

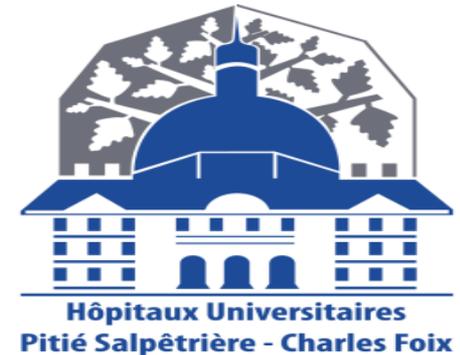
**Actualités en Médecine Gériatrique 2016**  
**Journée de formation médicale en gériatrie organisée**  
**par les coordonnateurs des DU/DIU de gériatrie de**  
**l'université UPMC**

rTMS : quel intérêt dans la dépression du  
sujet âgé ?

Bruno Millet



**FONDATION**  
**Pierre Deniker**  
.....  
POUR LA RECHERCHE & LA PRÉVENTION EN  
SANTÉ MENTALE



**Mercredi 15 juin 2016 – 10:30 – 13:00**  
**Amphi E - Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie**  
**- 105 Bd de l'Hôpital - Paris**

# Déclaration des liens d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt	
Intérêts financiers dans une entreprise	Syneika
Propriétaire, dirigeant, employé, participation à un organe décisionnel d'une entreprise	
Autres activités régulières dans une entreprise	
Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal	Janssen, Lundbeck, Otsuka
Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude	
Interventions ponctuelles : rapports d'expertise	
Interventions ponctuelles : activités de conseil	Astra- Zeneca, BMS, Janssen, Lilly, Lundbeck, Medtronics, Syneika
Conférences : invitations en qualité d'intervenant	Astra- Zeneca, BMS, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Servier, Medtronic
Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise)	Lundbeck
Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable	Obtention de financements dédiés à la recherche: Medtronic, Lilly, Astra Zeneca, Servier,
Proches parents salariés dans les entreprises visées ci-dessous	Oui
Autres (à préciser)	PHRC nationaux et inter-régionaux

# rTMS : quel intérêt dans la dépression du sujet âgé ?

- rTMS : efficacité dans la dépression récurrente
  - Unipolaire
  - Bipolaire
- rTMS dans la dépression : efficacité / tolérance
  - rTMS versus antidépresseurs
  - rTMS / ECT
- rTMS : cout/utilité dans la dépression
- rTMS dans la dépression du sujet âgé

# rTMS: dépression du sujet âgé

- EDM : 8% - 16% des + de 65 ans
- **Dépression du sujet âgé :**
  - Augmentation du risque de rechute, de la résistance (TRD),
  - Diminution de la probabilité de guérison fonctionnelle
  - Moindre effet des antidépresseurs / sujets < 65 ans: NNT (Nombre nécessaire de sujets déprimés pour bénéficier d' un antidépresseur versus placebo)
    - 6 < 55 ans
    - 8 entre 55 et 65 ans
    - 14 > 65 ans
  - Risque majoré de comorbidité physique
  - Late onset depression :
    - Facteurs de risques cardio-vasculaires
    - Dysfonctions exécutives
    - Ralentissement psychomoteur

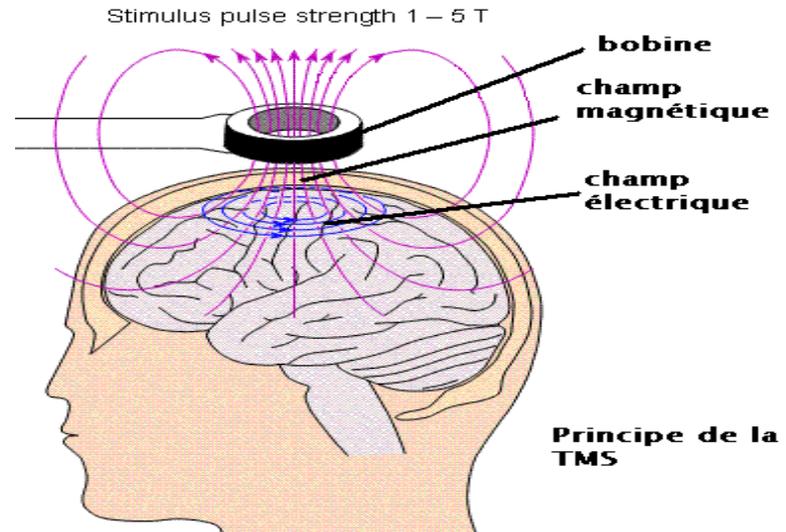
# Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte

(Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, octobre 2006)

- un tiers des patients ne répondent pas à un premier traitement antidépresseur au terme de 4 à 8 semaines de traitement
- la dépression est une affection qui tend à récidiver dans 50 à 85 % des cas
- à devenir chronique (20 % des épisodes dépressifs)

# Stimulation Magnétique Trans-Crânienne Répétée ( rTMS)

Un des moyens de modifier les circuits corticaux-subcorticaux et d'agir sur les TDR



Matériel: Unité principale, bobine de stimulation, chariot

Stimulation électrique magnétiquement induite



# Analyse d'efficacité de la rTMS

## Choix des études prises en compte

- Etudes randomisées en aveugle (au moins simple aveugle)
- Prise en compte des études en ouvert que lorsque des RCT ne sont pas disponibles
  
- Autres paramètres prises en compte :
  - plutôt rémission que réponse;
  - durée de l'effet:
    - aigu autour de 6 semaines ;
    - chronique durée de l'effet > 3 mois;
  - Number Needed to Treat (NNT) quand disponible;

# rTMS

## Les paramètres à prendre en compte

### PARAMETRES ESSENTIELS

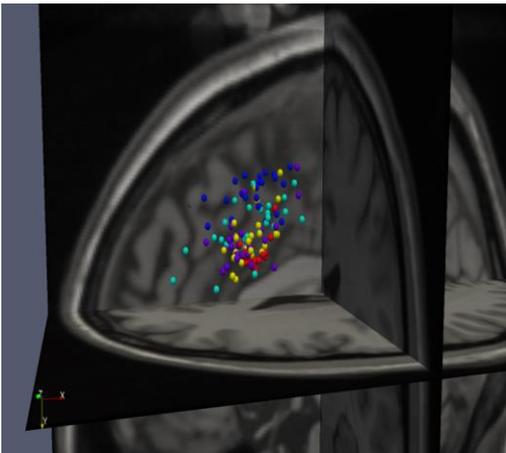
- Fréquence exprimée en Hz (cycles / seconde)
  - < 1Hz: diminution de l'excitabilité corticale (Romero 2002)
  - > 5Hz : augmentation de l'excitabilité corticale
- Nombre de séances:
  - 10 à 30 séances dans la dépression majeure jusqu'à 6 semaines et plus
- Intensité de stimulation:
  - 90, 110 % du seuil moteur de repos
- Nombre d'impulsions (pulse): basse fréquence (120-1200); haute fréquence (2000-3000)
- Train de stimulations: période exprimée en seconde durant laquelle sont délivrées des impulsions:
  - variation 2-10 secondes

### SECONDAIRES

- Nombre de trains de stimulations par session :
  - 10, 20, aujourd'hui 75 et plus...
- Intervalle inter-train (période « off » stimulation):
  - 20-60 secondes

# La neuronavigation: un outil supplémentaire à l'efficacité

- Développement d'un système de neuro-navigation couplé à la TMS
- Efficacité des méthodes automatiques
- Localisation selon l'IRM fonctionnelle du patients



*Manual versus automatic localization of the dorsolateral prefrontal cortex on MRI for neuronavigated TMS Nauczyciel C, Hellier P, Millet B, Morandi X submitted*

# Différents types de rTMS dans la dépression

## rTMS du CPFDL gauche

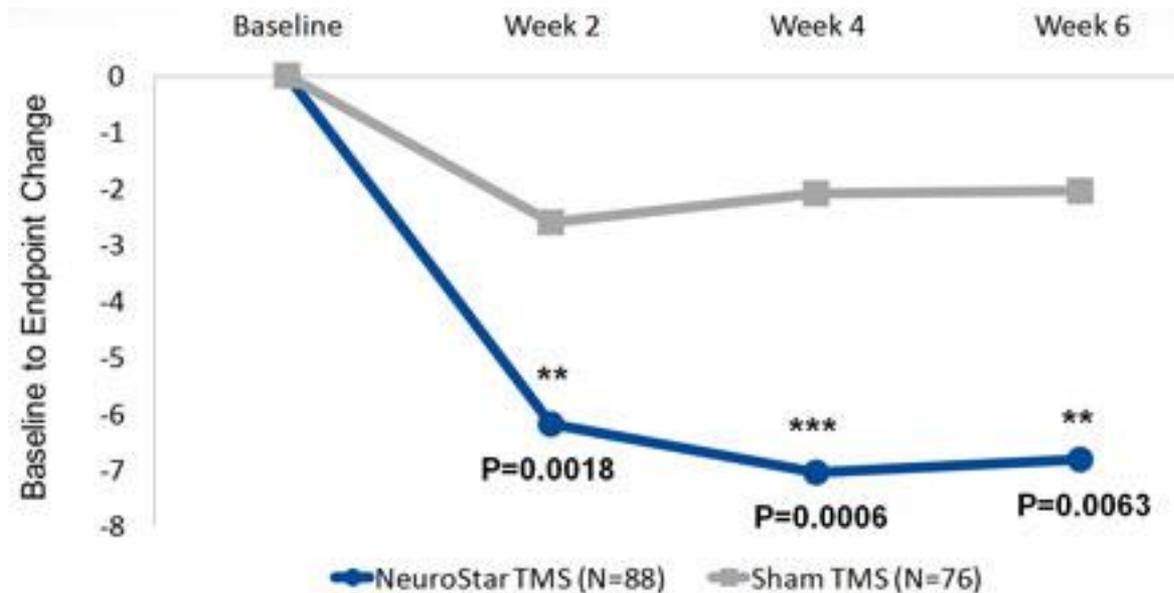
Recommandations françaises grade A (certainement efficace)

- Rationnel: PET- FDG au repos – hypoactivité du CPFDLG (George M 1994); stimulation à haute fréquence augmente l'activité corticale locale
- Au moins 30 études contrôlées / sham stimulation avec modification des paramètres
  - Augmentation du nombre de séances
  - Augmentation de l'intensité

# rTMS du CPFDL gauche

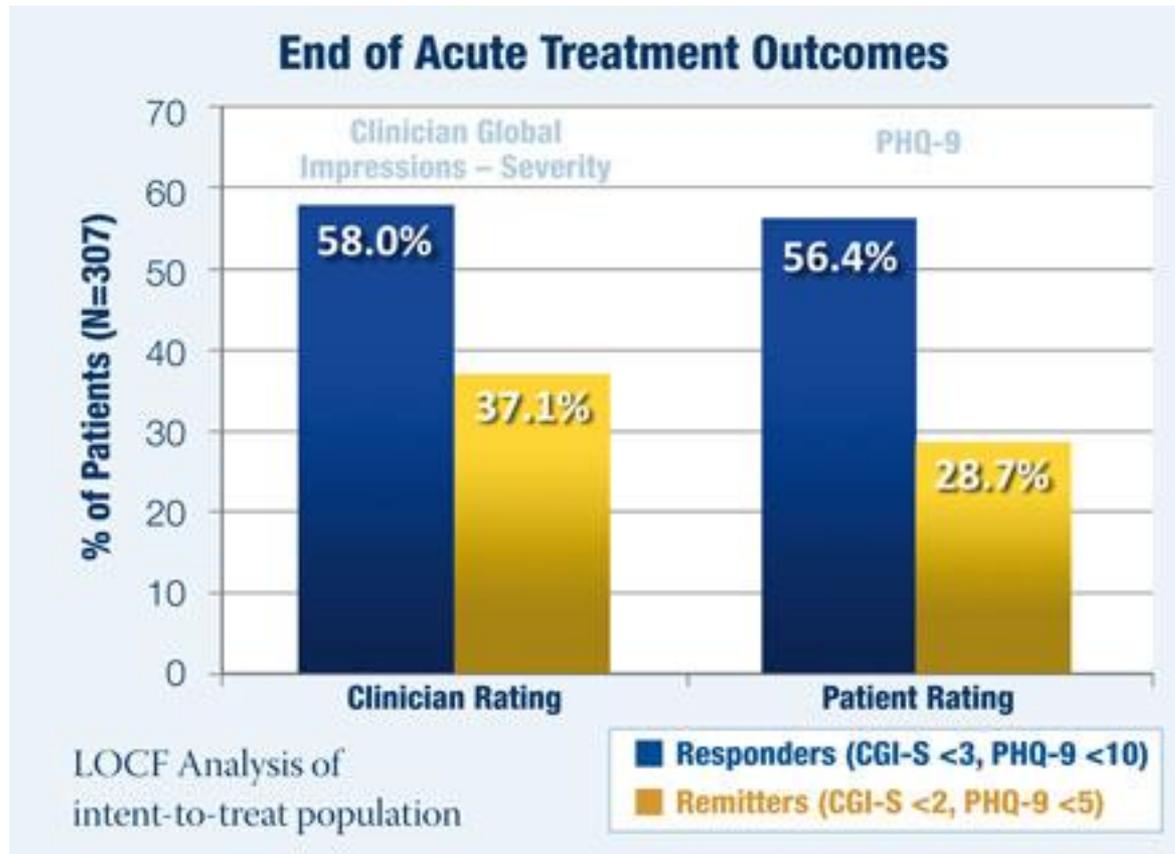
- Nombreux essais RCT monocentriques mais faible nombre de patients et forte hétérogénéité dans les procédures expérimentales (Fitzgerald 2013)
- Trois études multicentriques
  - N = 300 patients sans tt antidépresseur : Financement Neuronetics 6 semaines de traitement - 75 trains à 10Hz – Efficacité à 6 semaines de la rTMS/ sham Etude d'enregistrement par la FDA (O'Reardon 2007)
  - N= 190 - 3000 pulses à 10Hz / 3 semaines (extension à 3 semaines pour les répondeurs partiels) - Fonds NIMH – taux de remission significatif (14.1% / 5.1%) (George M, Lisanby S et al. Arch Gen Psych 2010)
  - (Herwig 2007) début simultané de la rTMS et des traitements antidépresseurs

## rTMS du CPFDL gauche (O'Reardon 2007)



Réduction du score de depression de 22.1% avec NeuroStar rTMS  
Thérapie comparée à 9% de réduction en moyenne chez les patients  
recevant le traitement leurre (sham)

# rTMS du CPFDL gauche



Open-label outcomes for NeuroStar TMS Therapy, in which 1 in 2 patients suffering with depression improved significantly, and 1 in 3 patients were completely free of depression symptoms after six weeks of treatment (Demitrack MA 2012)

# rTMS du CPFDL gauche

## Méta-analyses

- Schutter et al. 2009 Psycho Med
  - 30 essais , 1164 patients
  - Effet de la rTMS > Placebo ( $p < 0.00001$ ); effect size (0.39)
  - Effet indépendant de la résistance aux antidépresseurs et de l'intensité de la rTMS
- Slotema et al. 2010 J Clin Psych
  - 24 RCT;
  - Effet de la rTMS > Placebo ( $p < 0.001$ ); effect size (0.55)
  - Effect size plus important quand rTMS utilisée en monothérapie / associée à antidépresseur

# Dépression bipolaire

- Une seule étude (négative, de classe II) a mesuré l'efficacité de la rTMS dans cette population spécifique (Nahas 2003)
- Admettait la poursuite des traitements thymorégulateurs anticonvulsivants (carbamazepine, valproate ou leur association).
- Dans 10 autres études:
  - caractère hétérogène des échantillons, la proportion de patients bipolaires présentant un EDM étant bien spécifiée.

**Intérêt de la rTMS dans cette indication : difficulté à utiliser les antidépresseurs chez ces patients.**

# rTMS dans la dépression : efficacité / tolérance

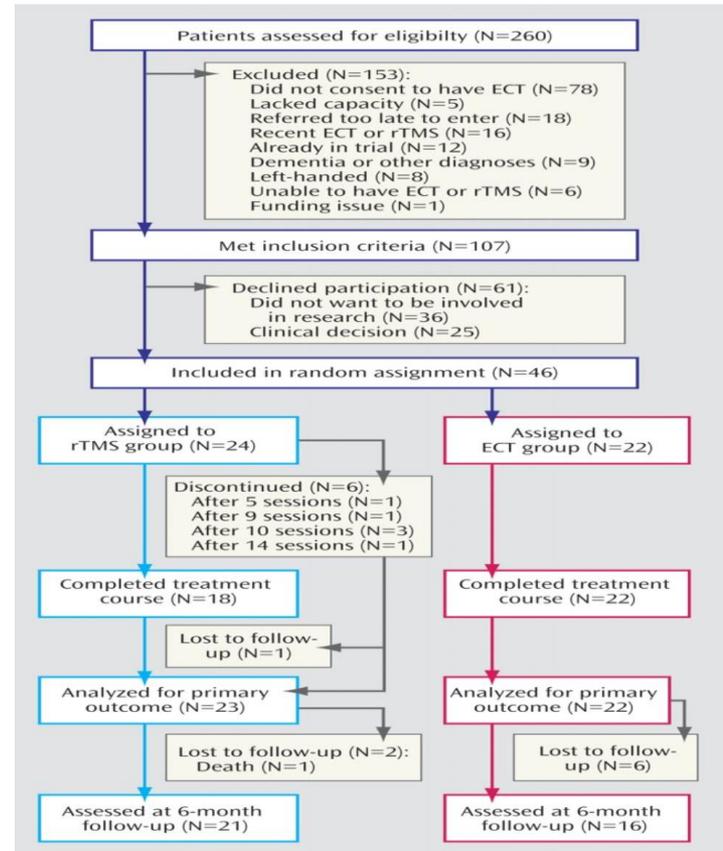
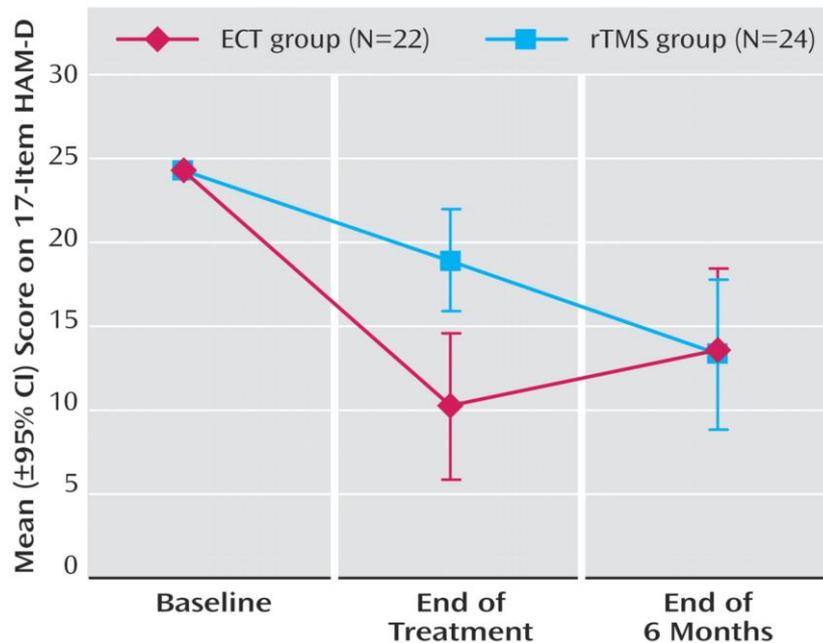
## rTMS versus antidépresseurs (Brunelin et al 2014)

- Combinaison rTMS basse fréquence et venlafaxine (150-225 mg/day) efficient dans la dépression résistante unipolar depression (TRD).
- Randomized double blind controlled trial with three arms, 170 patients
  - active rTMS combined with active venlafaxine (n = 55),
  - active rTMS combined with placebo venlafaxine (n = 60)
  - sham rTMS combined with active venlafaxine (n = 55)
- Similar significant antidepressant effect in the 3 groups ( $P < 10^{-6}$ )
  - comparable delay of action
  - comparable number of remitters at the endpoint
    - 28% in the combination group,
    - 41% in the rTMS group
    - 43% in the venlafaxine group;  $P = 0.59$ )

# rTMS dans la dépression : efficacité / tolérance

## rTMS du CPFDL gauche versus ECT

- ECT > plus efficace , plus rapide en action que les antidépresseurs dans les dépressions du sujet âgé
- Grunhaus (1998, Biol Psych): ECT > rTMS dans les EDM avec caractéristiques psychotiques
- McLoughlin (2007)
- Erranti (2007, Am J Psych):  
ECT(n=22) > rTMS (n=24)



# Facteurs prédictifs d'une réponse à la rTMS dans la dépression

- Caractéristiques de l'EDM
  - Sujet jeune : **les sujets âgés répondraient moins bien à la rTMS (Fregni et al. 2006)**
  - Brièveté de l'EDM
  - Absence de caractéristiques psychotiques
- Caractéristiques de la stimulation
  - Intensité > 110% du seuil moteur
  - Durée de traitement d'au moins 4 semaines
  - Nombre de stimulations (pulses) > 1200 au niveau du CPFDL gauche
  - Fréquence rapide
- Moins de connaissances sur :
  - rTMS du CPFDL droit à basse fréquence
  - theta burst

## Aspects médico-économiques de la rTMS

- Consultation avec un psychiatre nécessaire pour poser l'indication de la rTMS
- Décision par le psychiatre de la cible selon différentes procédures (manuelle, EEG, neuronavigation)
- rTMS délivrée par un clinicien médecin (devant au moins rester à proximité) le plus souvent par des infirmiers formés à la procédure
- Une séquence de rTMS = 45'
- Une séance de rTMS: 5 jours par semaine / 4 semaines
- 20 % des patients reviennent dans les deux ans et 10% seront proposés pour des séances de maintenance
- Patients hospitalisés en H de semaine ou HDJ

# Côût de la rTMS dans la dépression

<i>Etudes</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Nb de patients</i>	<i>Comparateur(s)</i>	<i>Fréquence, intensité de stimulation</i>	<i>Horizon temporel et perspective</i>	<i>Résultats</i>
Simpson KN, 2009 (25)	Coût-utilité	301	* Bobine placebo (double aveugle)  * Différents traitements médicamenteux décrits dans l'étude STAR*D (19) (en ouvert)	rTMS haute fréquence (10 Hz), 120% seuil moteur	1 an, perspective de la collectivité	23% de répondeurs ; surtout en incluant les coûts de perte de productivité et pour les patients avec une résistance aux traitements de plus courte durée.
Knapp M, 2008 (22) ; McLoughlin, 2007 (24)	Coût-utilité (simple aveugle)	46	ECT	rTMS haute fréquence, (10Hz), 110% seuil moteur	6 mois, perspective du système de soins anglais, et de la collectivité	TMS non coût-efficace par rapport à l'ECT : les coûts sont plus importants pour la TMS. Pas de différence significative en terme de score HDRS à 6 mois post traitement entre les 2 groupes.
Kozel FA, 2004 (23)	Coût-utilité (review / cohorte)	13 162	* ECT seule  * rTMS puis ECT (non réponse)	Non indiquée	1 an, perspective non précisée	TMS suivi d'ECT, si besoin, est coût-efficace comparée au traitement par ECT en routine

# rTMS: dépression du sujet âgé

- Manes et al. (2001)
  - N = 20
  - 5 sessions de rTMS
  - Âge moyen de 60 ans
  - Pas de DS sham/ active rTMS
- Mosimann et al.(2004)
  - rTMS / sham rTMS + antidépresseurs
  - Amélioration des 2 groupes
  - Pas de DS
- Jorge RG (2008) (Arch Gen Psych) ; N= 92
  - Expérience 1
    - The sham group : 13.6% decrease (HAMD-17) scores / Response rates were 6.7% in the sham group / remission rates were 6.7%
    - Total cumulative dose : 12000 pulses 33.1% decrease in the TCD-12K group (P = .04). and Response rates were 33.3% in the active-stimulation group (P = .08); and remission rates were 13.3% (NS)
  - Expérience 2
    - The sham group : 17.5% decrease (HAMD-17) scores / Response rates were 6.9% in the sham group / remission rates were 3.5 %
    - Total cumulative dose : 18000 pulses 42.4% decrease observed (P < .001)/ Response rates 39.4% in the active-stimulation group (P = .003)/ remission rates were 27.3%,

Très faible nombre de « drop out »: 4.5%

# rTMS /ECT: dépression du sujet âgé

- ECT efficace dans la dépression gériatrique (Taux de réponse autour de 70%)

Summary of meta-analyses comparing transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in depression

Meta-analysis	No. of studies/sample size	Mean age range	Summary of effect
Berlim et al[47] 2013	7/294	31.0-63.6	NNT = 6 favouring ECT for short-term response; at baseline, ECT samples had shorter illness duration and higher HAMD scores than rTMS samples. Age has no moderating effect on the differences
Ren et al[46] 2014	9/425	31.0-63.6	NNT = 7 for response; 6 for remission favouring ECT; No significant group difference when continuous change in HAMD scores is considered as outcome; In the absence of psychosis, rTMS as efficacious as ECT; Cognitive domains are better preserved after rTMS than ECT
Micallef-Trigona[49] 2014	9/384	34.0-63.6	Hedges'g = 1.28 for rTMS and 2.15 for ECT. rTMS produces a mean reduction of 9.3 points; ECT produces a mean reduction of 15.42 points on the HDRS
Xie et al[48] 2013	9/395	31.0-63.6	OR = 0.55 for response and 0.49 for remission in favour of ECT; rTMS is better tolerated than ECT (OR = 0.70); rTMS > 1200 stimuli/d is as efficacious as ECT

NNT: Number needed to treat; TMS: Transcranial magnetic stimulation; ECT: Electroconvulsive therapy; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale.

# Les enjeux de la rTMS chez le sujet âgé

## • Atrophie cérébrale:

- Plus grande distance entre le scalp et le cortex (critère différent de l'épaisseur corticale) : intérêt du neuronavigateur
- Conséquences: pour 1 mm d'augmentation de la distance, augmentation de 2.8% du seuil moteur (Stokes et al 2007)
- Le seuil moteur est-il un bon critère pour évaluer l'intensité de la stimulation ?

## • Nombre de pulses délivrés:

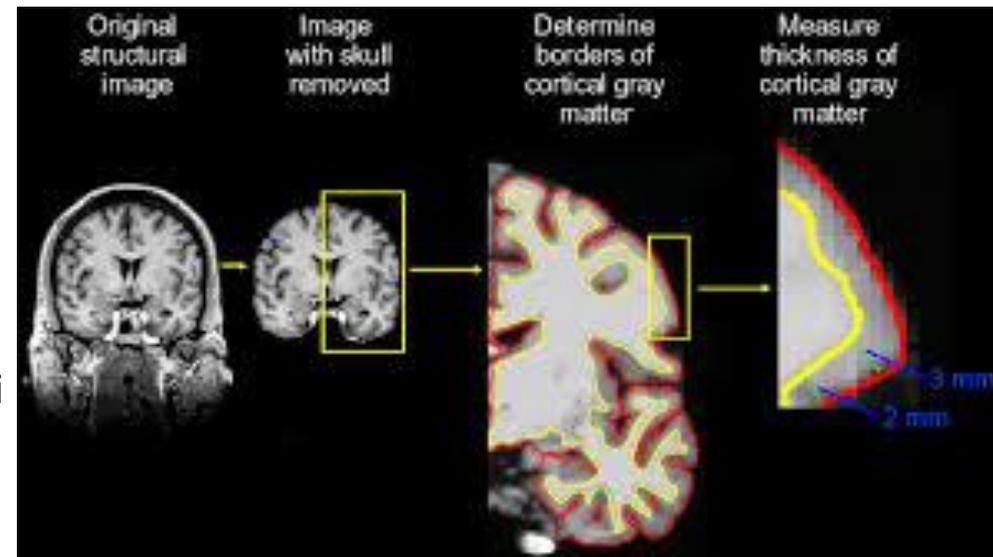
- plus le nombre de pulses est important et meilleure est l'efficacité
- Dans les études où le nombre de pulses est  $> 6300$ , l'âge n'est pas une variable qui intervient

## Profil clinique des patients

Résistance au traitement

Altération des facteurs cognitifs :  
intérêt de la rTMS

Comorbidités médicales



# Usage de la rTMS dans les troubles affectifs

