Miron, J.-P., Jodoin, V. D., Lespérance, P., & Blumberger, D. M. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder : Basic principles and future directions. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 20451253211042696. <https://doi.org/10.1177/20451253211042696>
- Mitchell, P. B., Frankland, A., Hadzi-Pavlovic, D., Roberts, G., Corry, J., Wright, A., Loo, C. K., & Breakspear, M. (2011). Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 199(4), 303-309. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.088823>
- Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42-53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.040>
- Möller, H. J. (2000). Rating depressed patients : Observer- vs self-assessment. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 15(3), 160-172. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(00\)00229-7](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(00)00229-7)
- Morrens, J., Mathews, M., Popova, V., Borentain, S., Rive, B., Gonzalez Martin Moro, B., Jamieson, C., & Zhang, Q. (2022). Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to Assess Response to Antidepressant Treatment in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 1127-1132. <https://doi.org/10.2147/NDT.S358367>
- Morrison, A. S., Uusberg, A., Ryan, J., Goldenberg, A., Etkin, A., & Gross, J. J. (2022). Assessing and improving public mental health literacy concerning rTMS. *BMC Psychiatry*, 22(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03880-9>
- Nguyen, T. D., Hieronymus, F., Lorentzen, R., McGirr, A., & Østergaard, S. D. (2021). The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 279, 250-255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.013>
- Nierenberg, A. A., & DeCecco, L. M. (2001). Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes : A focus on treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 16, 5-9.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George,

- M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression : A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208-1216.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Organisation Mondiale de la Santé : OMS. (2023, mars 31). *Trouble dépressif (dépression)*. Organisation Mondiale de la Santé. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Papadimitropoulou, K., Vossen, C., Karabis, A., Donatti, C., & Kubitz, N. (2017). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression : A systematic review and network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 33(4), 701-711.  
<https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1277201>
- Papakostas, G. I. (2010). The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71 Suppl E1, e03.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.9058se1c.03gry>
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression : Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464-468.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>
- Park, S.-C., & Kim, Y.-K. (2018). Depression in DSM-5 : Changes, Controversies, and Future Directions. In Y.-K. Kim (Éd.), *Understanding Depression* (p. 3-14). Springer Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4_1)
- Patten, S. B., Wang, J. L., Williams, J. V. A., Currie, S., Beck, C. A., Maxwell, C. J., & El-Guebaly, N. (2006). Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 51(2), 84-90.  
<https://doi.org/10.1177/070674370605100204>
- Peng, Z., Zhou, C., Xue, S., Bai, J., Yu, S., Li, X., Wang, H., & Tan, Q. (2018). Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 30(2), 84-92. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217047>
- Perrin, A. J., & Pariante, C. M. (2020). Endocrine and immune effects of non-convulsive neurostimulation in depression : A systematic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 910-920. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.016>
- Perrino, T., Beardslee, W., Bernal, G., Brincks, A., Cruden, G., Howe, G., Murry, V., Pantin, H., Prado, G., Sandler, I., & Brown, C. H. (2015). Toward Scientific Equity for the

- Prevention of Depression and Depressive Symptoms in Vulnerable Youth. *Prevention Science*, 16(5), 642-651. <https://doi.org/10.1007/s11121-014-0518-7>
- Pitsillou, E., Bresnehan, S. M., Kagarakis, E. A., Wijoyo, S. J., Liang, J., Hung, A., & Karagiannis, T. C. (2020). The cellular and molecular basis of major depressive disorder : Towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular Biology Reports*, 47(1), 753-770. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3>
- Priori, A., Hallett, M., & C. Rothwell, J. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241-245. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Srivastava, P., & Bungau, S. (2021). Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 71(10), 2008-2021. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01754-x>
- Razza, L. B., Afonso Dos Santos, L., Borrione, L., Bellini, H., Branco, L. C., Cretaz, E., Duarte, D., Ferrão, Y., Galhardoni, R., Quevedo, J., Simis, M., Fregni, F., Correll, C. U., Padberg, F., Trevizol, A., Daskalakis, Z. J., Carvalho, A. F., Solmi, M., & Brunoni, A. R. (2021). Appraising the effectiveness of electrical and magnetic brain stimulation techniques in acute major depressive episodes : An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 43(5), 514-524. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1169>
- Rhebergen, D., Beekman, A. T. F., de Graaf, R., Nolen, W. A., Spijker, J., Hoogendijk, W. J., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Trajectories of recovery of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression : A 3-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 124(1-2), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.029>
- Richard, M., Noiseux, C., Desbeaumes Jodoin, V., Blumberger, D. M., Sheen, J., Mansouri, F., Elkrief, L., Longpré-Poirier, C., Lespérance, P., & Miron, J.-P. (2022). Prolonged intermittent theta burst stimulation in the treatment of major depressive disorder : A case series. *Psychiatry Research*, 315, 114709. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114709>
- Roth, Y., Hanlon, C. A., Pell, G., Zibman, S., Harmelech, T., Muir, O. S., MacMillan, C., Prestley, T., Purselle, D. C., Knightly, T., & Tandler, A. (2023). Real world efficacy

- and safety of various accelerated deep TMS protocols for major depression. *Psychiatry Research*, 328, 115482. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115482>
- Roth, Y., Zangen, A., & Hallett, M. (2002). A Coil Design for Transcranial Magnetic Stimulation of Deep Brain Regions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(4), 361.
- Royal College of Psychiatrists. (2020, septembre). *Antidepressants* | Royal College of Psychiatrists. <https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/treatments-and-wellbeing/antidepressants?searchTerms=antidepressants>
- Sackeim, H. A., Aaronson, S. T., Bunker, M. T., Conway, C. R., Demitrack, M. A., George, M. S., Prudic, J., Thase, M. E., & Rush, A. J. (2019). The assessment of resistance to antidepressant treatment : Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *Journal of Psychiatric Research*, 113, 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.021>
- Sackeim, H. A., Aaronson, S. T., Carpenter, L. L., Hutton, T. M., Mina, M., Pages, K., Verdoliva, S., & West, W. S. (2020). Clinical outcomes in a large registry of patients with major depressive disorder treated with Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Affective Disorders*, 277, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.005>
- Sarmiento, C. I., San-Juan, D., & Prasath, V. B. S. (2016). Letter to the Editor : Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychological Medicine*, 46(15), 3259-3261. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001926>
- Sehatzadeh, S., Daskalakis, Z. J., Yap, B., Tu, H.-A., Palimaka, S., Bowen, J. M., & O'Reilly, D. J. (2019). Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : A meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 44(3), 151-163. <https://doi.org/10.1503/jpn.180056>
- Sheen, J. Z., Miron, J.-P., Mansouri, F., Dunlop, K., Russell, T., Zhou, R., Hyde, M., Fox, L., Voetterl, H., Daskalakis, Z. J., Griffiths, J. D., Blumberger, D. M., & Downar, J. (2022). Cardiovascular biomarkers of response to accelerated low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 318, 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.105>
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S., & Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 1942-1947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812686106>

- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A Meta-Analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(7), 19531. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Sonmez, A. I., Camsari, D. D., Nandakumar, A. L., Voort, J. L. V., Kung, S., Lewis, C. P., & Croarkin, P. E. (2019). Accelerated TMS for Depression : A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, *273*, 770-781. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.041>
- Soundara Rajan, T., Ghilardi, M. F. M., Wang, H.-Y., Mazzon, E., Bramanti, P., Restivo, D., & Quartarone, A. (2017). Mechanism of Action for rTMS : A Working Hypothesis Based on Animal Studies. *Frontiers in Physiology*, *8*, 457. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00457>
- Spencer, R. L., & Deak, T. (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior*, *178*, 43-65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>
- Stewart, D. E., & Vigod, S. (2016). Postpartum Depression. *New England Journal of Medicine*, *375*(22), 2177-2186. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1607649>
- Stott, S. R. W., & Ang, S.-L. (2013). Chapter 23—The Generation of Midbrain Dopaminergic Neurons. In J. L. R. Rubenstein & P. Rakic (Éds.), *Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS* (p. 435-453). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397265-1.00099-X>
- Suppa, A., Huang, Y.-Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans : Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, *9*(3), 323-335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- Thompson, L. (2020). Treating major depression and comorbid disorders with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders*, *276*, 453-460. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.025>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2017). Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Current Neuropharmacology*, *15*(3), 353-358. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811>
- Trevizol, A. P., & Blumberger, D. M. (2019). An Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *106*(4), 747-762. <https://doi.org/10.1002/cpt.1550>

- Ueno, S., & Sekino, M. (2021). Figure-Eight Coils for Magnetic Stimulation : From Focal Stimulation to Deep Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience, 15*, 805971. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.805971>
- Ueno, S., Tashiro, T., & Harada, K. (1988). Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *Journal of Applied Physics, 64*(10), 5862-5864. <https://doi.org/10.1063/1.342181>
- van Rooij, S. J. H., Arulpragasam, A. R., McDonald, W. M., & Philip, N. S. (2023). Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology, 1-10*. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01599-z>
- Vogelzangs, N., Duijvis, H. E., Beekman, A. T. F., Kluft, C., Neuteboom, J., Hoogendijk, W., Smit, J. H., de Jonge, P., & Penninx, B. W. J. H. (2012). Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Translational Psychiatry, 2*(2), e79. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.8>
- Wang, S.-M., Han, C., Bahk, W.-M., Lee, S.-J., Patkar, A. A., Masand, P. S., & Pae, C.-U. (2018). Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs : A Comprehensive Review. *Chonnam Medical Journal, 54*(2), 101-112. <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.2.101>
- Wilson, M. T., Fulcher, B. D., Fung, P. K., Robinson, P. A., Fornito, A., & Rogasch, N. C. (2018). Biophysical modeling of neural plasticity induced by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology, 129*(6), 1230-1241. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.03.018>
- Zangen, A., Zibman, S., Tendler, A., Barnea-Ygael, N., Alyagon, U., Blumberger, D. M., Grammer, G., Shalev, H., Gulevski, T., Vapnik, T., Bystritsky, A., Filipčić, I., Feifel, D., Stein, A., Deutsch, F., Roth, Y., & George, M. S. (2023). Pursuing personalized medicine for depression by targeting the lateral or medial prefrontal cortex with Deep TMS. *JCI Insight, 8*(4), e165271. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.165271>
- Zis, P., Shafique, F., Hadjivassiliou, M., Blackburn, D., Venneri, A., Iliodromiti, S., Mitsikostas, D.-D., & Sarrigiannis, P. G. (2020). Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation : A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 23*(3), 291-300. <https://doi.org/10.1111/ner.12946>



## **Annexe A : Échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS)**

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

### 1. Tristesse apparente :

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

0=Pas de tristesse.

2=A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.

4=Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.

6=A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

### 2. Tristesse décrite :

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

0=Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.

2=Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.

4=Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.

6=Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

### 3. Tension intérieure :

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

0=Placide. Seulement quelques tensions passagères.

2=Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

4=Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patiente(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6=Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

### 4. Sommeil réduit :

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

0=Dort comme d'habitude.

2=Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.

4=Rigidité ou résistance au sommeil modérées.

6=Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit :

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

0=Appétit normal ou augmenté.

2=Appétit légèrement réduit.

4=Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.

6=Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration :

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

0=Pas de difficultés à se concentrer.

2=Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.

4=Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.

6=Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude :

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

0=Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.

2=Difficultés à commencer des activités.

4=Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.

6=Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir :

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

0=Intérêt normal pour son environnement et les gens.

2=Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.

4=Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.

6=Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes :

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

0=Pas de pensées pessimistes.

2= Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.

4=Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.

6=Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires :

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

0=Aime la vie ou la prend comme elle vient.

2=Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.

4=Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.

6=Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

## **Annexe B : Inventaire de Beck pour la dépression-II (BDI-II)**

Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe #16 et #18.

### 1. Tristesse

0 Je ne me sens pas triste.

1 Je me sens très souvent triste.

2 Je suis tout le temps triste.

3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.

### 2. Pessimisme

0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.

1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.

2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.

3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

### 3. Échecs dans le passé

0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).

1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.

2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.

3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

### 4. Perte de plaisir

0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.

1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.

2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

### 5. Sentiments de culpabilité

0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.

1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.

2 Je me sens coupable la plupart du temps.

- 3 Je me sens tout le temps coupable.
6. Sentiment d'être puni(e)
- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
- 1 Je sens que je pourrais être puni(e).
- 2 Je m'attends à être puni(e).
- 3 J'ai le sentiment d'être puni(e).
7. Sentiments négatifs envers soi-même
- 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
- 1 J'ai perdu confiance en moi.
- 2 Je suis déçu(e) par moi-même.
- 3 Je ne m'aime pas du tout.
8. Attitude critique envers soi
- 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
- 1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
- 2 Je me reproche tous mes défauts.
- 3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.
9. Pensées ou désirs de suicide
- 0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
- 1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferai pas.
- 2 J'aimerais me suicider.
- 3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.
10. Pleurs
- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1 Je pleure plus qu'avant.
- 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3 Je voudrais mais je ne suis pas capable.
11. Agitation
- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.
12. Perte d'intérêt
- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.

1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.

2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.

3 J'ai du mal à m'intéresser à quoique ce soit.

### 13. Indécision

0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.

1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.

2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.

3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

### 14. Dévalorisation

0 Je pense être quelqu'un de valable.

1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.

2 Je me sens moins valable que les autres.

3 Je sens que je ne vauds absolument rien.

### 15. Perte d'énergie

0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.

1 J'ai moins d'énergie qu'avant.

2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.

3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

### 16. Modifications dans les habitudes de sommeil

0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.

1a Je dors un peu plus que d'habitude.

1b Je dors un peu moins que d'habitude.

2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.

2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.

3a Je dors presque toute la journée.

3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

### 17. Irritabilité

0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.

1 Je suis plus irritable que d'habitude.

2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.

3 Je suis constamment irritable.

### 18. Modifications de l'appétit

0 Mon appétit n'a pas changé.

1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.

- 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
- 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
- 3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
- 3b J'ai constamment envie de manger.

19. Difficulté à se concentrer

- 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

20. Fatigue

- 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

21. Perte d'intérêt pour le sexe

- 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

### Annexe C : Échelle Hamilton de l'anxiété (HAM-A)

Pour chacun des items, encerclez ce qui caractérise le patient durant la dernière semaine.

	Pas du tout	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère
HUMEUR ANXIEUSE : Inquiétude, attente du pire, appréhension (anticipation avec peur)	0	1	2	3	4
TENSION : Sensation de tension, fatigabilité, impossibilité de se détendre, réaction de sursaut, pleurs faciles, tremblements, sensation d'être incapable de rester sur place	0	1	2	3	4
PEURS : Du noir, des gens qu'on ne connaît pas, d'être abandonné, des gros animaux, de la circulation, de la foule	0	1	2	3	4
INSOMNIE : Difficultés d'endormissement, sommeil interrompu, sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil, réveils pénibles, cauchemars, terreurs nocturnes	0	1	2	3	4
FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES) : Difficultés de concentration, mauvaise mémoire	0	1	2	3	4
HUMEUR DÉPRESSIVE : Perte d'intérêts, ne prend plus plaisir à ses passe-temps, dépression, insomnie du matin, variations de l'humeur dans la journée	0	1	2	3	4
SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (MUSCULAIRES) : Douleurs ou courbatures dans les muscles, raideurs musculaires, sursauts musculaires, secousses cloniques, grincement de dents, voix mal assurée	0	1	2	3	4
SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (SENSORIELS) : Tintement d'oreilles, vision brouillée, bouffées de chaleur ou de froid, sensation de faiblesse, sensations de picotement	0	1	2	3	4
SYMPTÔMES CARDIOVASCULAIRES : Tachycardie, palpitation, douleur dans la poitrine, battements de vaisseaux, sensation syncopale, extra-systole	0	1	2	3	4



SYMPTÔMES RESPIRATOIRES : Poids sur la poitrine ou sensation de constriction, sensation d'étouffement, soupirs, dyspnée	0	1	2	3	4
SYMPTÔMES GASTRO-INTESTINAUX : Difficultés pour avaler, vents, dyspepsie, pyrosis, ballonnement, nausée, vomissement, creux à l'estomac, borborygmes, diarrhée, perte de poids, constipation	0	1	2	3	4
SYMPTÔMES GÉNITO-URINAIRE : Aménorrhée, ménorragies, apparition d'une frigidité, mictions fréquentes, urgence mictionnelle, éjaculation précoce, impuissance	0	1	2	3	4
SYMPTÔMES DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : Bouche sèche, accès de rougeur, pâleur, tendance à la sudation, vertige, céphalée, horripilation	0	1	2	3	4
COMPORTEMENT LORS DE L'ENTREVUE : Tendu, non à l'aise, agitation nerveuse des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir, instabilité, va-et-vient, tremblements des mains, front pissé, facies tendu, respiration haletante, pâleur	0	1	2	3	4

### Annexe D : Inventaire de Beck pour l'anxiété (BAI)

Voici une liste de symptômes courants dus à l'anxiété. Veuillez lire chaque symptôme attentivement. Indiquez, en encerclant le chiffre approprié, à quel degré vous avez été affecté par chacun de ces symptômes au cours de la dernière semaine, aujourd'hui inclus.

Au cours des 7 derniers jours, j'ai été affecté(e) par...	Pas du tout	Un peu Cela ne m'a pas beaucoup dérangé(e)	Modérément C'était très déplaisant mais supportable	Beaucoup Je pouvais à peine le supporter
Sensation d'engourdissement ou de picotement	0	1	2	3
Bouffées de chaleur	0	1	2	3
« Jambes molles », tremblements dans les jambes	0	1	2	3
Incapacité de se détendre	0	1	2	3
Crainte que le pire ne survienne	0	1	2	3
Étourdissement ou vertige, désorientation	0	1	2	3
Battements cardiaques marquées ou rapides	0	1	2	3
Mal assuré(e), manque d'assurance dans mes mouvements	0	1	2	3
Terrifié(e)	0	1	2	3
Nervosité	0	1	2	3
Sensation d'étouffement	0	1	2	3
Tremblement des mains	0	1	2	3
Tremblements, chancelant(e)	0	1	2	3
Crainte de perdre le contrôle de soi	0	1	2	3
Respiration difficile	0	1	2	3
Peur de mourir	0	1	2	3
Sensation de peur, « avoir la frousse »	0	1	2	3
Indigestion ou malaise abdominal	0	1	2	3
Sensation de défaillance ou d'évanouissement	0	1	2	3
Rougisement du visage	0	1	2	3
Transpiration (non associée à la chaleur)	0	1	2	3