



*STIMaiTDEP* :  
Traitement de la dépression par aiTBS :  
confirmation de l'efficacité et caractérisation des  
biomarqueurs de la réponse

WP3 : Projet pré-sélectionné n°2

ANR-22-EXPR-0007

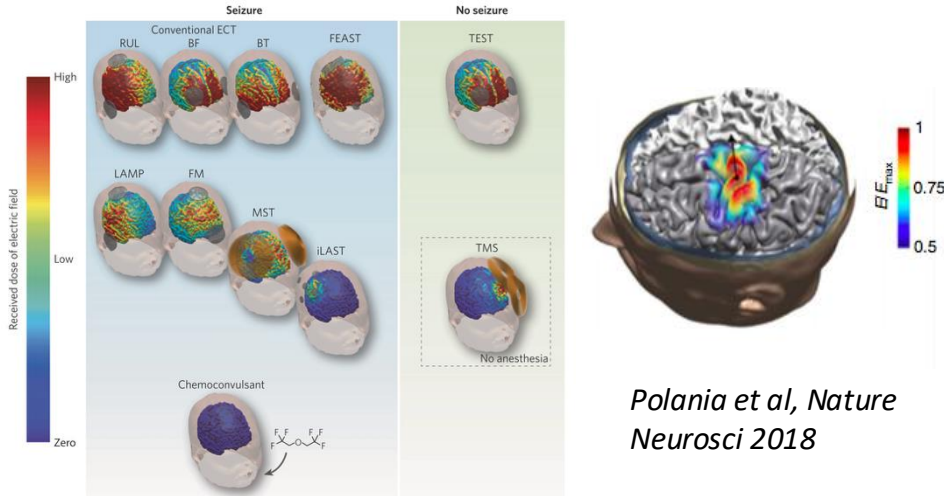
<https://pepr-propsy.fr/2024/09/30/stimaitdep/>

Pr Emmanuel HAFFEN – Pr Anne SAUVAGET

# 1. rTMS : ou en sommes-nous ?



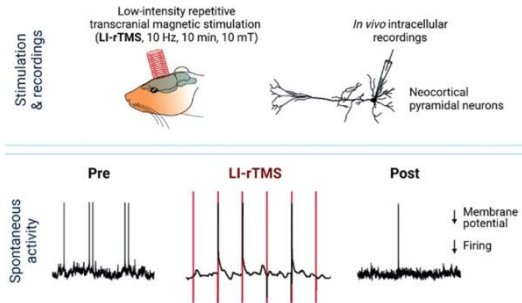
# rTMS : en pratique



Polania et al, *Nature Neurosci* 2018

Deng et al,  
*Neuropsychopharmacol*  
2024

ECT : troubles cognitifs  
Dans 20 à 80% des cas



Focale : 2-3 cm<sup>2</sup>  
Dose : 10<sup>-6</sup> / à l'ECT



# rTMS : où en sommes-nous ?

## Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.

Socio-demographics	Total sample	Paris	Lyon	Neuilly-sur-Marne	Nantes	Rouen
Sample size	435	18	23	63	140	191
Mean age (SD)	51.27 (14.91)	55.22 (15.03)	55.26 (12.75)	52.05 (13.39)	53.64 (15.02)	48.41 (15.15)
n, % of females	282, 64.83	12, 66.67	15, 65.22	37, 58.73	91, 65.0	127, 66.49
MADRS						
Baseline MADRS score (SD)	27.76 (6.48)	29.0 (5.37)	28.7 (6.84)	28.76 (4.87)	28.44 (6.49)	26.71 (6.89)
Post treatment MADRS score (SD)	18.29 (9.37)	14.33 (11.85)	19.09 (9.65)	15.14 (7.61)	18.26 (10.03)	19.63 (8.83)
ΔMADRS (SD)	9.47 (8.73)	14.67 (10.2)	9.61 (7.51)	13.62 (7.77)	10.17 (9.94)	7.07 (7.21)
Diagnosis: % bipolar	26.0	33.3	26.1	17.5	28.6	37.7
Type of stimulation (%): 1 Hz, 10 Hz, 20 Hz, iTBS	7.4, 42.5, 12.0, 38.2	50.0, 50.0, 0.0, 0.0	21.7, 78.3, 0.0, 0.0	1.6, 98.4, 0.0, 0.0	12.1, 68.6, 0.0, 19.3	0.0, 0.0, 27.2, 72.8
% of responders	31.0	55.6	21.7	54.0	34.3	19.9
% of remitters	22.8	50.0	17.4	31.7	25.0	16.2
Type of pharmacological treatment (%): lithium, antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, antiepileptics	22.3, 39.5, 63.0, 50.8, 19.8	0.0, 16.7, 72.2, 27.8, 0.0	0.0, 26.1, 65.2, 52.2, 0.0	4.8, 15.9, 50.8, 36.5, 12.7	5.0, 34.3, 60.7, 50.7, 10.0	45.5, 55.0, 67.5, 57.6, 33.5
Pulses number	21,949.43 (12,351.73)	12,600.0 (11,730.5)	45,043.48 (19,911.35)	39,479.37 (4132.41)	21,625.71 (7485.65)	14,504.71 (3630.05)
Sessions number	15.59 (6.03)	12.5 (2.57)	27.87 (3.91)	20.0 (0.0)	18.75 (4.8)	10.63 (2.48)
Resistance level (SD)	2.78 (1.12)	MD	MD	MD	MD	2.77 (1.05)
Disease duration (SD)	13.03 (10.6)	MD	MD	MD	MD	14.33 (10.85)

Resistance level, number of antidepressant trials for current episode; SD, standard deviation; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation, iTBS, intermittent Theta Burst Stimulation, MD, missing data; number of MD for some specific analyses, lithium 68, antipsychotics 28, antidepressants 27, benzodiazepines 28, antiepileptics 68, resistance level 227, disease duration 185.

# rTMS : où en sommes-nous ?

## NOTE DE CADRAGE

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

Validée par le Collège le - 7 octobre 2020

Dans les conditions habituelles d'utilisation de l'analyse principale, la rTMS **pourrait avoir un effet thérapeutique** par rapport une procédure factice **mais celui-ci n'est actuellement pas formellement démontré au vu des résultats publiés**. Toutefois, cet effet « potentiel » sur le score de dépression resterait faible à négligeable sur le plan clinique, soutenu par un niveau de certitude très faible au regard de la fragilité des estimations et de l'imprécision des IC 95 % (événements observés peu nombreux) comme également de l'hétérogénéité observée entre les nombreuses petites études présentant des limites ou à risque élevé de biais.

Peut-on optimiser le protocole thérapeutique ?

Quelle fréquence ?

-Pas de réel consensus entre 1, 10, 20 Hz ou thétaburst

Quelle « dose » ?

-Plus le nombre de séances augmente plus l'effet serait important

Peut-on personnaliser l'indication ?

Selon le profil clinique ?

-L'effet thérapeutique serait inversement proportionnel au niveau d'anxiété

Selon les caractéristiques neuroanatomiques ?

-Pas de réel consensus même si potentiellement meilleurs résultats si neuro-navigation et ciblage sur des zones/réseaux dysfonctionnels

# rTMS : quelle optimisation ?

## Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A double-blind Randomized Controlled Trial

32 patients, EDM résistant,  
aiTBS (iTBS accélérée) : 10 séances / jour pendant 5 jours  
18 000 pulses/j  
Neuronaviguée (fMRI resting state)

Résultats :

14 patients (actif) = 52% réduction MADRS à 4 semaines

15 patients (placebo) = 11% réduction

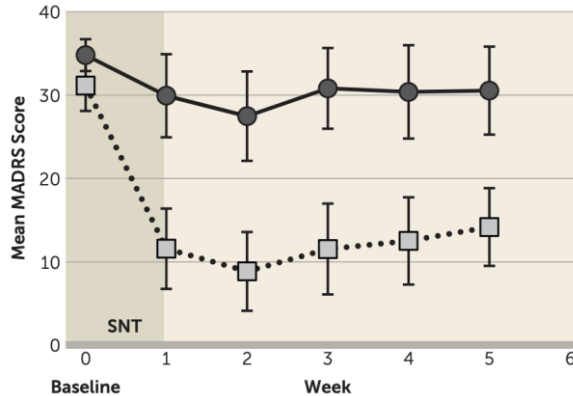
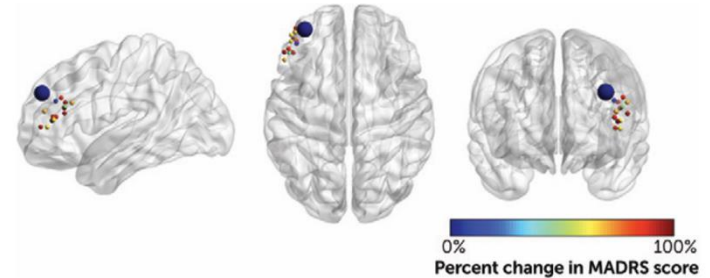


FIGURE 1. Individualized functional connectivity MRI–guided target locations for Stanford neuromodulation therapy in relation to an average F3 coordinate<sup>a</sup>



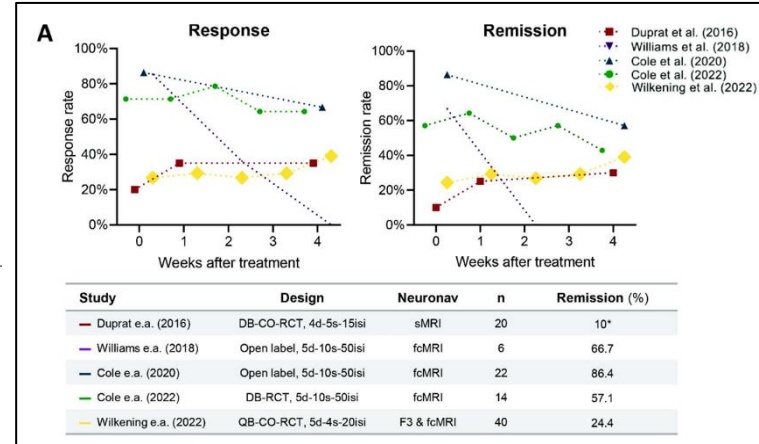
Cible : région du CPFDLg la plus anti-corrélée avec le cortex cingulaire

# rTMS : quelle optimisation ?

aiTBS for major depressive episodes in MDD and BD: Summary of studies included in this meta-analysis.

Study (country)	Sample size (n) <sup>a</sup>	Design: -Blinding -Setting (%)	Participants: -Diagnosis (%) -Diagnostic criteria -Duration of the current episode (yrs)	Mean age <sup>b</sup> (yrs) (range)	Sex: male (%)	Medication status	-Target site; -Intensity	-aITBS total pulses (N) -Pulses per session (N)	-Total days -Sessions per day -Total sessions	-aITBS stimulus time/per session -Train length -Intertrain -Inter-session Interval
Bodén et al. (2021) (Sweden)	T: 56 A: 28 S: 28	-DB -NR	-MDD (64.3), BD (7.1), SSD (28.6) <sup>c</sup> -DSM-IV-TR or ICD-10 <sup>c</sup> -NR	31.4 (18-59)	24 (42.9)	Psychotropic drugs allowed	-DMPFC -90 % rMT	-24000-36000 -1200	-10-15 -2 -20-30	-NR -2 s -8 s -15 min
Bulteau et al. (2019) (France)	T: 26 A: 12 S: 14	-DB -NR	-BD (100) -DSM-IV-TR -1.3	52.9 (NR)	15 (57.7)	Psychotropic drugs allowed	-Left DLPFC -80 % rMT	-29700 -990	-15 -2 -30	-NR -2 s -8 s -3 h
Cole et al. (2022) (USA)	T: 29 A: 14 S: 15	-DB -Department of Psychiatry (100%)	-TRD -DSM-5 -9.0	50.6 (22-80)	19 (65.5)	Psychotropic drugs allowed	-Left DLPFC -90 % rMT	-90000 -1800	-5 -10 -50	-NR -2 s -8 s -50 min
Duprat et al. (2016) (Belgium)	T: 47 A: 22 S: 25	-Crossover DB -In (27.7) and outpatients (72.3)	-TRD -DSM-IV-TR or ICD-10 <sup>c</sup> -3.9	41.7 (NR)	14 (29.8)	Psychotropic drugs free	-Left DLPFC -110 % rMT	-32400 -1620	-4 -5 -20	-NR -2 s -8 s -15 min
Wilkening et al. (2022) (Germany)	T: 81 A: 40 S: 41	-Crossover QB -In (2.5) and outpatients (97.5)	-MDD -DSM-5 -NR	35.7 (18-60)	47 (58.0)	Psychotropic drugs allowed	-Left DLPFC -110 % rMT	-36000 -1800	-5 -4 -20	-10 min -2 s -8 s ->20 min

## Revue systématique aiTBS



Efficacité :  
10 séances/j > 5 séances/j

Cai et al, Asian J of Psychiatry, 2023

Mais :  
Nombre total de séances (50 vs 20) ?  
Nombre de séances / jour (10 vs 4 ou 5) ?

3 études / 5 : réduction  
significative des scores de  
suicidalité  
Aucun effet indésirable  
majeur

Neuteboom et al, Psychiatry Research 2023

iTBS x2/j soit 20 séances (1200 pulses/j) = iTBS x1/j soit 10 séances (600 pulses/j) avec réponse & rémission < 10% à J10  
Et pas de supériorité iTBS / rTMS 10 Hz

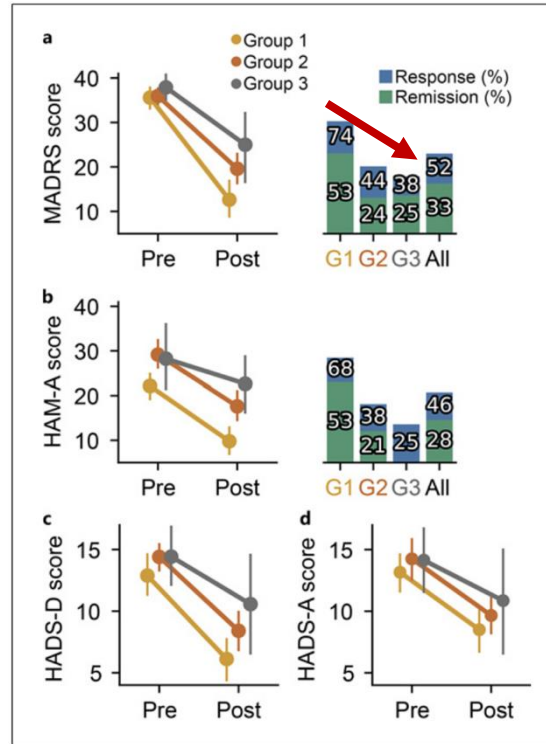
# rTMS : quelle optimisation ?

rTMS neuronaviguée avec  
personnalisation de la cible

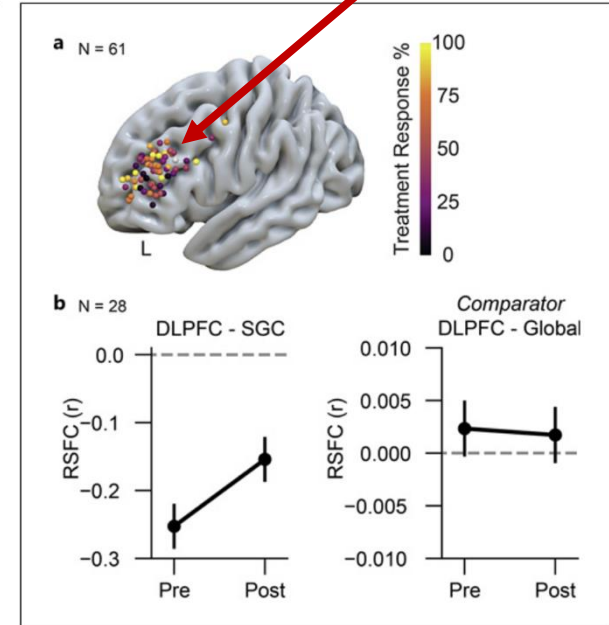
Groupe 1 : TRD  
Groupe 2 : TRD + TAG  
Groupe 3 : TB

Réponse : 52%  
Rémission : 32%

iTBS : 600 pulses / séances  
20 ou 30 séances =  
12 000 à 18 000 pulses



Anticorrélation CPFDLg / SGC



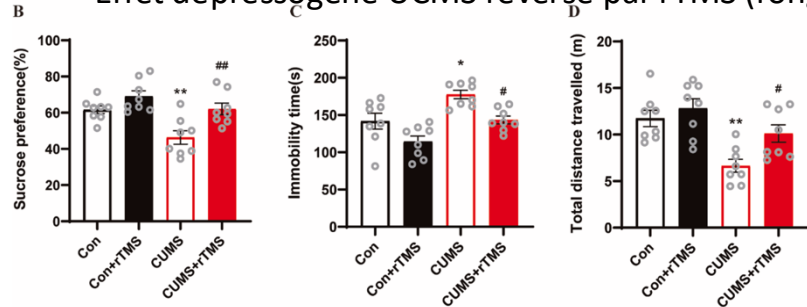
### Comparison between accelerated and standard or sham rTMS in the treatment of depression: a systematic review

Jean-Pascal Lefaucheur<sup>1,2</sup>, Carlotta Colzi<sup>3</sup>, Eric Hollander<sup>4</sup>, Ilenia Pampaloni<sup>5</sup>, Michael Van Ameringen<sup>6</sup>, Chris Baeken<sup>7-9</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>10-13</sup>, Celso Arango<sup>14</sup>, Leonardo F Fontenelle<sup>15,16</sup>, Jean-Marie Batail<sup>17,18</sup>, André R Brunoni<sup>19</sup>, Humberto Nicolini<sup>20,21</sup>, Emmanuel Haffen<sup>22</sup>, Carles Soriano-Mas<sup>23-25</sup>, Carolyn I. Rodriguez<sup>26</sup>, Bernardo Maria Dell'Osso<sup>27</sup>, Eduard Vieta<sup>28</sup>, Anne Sauvaget<sup>29</sup>, David Szekely<sup>30</sup>, Andreas Mayer-Linderberg<sup>31</sup>, Damian Denys<sup>32</sup>, Dan J. Stein<sup>33</sup>, Dominique Drapier<sup>17,18</sup>, Valerie Voon<sup>34</sup>, Stefano Pallanti<sup>3,4</sup>

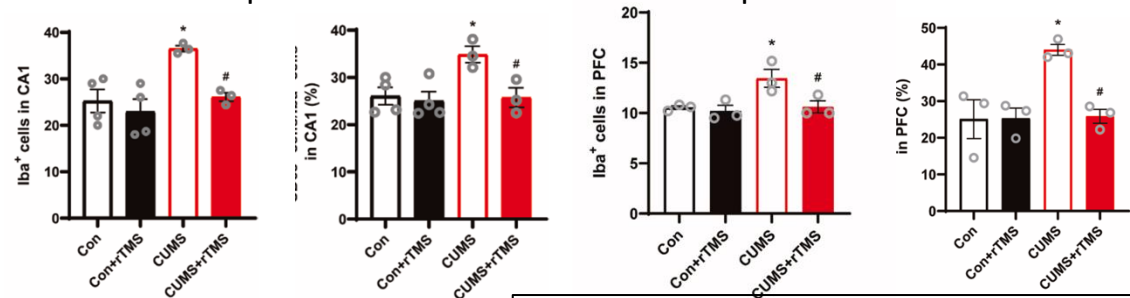
Cole ; 2022	29, two-arm parallel trial (real aTMS, n=14, sham aTMS, n=15)	TRD	49 ± 15 (real aTMS), 52 ± 16 (sham aTMS)	iTBS, 90% rMT (MEP) / 1800 pulses (60 trains of 2 s duration, ITI 8 s) / 10 sessions per day (ISI 50 min), over 5 days in one week / 50 sessions (90,000 pulses)	Individualized left DLPFC (higher anticorrelation with sgACC), navigation (fcMRI), F8 (MagVenture®, B65)	Flipped active /placebo coil	None	Better improvement in MADRS score at the end of the week of treatment up to 4-week follow-up, as well as in response and remission rates after real vs. sham aTMS (e.g., 53-71% vs. 10-21% for MADRS score reduction over the follow-up, and 85.7% vs. 26.7% for response rate at 4-week follow-up), with similar tolerability between both conditions
Sheline, 2024	24, two-arm parallel trial (real aTMS, n=12, sham aTMS, n=12)	Bipolar TRD	43.3 ± 16.9	iTBS, 90% rMT (MEP) / 1800 pulses (60 trains of 2 s duration, ITI 8 s) / 10 sessions per day (ISI 50 min), over 5 days in one week / 50 sessions (90,000 pulses)	Individualized left DLPFC (higher anticorrelation with sgACC), navigation (fcMRI), F8 (MagVenture®, B65)	Flipped active /placebo coil	None	Better improvement in MADRS scores after real vs. sham aTMS procedure (65.5% vs. 9.6% for MADRS score reduction at the end of treatment)

# rTMS : quels mécanismes neurobiologiques ?

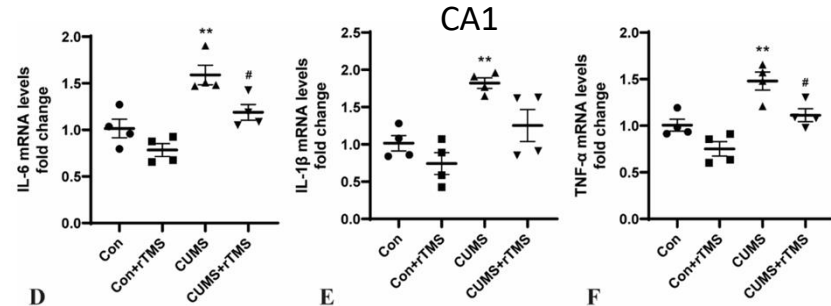
## Effet dépressogène UCMS reversé par rTMS (rongeurs)



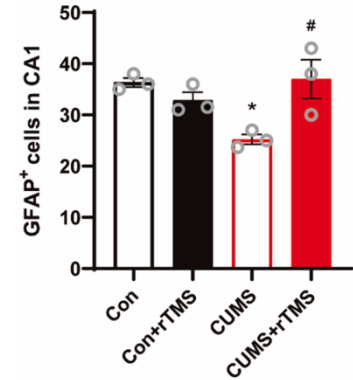
## Effet pro-inflammatoire UCMS reversé par rTMS



rTMS = réduction de l'activation de la microglie



## Effets sur astrocytes

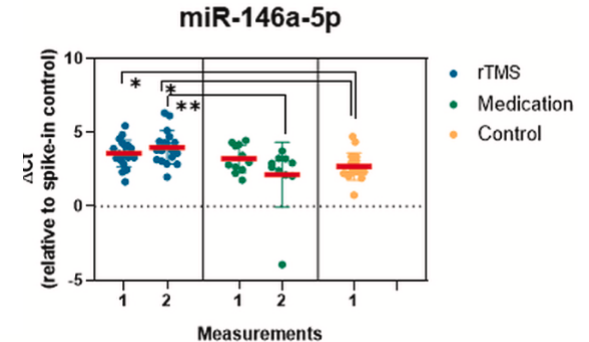
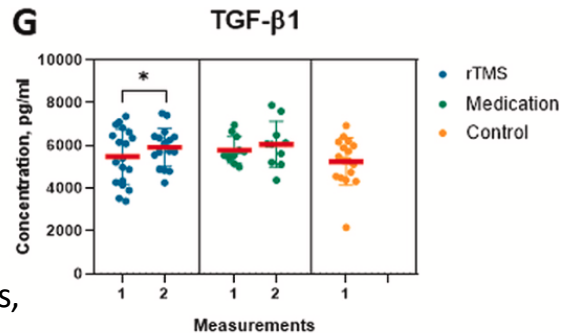
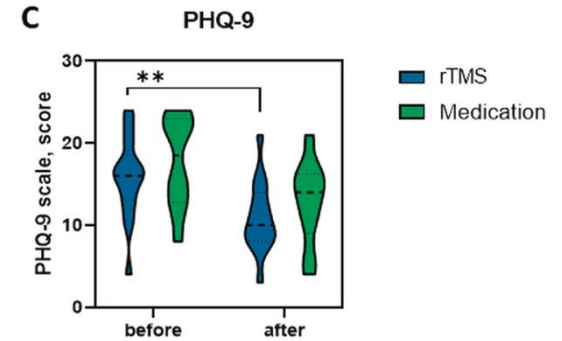
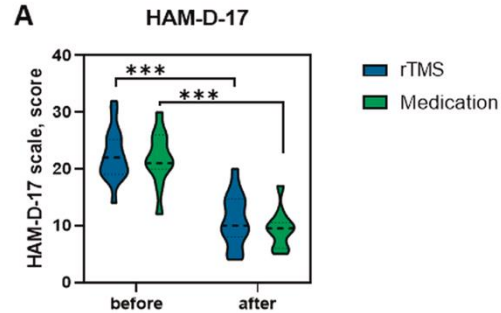


# rTMS : quels mécanismes neurobiologiques ?

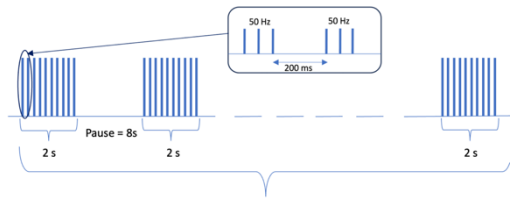
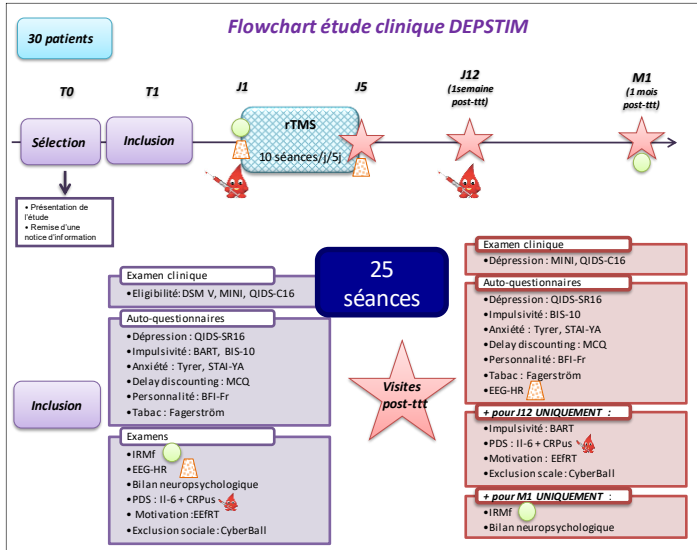
19 patients TRD : rTMS  
11 patients TRD : combinaison  
pharmacothérapie  
18 sujets contrôles

rTMS : ↑ cytokines anti-inflammatoires  
Réponse corrélée au  $\Delta$  miR-146a  
Dérégulation de miR-146a = inflammation

Réponse à la rTMS ↓ si IL6 & TNF alpha élevés,  
Amyloïde A, antithrombine 3, miR-146a =  
associés à la réponse thérapeutique



# rTMS : quels marqueurs de l'efficacité ?



Previous Study | [Return to List](#) | [Next Study](#) +

Treatment of Major Depression by rTMS on Dorsolateral Prefrontal Cortex: Study of Underlying Mechanisms (DEPSTIM)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and Investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05121129

Recruitment Status: Recruiting  
First Posted: November 16, 2021  
Last Update Posted: November 16, 2021  
See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:  
Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

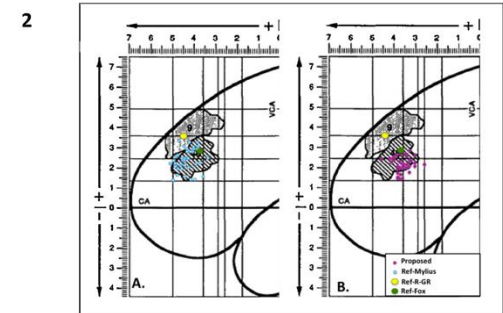
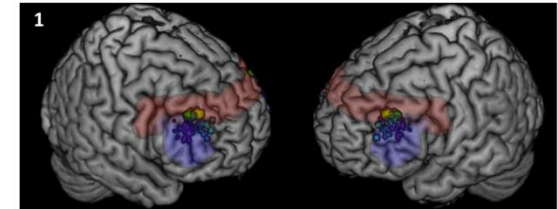
Collaborators:  
Fondation de France  
IBRAIN

Information provided by (Responsible Party):  
Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Clinical trial gov

IRMf (resting state & DTI)  
et EEG-HR pré/post  
traitement

32 patients  
rTMS haute intensité (aiTBS : 5 séances /jour, 5 jours, 9000 pulses/j soit 45 000 pulses)  
et neuronaviguée (IRM)  
Avec traitement antidépresseur stabilisé  
Repérage : CPFDL G



## 2. Projet STIMaiTDEP

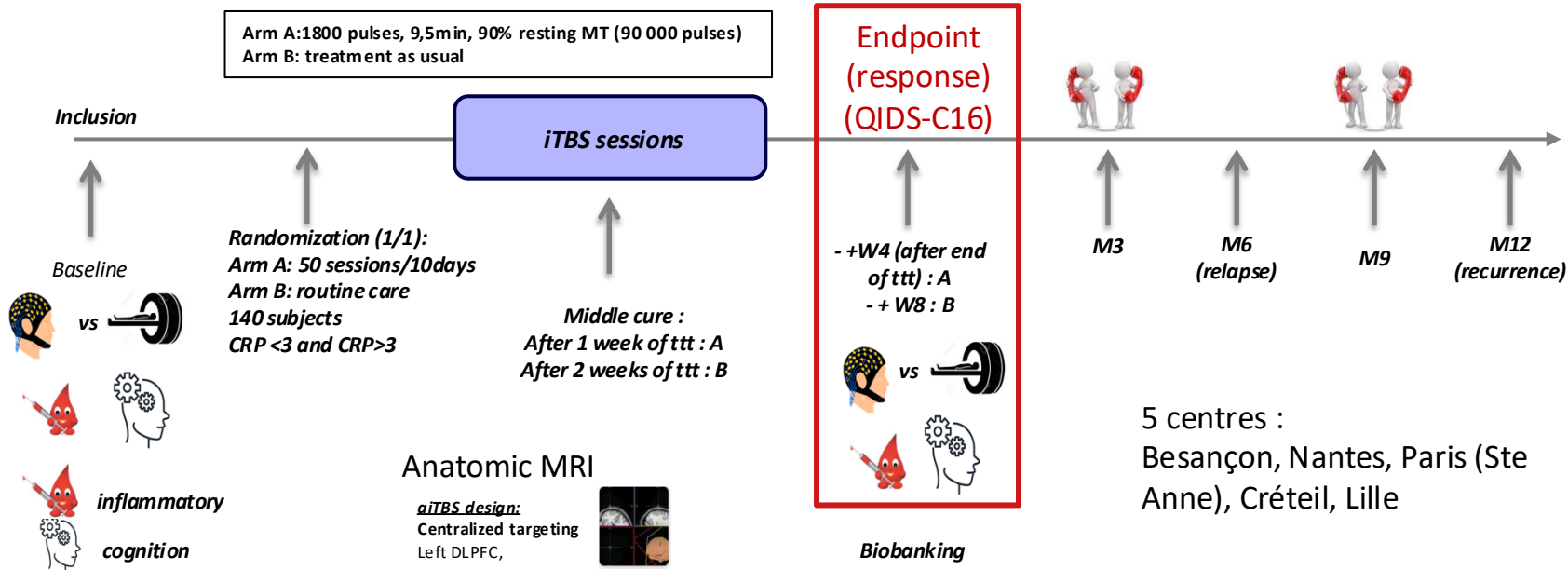


# STIMaiTDEP

## PEPR PROPSY – WP3

### STIMaiTDEP flow chart

### Follow-up evaluation



# STIMaiTDEP

***Innovation technologique pour patients selon leur profil initial***

**→ *Individualisation de la stratégie thérapeutique***

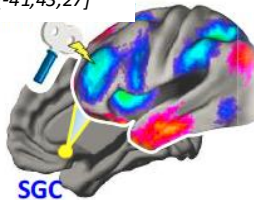
Adaptation pour une future pratique en routine en France du protocole SNT :

- 90 000 pulses : aiTBS
- 1800 pulses x **50 séances**

**(10j), 90% SM**

- Repérage : MRI (*Cash, 2021*)

MNI: [-4,43,27]



- → **Médecine de précision :**  
innovation technologique pour patients selon leur profil initial :

- Profil inflammatoire : CRP

- **Caractérisation des biomarqueurs de la réponse :**

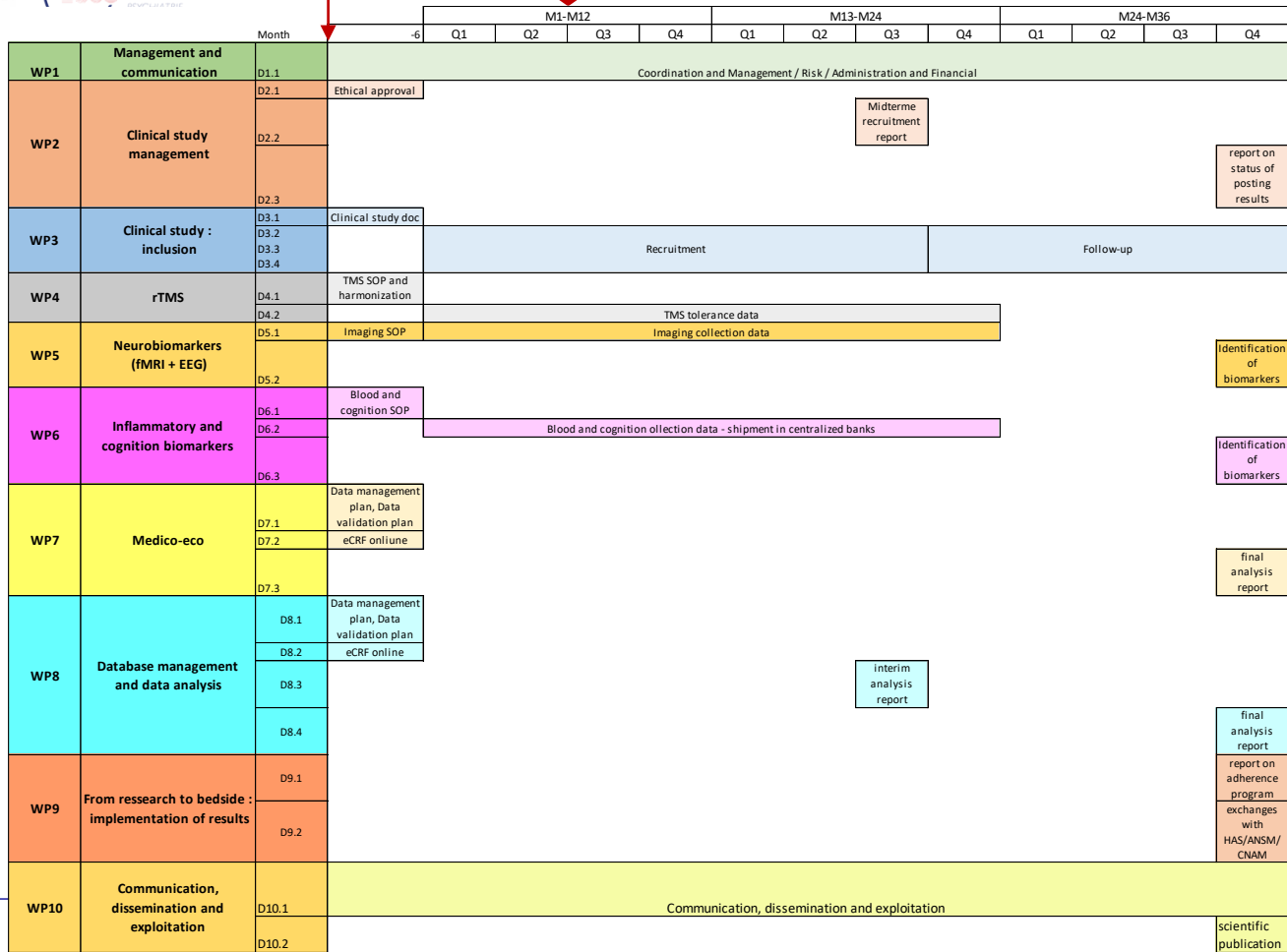
- Imagerie (IRMf et EEG-HR : en lien avec cohorte FrenchMinds et plateforme imagerie)
- Inflammatoire
- Cognitif

- **Caractérisation de la réponse :**

- QoL
- Médico-économique

Connectivité cérébrale	Inflammation	Cognition	Nouvelle stratégie thérapeutique aiTBS
-Imagerie (MRI, fMRI) -Electro-physiologie (EEG-HR)	-Stratification de la réponse : CRP -Marqueurs périphériques	Clinical/ Cognition	Psychiatrie personnalisée

*kick-off ANR  
(09/04/2025)*



100%



<https://pepr-propsy.fr/2024/09/30/stimmaitdep/>

80%

Article protocole (in prep)

# 3. Perspectives

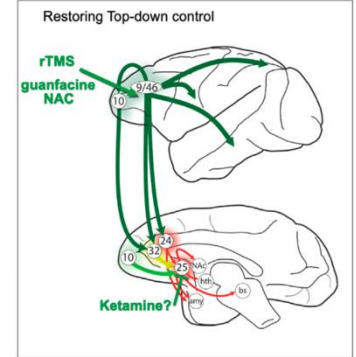
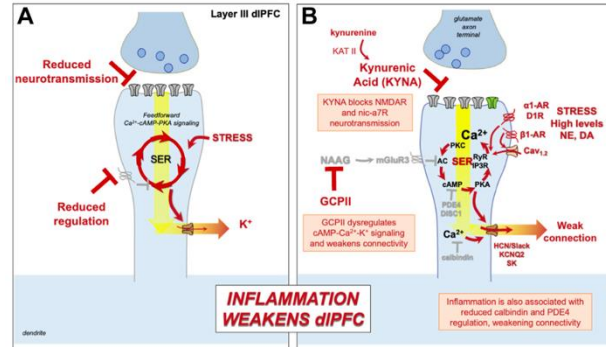
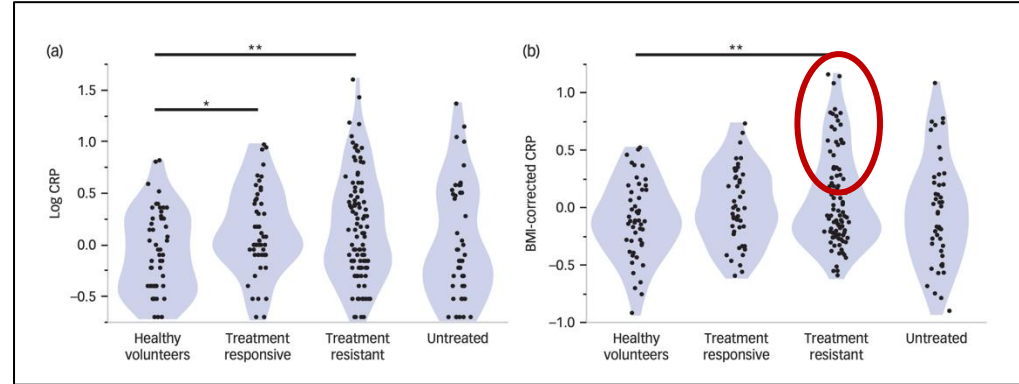


# Quelles avancées ?

La maladie dépressive :  
Une pathologie hétérogène  
avec des mécanismes  
étiopathogéniques variables

Vers une meilleure compréhension de  
certains mécanismes ?

- Dysfonction du CPFDL = dérégulation du système  
immuno-inflammatoire => cible privilégiée des  
techniques de neuromodulation



# Quelles applications à l'issue du projet ?

-Utilisation de la rTMS dans des indications cibles selon les marqueurs prédictifs = rationalisation de son utilisation

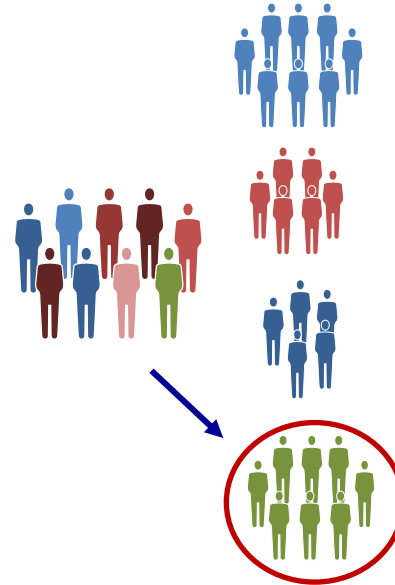
-Définition du rapport cout/efficacité

- Nouvelles recommandations

Vers la personnalisation des techniques de neuromodulation

Avec une meilleure intégration dans les stratégies de soin

Et la dissémination des bonnes pratiques



Marqueurs spécifiques  
(inflammatoires /  
neurofonctionnels /  
neurocognitifs)

# STIMaiTDEP



*Explorer une approche personnalisée pour traiter la dépression*

<https://pepr-propsy.fr/2024/09/30/stimmaitdep/>

## 4. Back-up



# STIMaiTDEP : Consortium

N°	Centre
1	CHU BESANCON (CHUB) – Promoteur – CIC Psy
2	CHU NANTES
<del>3</del>	<del>CH Perrens – BORDEAUX</del>
<del>4</del>	<del>CHU CAEN</del>
3	CHU CRETEIL MONDOR - AHPH
<del>6</del>	<del>CHU LYON</del>
4	GHU SAINTE ANNE – PARIS
<del>8</del>	<del>CHU TOULOUSE</del>
5	CHU LILLE - CIC Psy

		Month	-6	M1-M12				M13-M24				M24-M36			
				Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
WP1	Management and communication	D1.1	Coordination and Management / Risk / Administration and Financial												
WP2	Clinical study management	D2.1	Ethical approval												
		D2.2													
		D2.3													
WP3	Clinical study : inclusion	D3.1	Clinical study doc												
		D3.2													
		D3.3													
		D3.4													
WP4	rTMS	D4.1	TMS SOP and harmonization												
		D4.2													
WP5	Neurobiomarkers (fMRI + EEG)	D5.1	Imaging SOP												
		D5.2													
WP6	Inflammatory and cognition biomarkers	D6.1	Blood and cognition SOP												
		D6.2													
		D6.3													
WP7	Medico-eco	D7.1	Data management plan, Data validation plan												
		D7.2	eCRF onliune												
		D7.3													
		D7.4													
WP8	Database management and data analysis	D8.1	Data management plan, Data validation plan												
		D8.2	eCRF online												
		D8.3													
		D8.4													
WP9	From ressearch to bedside : implementation of results	D9.1													
		D9.2													
WP10	Communication, dissemination and exploitation	D10.1	Communication, dissemination and exploitation												
		D10.2													

*kick-off ANR  
(09/04/2025)*

Month		M1-M12				M13-M24				M24-M36				
		-6	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
WP1	Management and communication	D1.1	Coordination and Management / Risk / Administration and Financial											
WP2	Clinical study management	D2.1	Ethical approval											
		D2.2	Midterm recruitment report											
		D2.3	report on status of posting results											
WP3	Clinical study : inclusion	D3.1	Clinical study doc											
		D3.2												
		D3.3	Recruitment						Follow-up					
		D3.4												
WP4	rTMS	D4.1	TMS SOP and harmonization											
		D4.2	TMS tolerance data											
WP5	Neurobiomarkers (fMRI + EEG)	D5.1	Imaging SOP											
		D5.2	Imaging collection data											
WP6	Inflammatory and cognition biomarkers	D6.1	Blood and cognition SOP											
		D6.2	Blood and cognition collection data - shipment in centralized banks											
		D6.3	Identification of biomarkers											
WP7	Medico-eco	D7.1	Data management plan, Data validation plan											
		D7.2	eCRF online											
		D7.3	final analysis report											
		D7.3												
WP8	Database management and data analysis	D8.1	Data management plan, Data validation plan											
		D8.2	eCRF online											
		D8.3	interim analysis report											
		D8.4	final analysis report											
WP9	From research to bedside : implementation of results	D9.1	report on adherence program											
		D9.2	exchanges with HAS/ANSM/ CNAM											
WP10	Communication, dissemination and exploitation	D10.1	Communication, dissemination and exploitation											
		D10.2	scientific publication											

kick-off ANR  
(09/04/2025)  
1 an

Month	M1-M12				M13-M24				M24-M36									
	-6	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4					
<b>WP1</b>	<b>Management and communication</b>	D1.1	Coordination and Management / Risk / Administration and Financial															
<b>WP2</b>	<b>Clinical study management</b>	D2.1	Ethical approval															
		D2.2									Midterm recruitment report							
		D2.3												report on status of posting results				
<b>WP3</b>	<b>Clinical study : inclusion</b>	D3.1	Clinical study doc															
		D3.2									Recruitment				Follow-up			
		D3.3																
		D3.4																
<b>WP4</b>	<b>rTMS</b>	D4.1	TMS SOP and harmonization															
		D4.2	TMS tolerance data															
<b>WP5</b>	<b>Neurobiomarkers (fMRI + EEG)</b>	D5.1	Imaging SOP		Imaging collection data													
		D5.2												Identification of biomarkers				
<b>WP6</b>	<b>Inflammatory and cognition biomarkers</b>	D6.1	Blood and cognition SOP															
		D6.2	Blood and cognition collection data - shipment in centralized banks															
		D6.3												Identification of biomarkers				
<b>WP7</b>	<b>Medico-eco</b>	D7.1	Data management plan, Data validation plan															
		D7.2	eCRF onliune															
		D7.3												final analysis report				
		D7.3																
<b>WP8</b>	<b>Database management and data analysis</b>	D8.1	Data management plan, Data validation plan															
		D8.2	eCRF online															
		D8.3									interim analysis report							
		D8.4												final analysis report				
<b>WP9</b>	<b>From ressearch to bedside : implementation of results</b>	D9.1												report on adherence program				
		D9.2												exchanges with HAS/ANSM/ CNAM				
<b>WP10</b>	<b>Communication, dissemination and exploitation</b>	D10.1	Communication, dissemination and exploitation															
		D10.2												scientific publication				

*kick-off ANR  
(09/04/2025)*

Month	M1-M12				
	-6	Q1	Q2	Q3	Q4
<b>WP1</b>	<b>Management and communication</b>	D1.1	Coordination a		
<b>WP2</b>	<b>Clinical study management</b>	D2.1	Ethical approval		
		D2.2			
		D2.3			
<b>WP3</b>	<b>Clinical study : inclusion</b>	D3.1	Clinical study doc		
		D3.2		Recruitment	
		D3.3			
		D3.4			
<b>WP4</b>	<b>rTMS</b>	D4.1	TMS SOP and harmonization		
		D4.2		TMS toler	
<b>WP5</b>	<b>Neurobiomarkers (fMRI + EEG)</b>	D5.1	Imaging SOP	Imaging coll	
		D5.2			
<b>WP6</b>	<b>Inflammatory and cognition biomarkers</b>	D6.1	Blood and cognition SOP		
		D6.2		Blood and cognition collection dat	
		D6.3			
<b>WP7</b>	<b>Medico-eco</b>	D7.1	Data management plan, Data validation plan		
		D7.2	eCRF onliune		
		D7.3			
		D7.3			
<b>WP8</b>	<b>Database management and data analysis</b>	D8.1	Data management plan, Data validation plan		
		D8.2	eCRF online		
		D8.3			
		D8.4			
<b>WP9</b>	<b>From research to bedside : implementation of results</b>	D9.1			
		D9.2			
<b>WP10</b>	<b>Communication, dissemination and exploitation</b>	D10.1	Commu		
		D10.2			

100%

100%

100%

Contractualisation ANR/CHUB (26/12/2024)

Kick-off ANR/gouvernance PROPSY/Besançon/Nantes (09/04/2025)

Lettre engagement Besançon/Nantes (16/09/2025)

kick-off ANR  
(09/04/2025)

		Month	M1-M12				
			-6	Q1	Q2	Q3	Q4
WP1	Management and communication	D1.1	Coordination				
WP2	Clinical study management	D2.1	Ethical approval				
		D2.2					
		D2.3					
WP3	Clinical study : inclusion	D3.1	Clinical study doc				
		D3.2					
		D3.3					Recruitment
		D3.4					
WP4	rTMS	D4.1	TMS SOP and harmonization				
		D4.2					TMS toler
WP5	Neurobiomarkers (fMRI + EEG)	D5.1	Imaging SOP				
		D5.2					Imaging co
WP6	Inflammatory and cognition biomarkers	D6.1	Blood and cognition SOP				
		D6.2	Blood and cognition collection da				
		D6.3					
WP7	Medico-eco	D7.1	Data management plan, Data validation plan				
		D7.2	eCRF onliune				
		D7.3					
		D8.1	Data management plan, Data validation plan				
WP8	Database management and data analysis	D8.2	eCRF online				
		D8.3					
		D8.4					
		D9.1					
WP9	From ressearch to bedside : implementation of results	D9.2					
		D10.1	Commu				
WP10	Communication, dissemination and exploitation	D10.2					

100%

- Entretien investigateur promoteur (16/01/2024)

100%

- Demande classification protocole à ANSM : RIPH 1 HPS (03/05/2024)

95%

- Rédaction protocole :
  - Mise à jour données scientifiques
  - Points réguliers avec les PI et méthodologistes  
(réunions : 24/03/2023; 06/04/2023; 07/01/2023; 12/04/2023, 17/04/2023 ; 04/05/2023 ; 16/05/2023 ; 23/05/2023 ; 07/06/ 2023 ; 16/06/2023 ; 22/06/2023 ; 08/06/2023 ; 26/09/2023 ; 16/01/2024 ; 07/02/2025 ; 14/04/2025 ; 15/04/2025 ; 23/04/2025 ; 25/07/2025 + échanges mails)
  - Mutualisation données avec FrenchMINDS
  - Validation définitive PI + méthodologistes

100%

- Fiches faisabilité des centres

80%

- Préparation documents essentiels pour dépôt aux AC

0%

- Dépôt aux AC
  - → Convention avec les centres extérieurs
  - → Mise en place dans les centres

*kick-off ANR  
(09/04/2025)*

		Month	-6	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	
			M1-M12						
WP1	Management and communication	D1.1	Coordination and Mana						
WP2	Clinical study management	D2.1	Ethical approval						
		D2.2							
		D2.3							
WP3	Clinical study : inclusion	D3.1	Clinical study doc						
		D3.2							
		D3.3		Recruitment			Follow-up		
		D3.4							
WP4	rTMS	D4.1	TMS SOP and harmonization						
		D4.2					TMS toler		
WP5	Neurobiomarkers (fMRI + EEG)	D5.1	Imaging SOP					Imaging.co	
		D5.2							
WP6	Inflammatory and cognition biomarkers	D6.1	Blood and cognition SOP						
		D6.2		Blood and cognition collection da					
		D6.3							
WP7	Medico-eco	D7.1	Data management plan, Data validation plan						
		D7.2	eCRF online						
		D7.3							
WP8	Database management and data analysis	D8.1	Data management plan, Data validation plan						
		D8.2	eCRF online						
		D8.3							
		D8.4							
WP9	From research to bedside : implementation of results	D9.1							
		D9.2							
WP10	Communication, dissemination and exploitation	D10.1						Commu	
		D10.2							

100%  
100%

- Notice information / consentement
- Docs support : Fichier suivi inclusion, tryptique, worksheet...

*kick-off ANR  
(09/04/2025)*

		Month	-6	Q1	Q2	Q3	Q4
			M1-M12				
WP1	Management and communication	D1.1	Coordination				
WP2	Clinical study management	D2.1	Ethical approval				
		D2.2					
		D2.3					
WP3	Clinical study : inclusion	D3.1	Clinical study doc				
		D3.2					
		D3.3	Recruitment				
		D3.4					
WP4	rTMS	D4.1	TMS SOP and harmonization				
		D4.2	TMS toler				
WP5	Neurobiomarkers (fMRI + EEG)	D5.1	Imaging SOP				
		D5.2	Imaging col				
WP6	Inflammatory and cognition biomarkers	D6.1	Blood and cognition SOP				
		D6.2	Blood and cognition collection da				
		D6.3					
WP7	Medico-eco	D7.1	Data management plan, Data validation plan				
		D7.2	eCRF online				
		D7.3					
		D7.3					
WP8	Database management and data analysis	D8.1	Data management plan, Data validation plan				
		D8.2	eCRF online				
		D8.3					
		D8.4					
WP9	From research to bedside : implementation of results	D9.1					
		D9.2					
WP10	Communication, dissemination and exploitation	D10.1	Commu				
		D10.2					

100%

100%

75%

75%

100%

- Repérage anatomique CPFDLg
- SOP
- SOP IRM
- SOP échantillons biologiques
- SOP bilan neuropsychologique

*kick-off ANR  
(09/04/2025)*



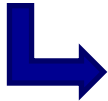
		Month	-6	Q1	Q2	Q3	Q4	
			M1-M12					
WP1	Management and communication	D1.1	Coordination					
WP2	Clinical study management	D2.1	Ethical approval					
		D2.2						
		D2.3						
WP3	Clinical study : inclusion	D3.1	Clinical study doc					
		D3.2						
		D3.3						Recruitment
		D3.4						
WP4	rTMS	D4.1	TMS SOP and harmonization					
		D4.2						TMS toler
WP5	Neurobiomarkers (fMRI + EEG)	D5.1	Imaging SOP					Imaging col
		D5.2						
WP6	Inflammatory and cognition biomarkers	D6.1	Blood and cognition SOP					
		D6.2	Blood and cognition collection da					
		D6.3						
WP7	Medico-eco	D7.1	Data management plan, Data validation plan					
		D7.2	eCRF online					
		D7.3						
WP8	Database management and data analysis	D8.1	Data management plan, Data validation plan					
		D8.2	eCRF online					
		D8.3						
		D8.4						
WP9	From research to bedside : implementation of results	D9.1						
		D9.2						
WP10	Communication, dissemination and exploitation	D10.1	Commu					
		D10.2						

95%
100%
0%
0%
0%

- Protocole
- PGD
- Plan de monitoring
- Plan d'analyse stat
- eCRF

# STIMaiTDEP : prochaines étapes

Mai 2026 : Dépôt autorités compétentes



Été 2026 : conventionnements avec les centres extérieurs



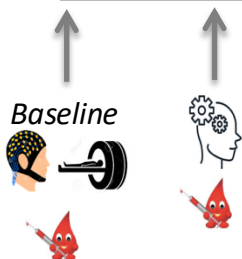
Automne 2026 :

Mise en place (Besançon dès obtention autorisations réglementaires) = INCLUSIONS

36 mois, ~~144-138~~ patients, ~~8-centres-5 centres~~  
RDM RIPH1-HPS (catégorisation ANSM)

- 18-85 ans
- ~~Droitier~~
- EDM UP
- CRP ~~<3~~ ≤3 OU CRP >3
- 1-4 AD épisode en cours
- ~~MADRS ≥ 20~~ QIDS-C16 ≥ 11
- Φ Autres troubles psy : schizophrénie, TBP à inclusion, addiction (cannabis, OH), OCD, TCA
- Sous IRS ou IRSNA : ttt stabilisé ≥ 4 semaines

## Inclusion



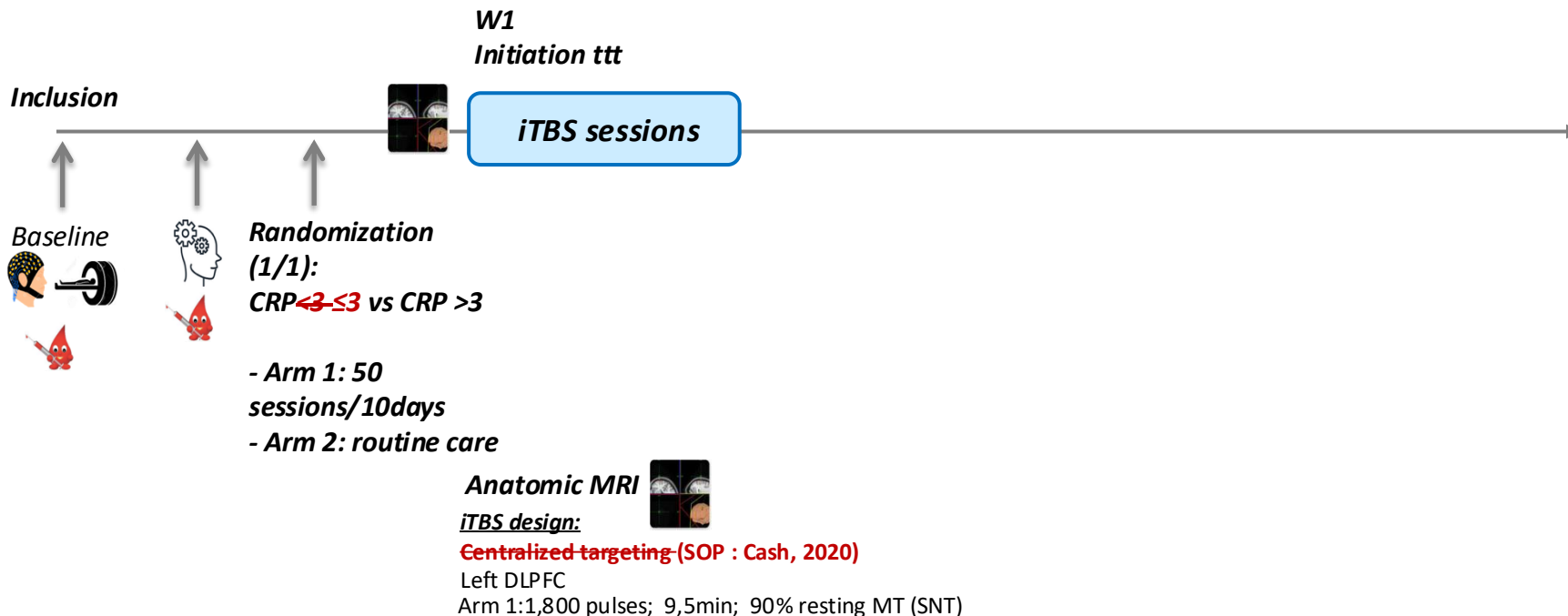
36 mois, ~~144~~ 138 patients, ~~8 centres~~ 5 centres  
RDM RIPH1-HPS (catégorisation ANSM)

## Inclusion



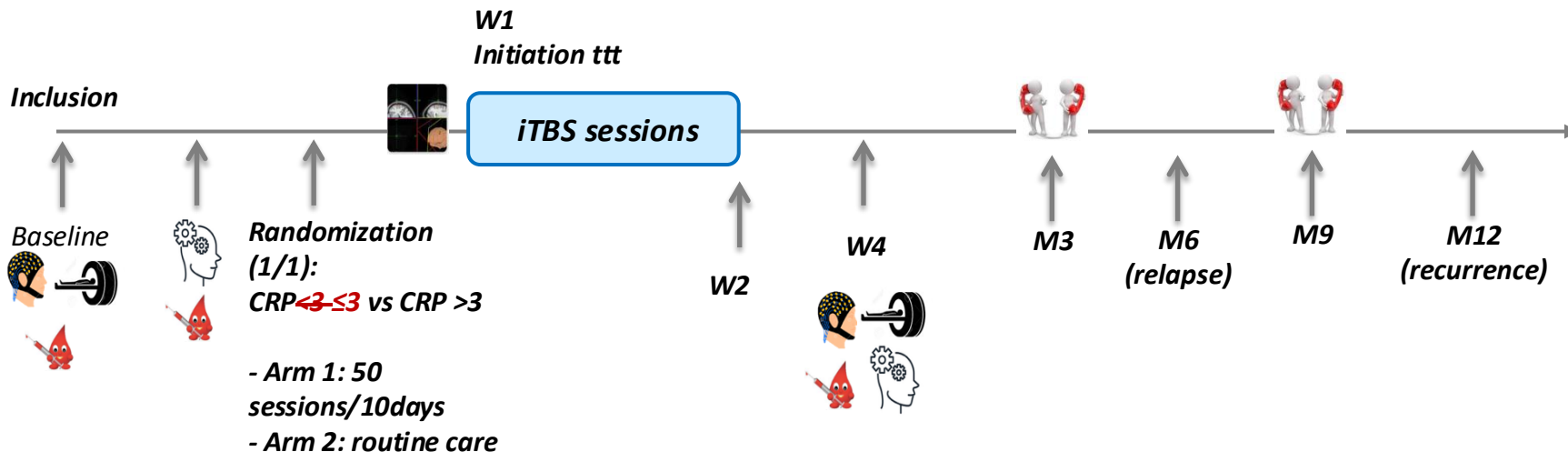
36 mois, ~~144-138~~ patients, ~~8-centres-5 centres~~  
RDM RIPH1-HPS (catégorisation ANSM)

Follow-up evaluation



36 mois, ~~144-138~~ patients, ~~8-centres-5 centres~~  
RDM RIPH1-HPS (catégorisation ANSM)

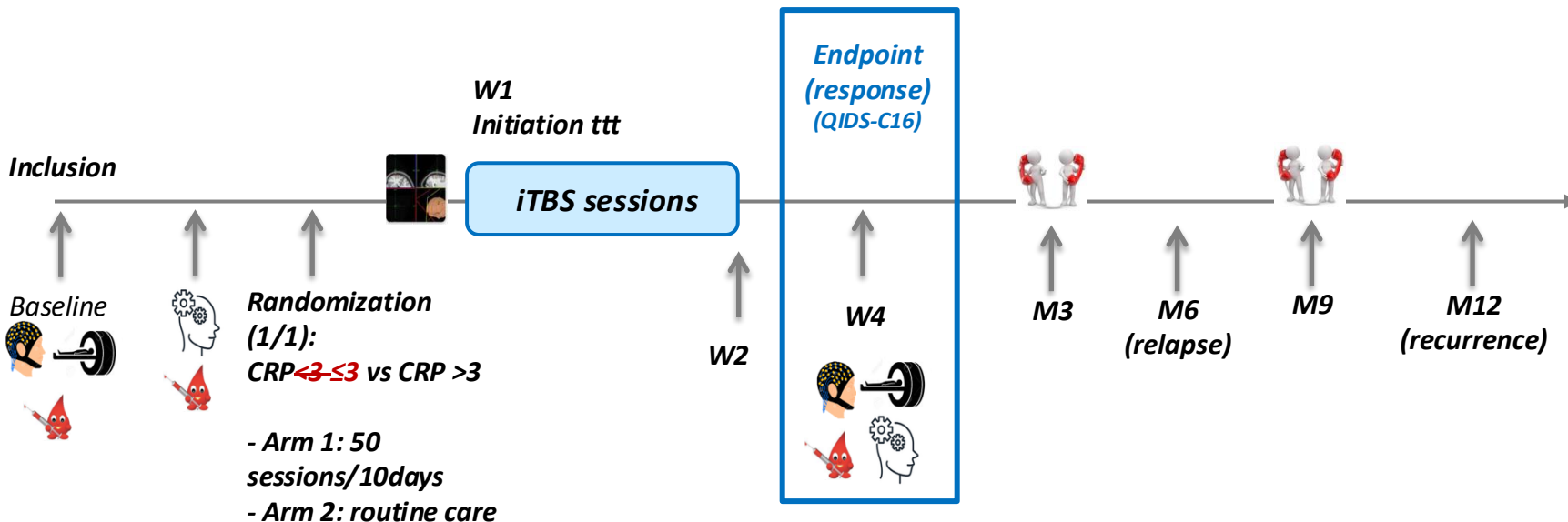
**Follow-up evaluation**



**iTBS design:**  
**Centralized targeting (SOP : Cash, 2020)**  
 Left DLPFC  
 Arm 1: 1,800 pulses; 9,5min; 90% resting MT (SNT)

36 mois, 144-138 patients, 8-centres-5 centres  
RDM RIPH1-HPS (catégorisation ANSM)

Follow-up evaluation



Anatomic MRI 

iTBS design:

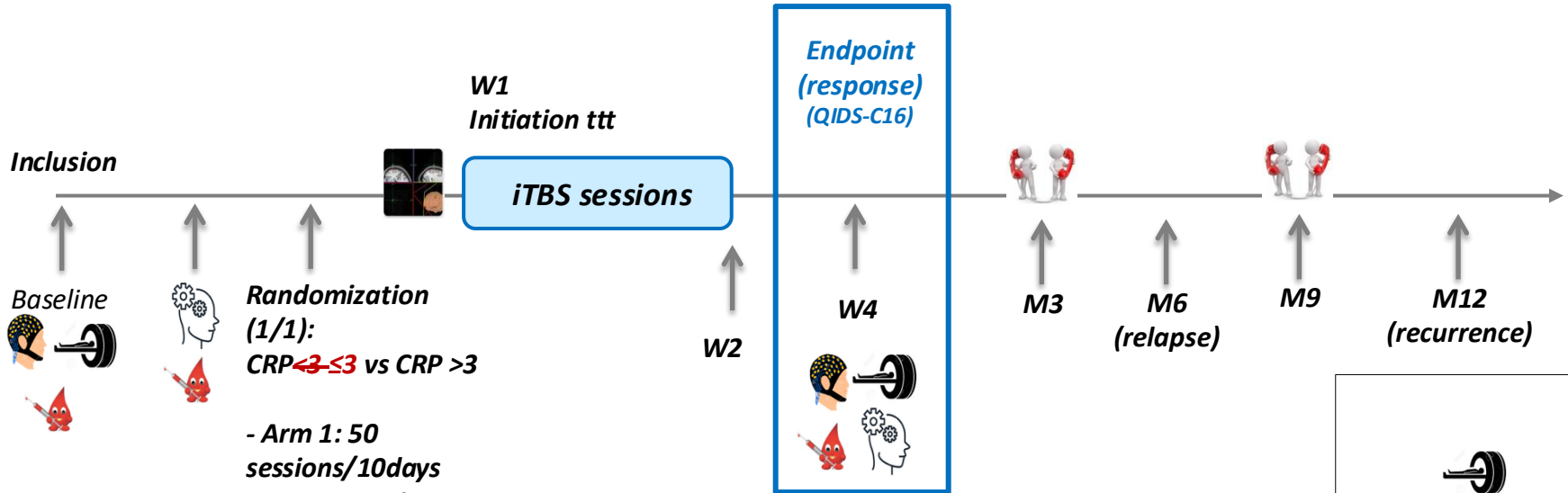
Centralized targeting (SOP : Cash, 2020)

Left DLPFC

Arm 1: 1,800 pulses; 9,5min; 90% resting MT (SNT)

36 mois, 144-138 patients, 8-centres-5 centres  
RDM RIPH1-HPS (catégorisation ANSM)

Follow-up evaluation



- Arm 1: 50 sessions/10days  
 - Arm 2: routine care

Anatomic MRI



iTBS design:

Centralized targeting (SOP : Cash, 2020)

Left DLPFC

Arm 1: 1,800 pulses; 9,5min; 90% resting MT (SNT)

(only for patients included also in FrenchMINDS cohort)