



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
le 02 octobre 2023
par Mr Fabien BARGAIN

Facteurs cliniques et neuroanatomiques de la réponse au traitement par rTMS de la dépression du sujet âgé

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

Membres :

Monsieur le Professeur Roger GIL
Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU
Monsieur le Docteur David CHAVANEL

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU
Monsieur le Docteur David CHAVANEL



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
le 02 octobre 2023
par Mr Fabien BARGAIN

Facteurs cliniques et neuroanatomiques de la réponse au traitement par rTMS de la dépression du sujet âgé

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

Membres :

Monsieur le Professeur Roger GIL
Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU
Monsieur le Docteur David CHAVANEL

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU
Monsieur le Docteur David CHAVANEL

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesneur 2nd cycle**
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesneur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesneur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesneur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesneur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesneur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesneur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesneur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesneur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **référént relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUDT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

À Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI. Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir accompagné pendant ces années d'internat, et salue votre investissement en tant que coordonnateur de DES, que beaucoup d'autres spécialités du CHU nous envient.

À Monsieur le Professeur Roger GIL, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour toutes vos interventions passionnantes et pour la richesse de vos travaux de réflexion éthique, en particulier en ce qui concerne le grand âge.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU, sans qui ce travail n'aurait certainement pas vu le jour à temps. Merci pour ces échanges de mails très tardifs dans cette dernière ligne droite, pour vos précieux et toujours pertinents conseils et votre passion pour la science.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur David CHAVANEL, toujours attentif et bienveillant. Merci pour ton compagnonnage, pour tes leçons de Médecine au lit du malade. Je ne doute pas un instant de la qualité de notre future collaboration inter-établissements en psychiatrie du sujet âgé.

À Madame le Docteur Lorène GIRAULT, je te remercie pour ton courage au bénéfice des patients, pour ta bienveillance, pour tes formidables capacités à transmettre les outils permettant de prendre du recul sur des situations ambulatoires compliquées, et de toujours t'être rendue immédiatement disponible pour m'aiguiller lorsque nécessaire.

À Madame le Docteur Pauline AUXIRE, je te remercie pour ta disponibilité, pour tes riches enseignements concernant les troubles neurocognitifs et pour ta constante patience et abnégation dans la collaboration avec des collègues, dont je fais partie, qui n'arrivent pas toujours à parler le même langage que toi.

Aux médecins du Secteur 1 de La Rochelle. Pascale PUZOS, Emmanuelle TEYSSÉDRE, Caroline DURAND, Edouard BARUCQ, Damien CLUS, Marion COULON, Marie-Hélène MAS, Philippe AMIEL, pour avoir si bien accompagné mes premiers pas d'interne, puis lors d'un autre semestre, dans une volonté constante de transmission et de valorisation de mes acquis. Je m'apprête maintenant à faire mes premiers pas de médecin thésé à vos côtés. Soyez assurés de l'honneur que je ressens d'être accueilli parmi vous.

À Monsieur le Docteur Patrick BENDIMERAD, pour ton attachement à la confraternité qui guide ta chefferie de pôle à La Rochelle, pour m'avoir transmis les bases de l'addictologie et de l'entretien motivationnel, et pour ton animation de l'internat de le midi.

À Monsieur le Docteur Rémi GAUDIN, pour tes innombrables conseils, toujours justes et mesurés, pour ta fameuse punchline lorsque tu as doublé ma toute première garde d'interne, que je n'ai jamais manqué de répéter lorsque j'ai à mon tour doublé des premières gardes. Quelques années après que nous l'ayons évoqué un soir à l'internat, je n'arrive pas à réaliser que nous allons vraiment faire équipe au Secteur 1 de La Rochelle.

À Monsieur le Docteur Pierre Patrice, pour l'amour de la Médecine que tu m'as communiqué, et tout ce que tu as fait pour moi, pour cet incroyable stage d'externat presque les pieds dans l'eau et pour avoir failli me convaincre d'épouser la médecine générale.

À Cricri et François, mes furets forever, pour cette si réconfortante colocation lors d'un semestre pas évident, pour m'avoir tant écouté râler, pour ces fou-rires devant notre conversation Messenger.

À la promo 2020, pour tous ces bons moments passés ensemble en stage, à l'internat et en dehors.

À tous mes co-internes de la subdivision de Poitiers.

À toutes les personnes rencontrées durant mes stages de Poitiers et La Rochelle.

À Maud, pour tous ces fou-rires à promo du gnome, et pour Sousou le sphynx le plus adorable de la Terre.

À ma belle-famille, pour votre soutien sans faille, pour votre infinie bonté et votre bienveillance.

À mes parents et mon frère Léo, pour votre amour.

À Virginie, la femme de ma vie, pour toutes ces déjà belles années passées ensemble, pour les encore plus belles années à venir et pour la famille que nous allons fonder. Je t'aime de tout mon cœur.

Table des matières

I.	Introduction.....	14
A.	Dépression	14
1.	Définition.....	14
2.	Epidémiologie.....	14
3.	Sémiologie.....	15
B.	Spécificités cliniques de la dépression chez la personne âgée	16
1.	Une période de fragilisation	16
2.	La dépression derrière le masque	16
C.	Prise en charge de la dépression du sujet âgé.	19
1.	Traitements pharmacologiques	19
2.	Traitements non pharmacologiques.....	20
D.	La stimulation magnétique transcrânienne répétée	21
1.	Historique	21
2.	Fonctionnement, effets indésirables et contre-indication.....	21
3.	rTMS et sujet âgé.....	22
II.	Matériels et méthodes	23
A.	Type d'étude.....	23
B.	Population étudiée	23
C.	Entretiens médicaux et échelles d'évaluation	24
1.	Première consultation	24
2.	Les consultations d'évaluation.....	25
D.	Mise en œuvre du traitement par rTMS	27
1.	Matériel et déroulement des séances	27
2.	Les différents protocoles	28
3.	Localisation de la zone cérébrale cible	29
E.	Mesures anatomiques cérébrales	30
F.	Données recueillies	30
G.	Analyses statistiques	31
III.	Résultats	33
A.	Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	33
1.	Comparaison des échelles MADRS et de BECK entre le groupe « répondeurs » et le groupe « non répondeurs »	36
2.	Comparaison des caractéristiques cliniques des deux groupes.....	37

3. Comparaison des traitements médicamenteux psychotropes des deux groupes.....	38
4. Régression logistique binomiale.....	38
B. Caractéristiques anatomiques	41
1. Comparaison des mesures anatomiques cérébrales issues de la segmentation des IRM.....	42
2. Modèle de régression linéaire	43
C. Corrélations entre données cliniques et anatomiques	44
IV. Discussion.....	46
A. Caractéristiques cliniques des patients répondeurs et des patients non répondeurs.....	47
B. Caractéristiques anatomiques	48
C. Autres limites et perspectives	49
V. Conclusion	51
Bibliographie	52
ANNEXES.....	56
Résumé	60
SERMENT D'HIPPOCRATE	61

Table des tableaux et figures

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population globale étudiée.	34
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques après répartition des 49 patients ayant pu être évalués à un mois des séances de rTMS entre groupe « répondeurs » et « non répondeurs ».	35
Tableau 3: Comparaison des scores aux échelles MADRS et de BECK à C0, C1 et C2.....	36
Tableau 4 : Comparaison de l'âge moyen, du seuil moteur et de la durée de l'épisode entre groupe répondeur et non répondeur.	37
Tableau 5: Analyse des tables de contingence des caractéristiques cliniques entre les deux groupes.	37
Tableau 6 : Analyse des tables de contingence des traitements médicamenteux psychotropes des deux groupes.	38
Tableau 7: Mesures d'ajustement du modèle de régression	38
Tableau 8 : Modèle de régression	39
Tableau 9 : ANOVA pour mesures répétées selon les consultations et le sexe des patients.....	39
Tableau 10 : Mesures anatomiques cérébrales	41
Tableau 11 : Comparaison des mesures anatomiques cérébrales entre patients répondeurs et patients non répondeurs.	42
Tableau 12: Comparaison pair-à-pair de Dwass, Steel, Critchlow et Fligner des mesures anatomiques	43
Tableau 13 : Statistiques descriptives de la distance peau-cortex chez les patients présentant un trouble unipolaire et chez ceux présentant un trouble bipolaire.....	44
Tableau 14: ANOVA de Welch, distance peau-cortex en fonction du type de dépression.	44
Tableau 15: Statistiques descriptives de l'épaisseur du cortex rostral moyen droit chez les femmes et les hommes	44
Tableau 16 : ANOVA de Welch, épaisseur corticale du gyrus frontal moyen rostral droit en fonction du sexe.....	45

Figure 1 : Déroulé du protocole.....	26
Figure 2 : Diagramme de flux	33
Figure 3 : ANOVA pour mesures répétées selon les consultations et le sexe des patients	40

Table des annexes

Annexe 1 : Echelle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.....	56
Annexe 2 : Inventaire de la dépression de Beck.....	58
Annexe 3 : Classification de Thase & Rush.....	59

I. Introduction

Le vieillissement des générations issues du baby-boom et l'allongement continu de l'espérance de vie, associés à une baisse de la natalité, font que la part des personnes de plus de 65 ans atteindrait près de 30% de la population française en 2050 (1). La survenue avec l'âge de maladies chroniques invalidantes et de ruptures ; deuils, rupture professionnelle, sensation d'isolement par diminution de l'acuité sensorielle, incapacités, sont autant de facteurs de risques de souffrance psychique et tout particulièrement d'un trouble dépressif.

A. Dépression

1. Définition

Nommée « Episode Dépressif Caractérisé » (EDC) dans la cinquième de la classification DSM, la dépression est définie comme une diminution pathologique de l'humeur et de l'énergie (2) et se traduit par des perturbations physiologiques, psychomotrices et psychoaffectives. L'EDC peut s'intégrer dans une entité nosographique (par exemple le trouble de l'humeur bipolaire), peut se trouver être une comorbidité et/ou la complication d'un autre trouble (trouble lié à l'usage de l'alcool, trouble anxieux, trouble de la personnalité...)

2. Epidémiologie

L'épisode dépressif caractérisé est la pathologie psychiatrique la plus fréquente. À l'échelle mondiale, il toucherait 300 millions de personnes par an, dont 3 millions en France et il s'agit de la première cause d'incapacité (3).

La prévalence de la dépression chez les plus de 65 ans, seuil définissant « le sujet âgé » pour l'INSEE, est proche de 13% en population générale, 30% chez les sujets hospitalisés et 50% chez les sujets vivant en institution (4). Notons également que près

d'un tiers des suicides comptabilisés au registre CépiDc en 2017 concernait les plus de 65 ans quand ils représentaient environ 20% de la population française (5). Par ailleurs, en population générale, la prévalence de la dépression est deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes bien que les décès par suicides soit plus nombreux chez les hommes en particulier âgés.

3. Sémiologie

Un épisode dépressif caractérisé se définit comme une tristesse pathologique et/ou une baisse d'énergie perdurant dans le temps accompagnées d'un cortège de symptômes variables d'un sujet à l'autre, et dont l'expression varie aussi particulièrement aux différents âges de la vie.

Selon la classification du DSM-5, il existe trois grandes catégories de symptômes :

- Les perturbations physiologiques : Troubles du sommeil, fatigue ou perte d'énergie, troubles des fonctions dites instinctuelles (alimentation, sexualité).
- Les troubles psychomoteurs : Ralentissement ou agitation motrice et comportementale, perturbation du cours de la pensée, troubles cognitifs.
- Les perturbations psychoaffectives : Perturbations de l'humeur, des émotions, les altérations du contenu de la pensée ou encore les pensées de mort.

Le diagnostic repose sur la persistance de cette sémiologie pendant au moins 15 jours, et sur l'observations d'au moins cinq des symptômes suivants dont obligatoirement l'un des deux premiers :

- Humeur dépressive
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
- Perte ou gain de poids significatif (5%), ou diminution ou augmentation de l'appétit.
- Insomnie ou hypersomnie
- Ralentissement psychomoteur ou agitation
- Fatigue ou perte d'énergie
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
- Pensées de mort récurrentes voire idées suicidaires.

B. Spécificités cliniques de la dépression chez la personne âgée

1. Une période de fragilisation

La période du vieillissement nécessite pour l'individu de mobiliser toutes ses capacités d'adaptation tant son équilibre de vie et ses repères (familiaux, financiers, sociaux...) sont chamboulés de surcroît dans un contexte d'apparition de maladies chroniques, de douleurs, d'incapacités, d'un déclin sensoriel, d'une rigidification de la personnalité et du fonctionnement cognitif avec un déficit progressif de flexibilité mentale entravant les capacités d'adaptation. Alors, il est d'autant plus compliqué de s'adapter à un éventuel veuvage, aux deuils, à la société qui évolue, à la perte d'autonomie voire à l'extrême la nécessité d'aides pour les activités de la vie quotidienne et les soins d'hygiène. Tout cela favorise la rumination d'un sentiment angoissant et douloureux de déclin.

2. La dépression derrière le masque

Bien que le tableau clinique de l'épisode dépressif caractérisé puisse chez le sujet âgé être similaire à celui d'un jeune adulte, seulement 18 à 20% répondraient aux critères du DSM-V, ce qui pourrait laisser présager d'un nombre considérable de cas non diagnostiqués (6). La difficulté réside alors dans le fait que l'expression clinique est dans la grande majorité des cas atypique, avec au premier plan un « masque » variable. L'alexithymie, c'est-à-dire la difficulté d'expression verbale des émotions, fréquente chez les personnes âgées, les contraint à exprimer la tristesse par un autre biais.

a) *Masque somatique*

Il s'agit de la forme de dépression la plus courante chez la personne âgée, représentant deux tiers des cas. De plus, la plainte somatique marquerait le premier symptôme dans 30% des cas.

La plainte somatique est donc ici au premier plan, souvent une douleur. Celle-ci est mal définie, fluctuante voire peu cohérente, souvent à prédominance matinale et surtout résistante aux antalgiques. On retrouve également fréquemment des plaintes à type de troubles gastro-intestinaux ou des vertiges. La composante hypochondriaque peut être présente et se manifeste par des demandes répétitives de multiplier les examens cliniques, paracliniques et les thérapeutiques de façon infructueuse ce qui a tendance à majorer la détresse psychique du patient.

Il existe bien souvent chez ce patient un déni de la dépression avec une absence du sentiment de tristesse.

b) *Masque anxieux*

L'épisode dépressif caractérisé à masque anxieux fait la plupart du temps suite à un événement de vie auquel le sujet n'est pas parvenu à s'adapter. Les ruminations anxieuses, disproportionnées, sont donc au premier plan. Cliniquement, on retrouve des patients présentant une dépendance majeure aux proches, aux soignants, un apragmatisme ou au contraire une grande agitation voire confusion avec désorientation et propos incohérents lors de paroxysmes anxieux.

Il s'agit de la forme la plus fréquente chez la femme âgée, et fait souvent l'objet de prescriptions d'anxiolytiques isolées et inefficaces (7)

c) *Masque délirant*

Il est important de rappeler que la dépression est, avec les troubles neurocognitifs majeurs, la première étiologie du délire chez le sujet âgé (8).

L'épisode dépressif caractérisé à masque délirant est un diagnostic difficile, le risque majeur étant évidemment d'évoquer une pathologie délirante à début tardif, le patient ne présentant pas d'antécédent délirant, et par conséquent de prescrire à tort un antipsychotique.

Les thématiques sont congruentes à l'humeur (de jalousie, de persécution, d'incurabilité, de ruine...) Avec un mécanisme le plus souvent d'interprétation péjorative de l'environnement. Il existe bien souvent une altération des relations sociales, des comportements hétéro-agressifs ou procéduriers.

d) Masque hostile

Cette forme de dépression masquée peut se manifester par une grande irritabilité, une méfiance vis-à-vis de l'entourage, des soignants, une opposition massive aux soins proposés. Les patients peuvent se montrer agités voire agressifs. On peut également retrouver une certaine labilité émotionnelle. Souvent, ce tableau peut être à tort catégorisé comme un trouble du caractère. La notion de rupture avec l'état antérieur est essentielle au diagnostic.

Les mécanismes projectifs et de clivage sont au premier plan du tableau.

e) Masque conatif

La conation est définie comme l'impulsion déterminant un acte ou un comportement. L'EDC à masque conatif se retrouve plus fréquemment chez les sujets dits « très âgés », au-delà de 85 ans et se caractérise par une démotivation importante, une apathie, et une grande passivité. On remarque fréquemment un sentiment d'inutilité. Le désengagement affectif et relationnel est majeur, ce qui amène le patient à se négliger lui-même, autrui ainsi que tout son environnement. La dépendance est donc croissante, il s'agit d'un phénomène régressif. On la retrouve fréquemment en institution.

f) Masque cognitif

Les troubles mnésiques sont consécutifs aux troubles attentionnels, et sont au premier plan dans ce tableau d'épisode dépressif caractérisé masqué. La désorientation temporo-spatiale est, comme dans les troubles neuro-cognitifs majeurs, fréquemment retrouvée. Une perte d'autonomie croissante peut orienter le diagnostic, mais l'apparition est souvent brutale. Les patients donnent l'impression d'un vide intellectuel.

C. Prise en charge de la dépression du sujet âgé.

1. Traitements pharmacologiques

La prescription d'un antidépresseur garde une place primordiale. Comme chez un sujet plus jeune, il convient évidemment d'en évaluer la balance bénéfices/risques en fonction des caractéristiques du patient (réponse antérieure à un traitement, tableau clinique, anticipation de potentiels effets secondaires et l'état somatique).

En première intention, le choix doit se porter vers un ISRS, quand les tricycliques seront eux à éviter à cause de leurs actions anticholinergique et antihistaminique. L'instauration doit se faire à demi-dose, la majoration de façon plus prudente que chez un sujet jeune et toujours sous surveillance clinique et paraclinique étroite (tension artérielle, ionogramme sanguin, électrocardiogramme...).

On considère que la réponse au traitement sera plus lente, jusqu'à 6 semaines et malheureusement la prévalence de la dépression résistante est plus élevée que chez les sujets jeunes (9). En effet, un tiers des patients de plus de 65 ans n'obtiendraient pas de rémission du syndrome dépressif après deux lignes de traitements médicamenteux (10)(11).

Les effets indésirables sont nombreux, mais de surcroît encore plus nombreux et plus fréquents chez le sujet âgé : nausées, céphalées, insomnies, prise de poids, SIADH, symptômes extrapyramidaux pour les ISRS ; hypotension orthostatique, troubles neuro-cognitifs, effets anticholinergiques ou cardiovasculaires pour les tricycliques. De

surcroît, les comorbidités sont plus fréquentes chez le sujet âgé, et engendrent un risque de polymédication et donc d'interactions iatrogènes.

Par ailleurs, des modifications physiologiques apparaissent avec l'âge : Une absorption orale plus longue, barrière hémato-encéphalique davantage perméable, diminution de l'efficacité enzymatique hépatique à l'origine d'une augmentation de la demi-vie des molécules, ou encore une excrétion rénale moins efficace.

Enfin, les problèmes d'observance sont davantage rapportés chez les personnes âgées. Plus d'une personne âgée sur deux ne respecterait pas son ordonnance.

Pour tout cela, il est crucial de réfléchir à des traitements préservant les capacités cognitives, tenant compte de la polymédication des sujets âgés, de leur fragilité physique, tout en réduisant de manière efficace l'importance des symptômes dépressifs.

2. Traitements non pharmacologiques

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est un traitement qui a démontré son efficacité dans l'EDC résistant, utilisée en alternative aux traitements pharmacologiques ou en association à ces derniers.

Cependant, bien que son efficacité thérapeutique soit parfaitement reconnue et malgré une grande amélioration dans sa sécurité d'emploi, l'électroconvulsivothérapie reste malheureusement décriée notamment à cause de ses effets indésirables cognitifs et pâtit toujours d'une représentation plutôt négative dans l'imaginaire collectif, aussi bien chez les professionnels de santé qu'auprès des usagers, et particulièrement des personnes âgées (12)

C'est pour cela que cet outil doit rester un recours en cas d'EDC résistant particulièrement sévère associant des critères de gravité tels que la catatonie ou la mélancolie.

C'est à partir de ces limites que la stimulation cérébrale non-invasive est devenue un enjeu majeur de la recherche scientifique et médicale. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS, de l'acronyme anglais Transcranial Magnetic Stimulation) et la

stimulation directe à courant continu (tDCS, de l'acronyme anglais Transcranial Direct Current Stimulation), en sont les principales représentantes. Elles diffèrent par le procédé tout en ayant toutes deux un mécanisme d'action par modification de l'excitabilité neuronale. Elles sont utilisées couramment en clinique, à la fois en neurologie et en psychiatrie, mais aussi en recherche médicale où elles permettent d'améliorer la compréhension des causalités entre sollicitation d'une zone cérébrale et conséquences fonctionnelles ou comportementales (13)(14)(15).

D. La stimulation magnétique transcrânienne répétée

1. Historique

L'utilisation première de la TMS (non répétitive) était à visée de recherche. En effet, elle servait à établir une cartographie cérébrale, afin de comprendre la relation causale entre une zone du cortex et un comportement moteur.

Empiriquement, un effet sur l'humeur a été constaté. Pascual-Leone a notamment démontré en 1996 une augmentation du sentiment de joie en stimulant le cortex pré-frontal droit, et une augmentation du sentiment de tristesse en stimulant le cortex pré-frontal gauche (16)

2. Fonctionnement, effets indésirables et contre-indication

Une bobine est positionnée au niveau du scalp du patient, générant un champ magnétique qui va lui-même générer un courant électrique secondaire au niveau du cortex cérébral selon le principe découvert par Michael Faraday (17)(18).

Dans le cadre de la dépression, les cortex préfrontaux droit et gauche sont ciblés de façon répétée dans le but de diminuer (< 1 Hz) ou d'activer (> 5 Hz) l'excitabilité neuronale corticale.

Les effets indésirables sont peu nombreux. Il peut exister des céphalées post-séance, des sensations de tension musculaire et très rarement une crise comitiale. Quelques rares cas de virages maniaques ont été rapportés dans la littérature.

Les contre-indications, comme le suggèrent le caractère non-invasif de l'outil et le peu d'effets indésirables, sont rares. Il s'agit de la présence de matériel ferromagnétique au niveau du crâne qui constitue l'unique contre-indication absolue. La rTMS est déconseillée chez la femme enceinte, l'enfant (et contre-indiquée avant deux ans) ou les patients souffrant de troubles auditifs.

3. rTMS et sujet âgé

Bien que la rTMS présente en théorie tous les critères d'un outil thérapeutique très prometteur de la pathologie très fréquente qu'est la dépression du sujet âgé, il est paradoxal de noter que très peu d'études se sont intéressées spécifiquement à cette indication.

La littérature sur le sujet est composée, comme l'ont démontré Cappon et al (19) en 2021, de protocoles très hétérogènes, ne permettant donc pour le moment pas d'avoir des recommandations claires concernant cette indication.

Ainsi, la rTMS paraît très prometteuse, alliant une efficacité bien démontrée chez les sujets jeunes à l'absence des effets indésirables des traitements médicamenteux chez le sujet âgé. Certaines études suggèrent cependant que des remaniements intracérébraux liés à l'âge, en particulier l'atrophie augmentant la distance entre la bobine et le cortex cérébral, et l'augmentation du volume de liquide céphalo-rachidien pouvant perturber la conduction du courant électrique secondaire, pourraient provoquer une moindre efficacité de la rTMS chez le sujet âgé (20)(21)(22)

Il nous a donc paru intéressant d'identifier et d'explorer les facteurs cliniques et neuroanatomiques pouvant influencer spécifiquement chez le sujet âgé la réponse aux séances de rTMS dans la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé.

II. Matériels et méthodes

A. Type d'étude

Nous avons effectué une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, qui consistait à comparer les caractéristiques cliniques d'un groupe de patients « répondeurs » et d'un groupe de patients « non répondeurs » à la rTMS, puis à effectuer des comparaisons anatomiques cérébrales entre ces deux groupes, à partir de l'IRM cérébrale pré-thérapeutique de chaque patient.

Nous avons étudié un groupe de patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé, ayant bénéficié d'une prise en charge par rTMS entre le mois de septembre 2014 et le mois de juin 2023 à l'Unité de Recherche Clinique Pierre Deniker (Centre Hospitalier Henri Laborit), sur la base de leurs dossiers médicaux, comprenant des échelles d'évaluation répétées au cours du temps.

Les patients ont tous donné leur consentement pour la mise en œuvre du traitement ainsi que pour l'utilisation ultérieure de leurs données médicales, après avoir reçu une information éclairée par écrit et à l'oral.

Au total, les dossiers de 68 patients ont été étudiés, et les IRM cérébrales de 25 d'entre eux ont pu être utilisées pour les comparaisons anatomiques.

B. Population étudiée

Chacun des 68 patients, de sexe masculin ou féminin, était âgé de plus de 60 ans au moment de la prise en charge par rTMS, et souffrait d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire ou bipolaire dont le diagnostic a été établi selon les critères définis par le DSM-V.

Conformément aux règles de bonnes pratiques, et dans le but d'éviter une décompensation thymique, tout traitement médicamenteux ou non médicamenteux en cours, était conservé durant l'ensemble de la prise en charge. Par ailleurs, hors contexte évident d'urgence thérapeutique, aucune modification thérapeutique

concernant les antidépresseurs ou les thymorégulateurs ne devait être entreprise dans les trois semaines précédant l'initiation des séances de rTMS et ce jusqu'à la fin du suivi (soit un mois après la dernière séance), afin d'éliminer tout biais de confusion. En revanche, les traitements à visée symptomatique tels que les hypnotiques ou les anxiolytiques pouvaient être introduits ou modifiés.

La prise en charge par rTMS ne pouvait être effectuée chez les patients présentant des soins psychiatriques sans consentement, les patients présentant une contre-indication à la réalisation d'une IRM ou à la rTMS, les patients présentant un EDC avec caractéristiques psychotiques ou comorbidités addictives (excepté le tabac) ainsi que les patients sous mesure de protection. Cette prise en charge n'était pas non plus proposée lorsque l'on retrouvait une ou plusieurs anomalies à l'IRM.

Enfin, nous n'avons pas retenu les dossiers des patients n'ayant pas reçu le protocole complet de séances rTMS ou de ceux n'ayant pas pu recevoir d'évaluation après la prise en charge par l'échelle MADRS (selon l'acronyme anglais Montgomery & Asberg Depressive Rating Scale) (23).

C. Entretiens médicaux et échelles d'évaluation

1. Première consultation

Lors de cette première consultation, les patients adressés à l'URC par d'autres praticiens (majoritairement des praticiens de l'Hôpital Henri Laborit, mais également des praticiens libéraux), étaient examinés par un psychiatre agréé, expérimenté et indépendant, qui confirmait ou non le diagnostic d'EDC. Un entretien semi-structuré était également effectué avec la MINI (selon l'acronyme anglais Mini International Neuropsychiatric Interview). Il s'agit d'un outil diagnostique sous forme de questionnaire permettant de diagnostiquer de manière structurée les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM (24)

Le psychiatre veillait également à l'absence d'éléments pouvant contre-indiquer la réalisation d'une IRM (Imagerie par résonnance magnétique) ou de séances de rTMS actives tels qu'un antécédent personnel de crise d'épilepsie, de pathologies

neurologiques ou neurochirurgicales, ou encore la présence d'éléments ferromagnétiques.

L'IRM cérébrale 3D, prescrite par le psychiatre et nécessaire à la neuronavigation, devait ensuite être réalisée dans un délai maximum de 15 jours.

2. Les consultations d'évaluation

Chaque patient inclus dans le protocole bénéficiait ensuite de trois nouvelles consultations médicales :

- Immédiatement avant de débiter la première séance de rTMS, constituant la C0
- Immédiatement après la dernière séance de rTMS, constituant la C1
- Un mois après la dernière séance de rTMS, constituant la C2

Une variabilité d'évaluation de 3 jours avant ou après la C1 et la C2 était tolérée.

Lors de ces trois consultations médicales psychiatriques, un entretien clinique précis, accompagné d'évaluations standardisées, était réalisé, afin d'évaluer l'état psychique global du patient, et d'objectiver l'évolution des symptômes dépressifs.

Deux échelles standardisées ont été utilisées (annexes 1 et 2) : l'échelle MADRS et l'échelle de BECK (ou BDI selon l'acronyme anglais Beck Depression Inventory) (25)

La première échelle citée est utilisée pour dépister un EDC, mais également pour en évaluer sa sévérité. Sa passation sous forme d'hétéro-évaluation par le psychiatre-cotateur, durait environ 15 minutes. Cette échelle MADRS, conçue pour être sensible au changement induit par le traitement, évalue l'intensité des symptômes dans des domaines variés tels que la thymie, les idées suicidaires, la fatigue physique ou psychique, l'appétit ou encore le sommeil. Elle comporte au total 10 items cotés de 0 à 6. Un score supérieur ou égal à 20/60 correspondant à un EDC d'intensité au minimum modérée (26).

L'échelle MADRS représente un élément majeur de cette étude, puisque l'évolution du score à C1 puis à C2 déterminait la réponse au traitement par rTMS et donc la

répartition des patients entre groupe « répondeurs » et « non répondeurs » selon que la réduction de ce score soit ou non de plus de 50% (Figure 1)

La deuxième échelle citée est un auto-questionnaire permettant au patient d'évaluer par lui-même l'intensité de ses symptômes dépressifs et des manifestations comportementales associées. Le patient était accompagné dans la passation de cette échelle par le psychiatre, qui intervenait pour le guider dans la marche à suivre, et qui pouvait répondre à d'éventuelles questions.

L'échelle BECK donne ainsi une estimation quantitative de l'intensité des sentiments dépressifs. Elle comporte au total 21 items, cotés de 0 à 3 par une série de 4 énoncés reflétant le degré de gravité du symptôme. Sa passation durait environ 10 minutes.

Enfin, conformément aux bonnes pratiques, une évaluation du risque suicidaire était toujours réalisée par le psychiatre à chaque consultation, et une hospitalisation pouvait ainsi être réalisée pour les patients présentant un risque suicidaire élevé.

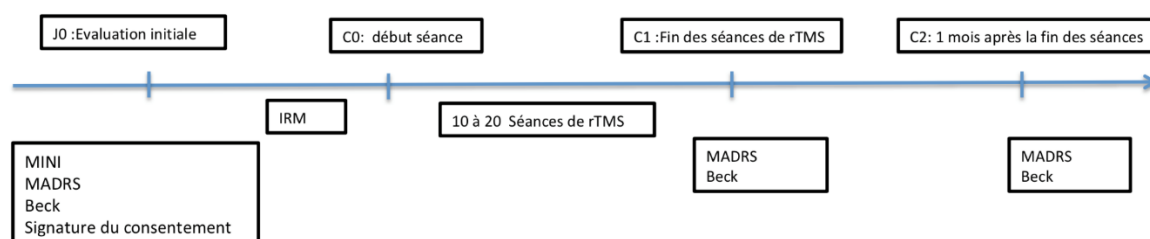


Figure 1 : Déroulé du protocole

D. Mise en œuvre du traitement par rTMS

1. Matériel et déroulement des séances

Pour les séances de rTMS de cette étude, nous avons utilisé le matériel suivant :

- Un système de neuronavigation SYNEIKA ONEC incluant un logiciel de neuronavigation, une mire de calibration pour calibrer la bobine, un marqueur pour repérer le patient, et un pointeur calibré (27).
- Un stimulateur de type MagProO (société Magventure, Danemark) aux normes CE, avec panneau de réglage, capable de délivrer des hautes fréquences selon un programme informatisé et couplé une bobine en huit fixée sur un bras articulé.

Un fauteuil assurant un confort d'assise (rembourré, avec appui-tête, accoudoirs et repose-jambes).

Chaque patient était évidemment libre de mettre fin aux séances sans nécessité de se justifier.

Chaque séance de rTMS était encadrée et supervisée par un médecin-opérateur (indépendant du médecin-cotuteur qui réalisait les évaluations cliniques). Celui-ci était notamment en charge des réglages de la rTMS. Chaque séance de rTMS répondait au même schéma :

- Installation confortable du patient
- Mise en place de la neuronavigation
- Détermination du seuil moteur au repos (uniquement pour la première séance)
- Réglage des différents paramètres de stimulation
- Délivrance de la stimulation
- Surveillance du maintien du ciblage du CPF DL (droit pour le protocole 1 Hertz, gauche pour les protocoles 10 et 20 Hertz)
- Surveillance de la survenue éventuelle d'effets indésirables

Au total, une séance se déroulait sur environ 30 minutes. Il était demandé au patient de rester le plus immobile possible, afin de maintenir un ciblage précis au niveau du CPF DL. Une installation confortable du patient était par conséquent primordiale au préalable.

2. Les différents protocoles

Trois protocoles différents ont été utilisés, et répartis aléatoirement aux différents patients.

Les médecins prescripteurs se sont basés sur les connaissances de la science de l'époque.

Chacun de ces protocoles a été étudié préalablement à cette étude dans différentes recherches, ce qui garantissait une sécurité d'emploi et une tolérance.

Les paramètres de stimulation du protocole 1 Hertz (Hz) étaient :

- Fréquence : 1 Hertz
- Nombre de pulses par train : 60
- Durée de l'intervalle inter-trains : 30 secondes
- Nombre de trains par séance : 6
- Intensité de stimulation : 120% du seuil moteur
- Nombre total de pulses par séance : 360
- Durée totale : 8 minutes et 30 secondes
- Ciblage : Cortex pré-frontal dorso-latéral droit
- Nombre total de séances : 20

Les paramètres de stimulation du protocole 10 Hertz étaient :

- Fréquence : 10 Hertz
- Nombre de pulses par train : 40
- Durée de l'intervalle inter-trains : 26 secondes
- Nombre de trains par séance : 75
- Intensité de stimulation : 120% du seuil moteur
- Nombre total de pulses par séance : 3000
- Durée totale : 37 minutes
- Ciblage : Cortex pré-frontal dorso-latéral gauche
- Nombre total de séances : 20

Les paramètres de stimulation du protocole 20 Hertz étaient :

- Fréquence : 20 Hertz
- Nombre de pulses par train : 40
- Durée de l'intervalle inter-trains : 10 secondes
- Nombre de trains par séance :80
- Intensité de stimulation : 110% du seuil moteur
- Nombre total de pulses par séance : 3200
- Durée totale : 25 minutes
- Ciblage : Cortex pre-frontal dorso-latéral gauche
- Nombre total de séances : 10 séances

3. Localisation de la zone cérébrale cible

Comme nous l'avons précisé précédemment dans notre propos, une IRM cérébrale 3D en séquence dite anatomique (T1) devait être réalisée par chaque patient à la suite de la consultation médicale initiale. Les patients présentant une anomalie cérébrale découverte fortuitement lors de cette imagerie pouvaient bénéficier des séances de rTMS après avis d'un neurologue ou d'un neurochirugien. L'IRM de chaque patient était ensuite téléchargée dans le système de neuronavigation. La région cérébrale ciblée par la stimulation correspondait au Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral (CPFDL) droit pour les patients bénéficiant du protocole basse fréquence 1 Hz, ou au CPFDL gauche, pour les patients bénéficiant des protocoles haute fréquence 10 ou 20 Hz. La zone cible correspondante était repérée automatiquement sur l'IRM du patient à l'aide d'un atlas anatomique (IRM T1 de référence), ce qui permettait d'obtenir une précision nettement supérieure au repérage « manuel » pouvant varier notamment en fonction du médecin opérateur au repérage manuel pouvant varier notamment en fonction du médecin opérateur (28). Chaque séance de rTMS débutait par la mise en place de ce système de neuronavigation. Cette opération durait environ une dizaine de minutes.

E. Mesures anatomiques cérébrales

Nous avons extrait les images en pondération T1 de l'IRM pré-thérapeutique de chaque patient à partir du support CD-Rom stocké à l'URC. Les fichiers DICOM (Pour l'acronyme anglais Digital Imaging and Communications in Medicine) obtenus ont été convertis en format NIfTI (Pour l'acronyme anglais Neuroimaging Informatics Technology Initiative) à l'aide de l'outil MRICron, libre de droits.

Nous avons ensuite exploité ces fichiers via le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping) ainsi que les modules CAT12 (Computational Anatomy Toolbox, 12^{ème} édition) et Scalp-GM, également libres de droit et utilisant le langage informatique de MATLAB R2023a pour effectuer les calculs à partir de l'atlas de référence Desikan-Killiany-Tourville (29).

Conformément aux bonnes pratiques habituelles, néanmoins empiriques, d'analyse anatomique par informatique en neuroimagerie, nous n'avons conservé que les IRM dont le score de résolution donné par CAT12 après segmentation initiale dépassait 85%. Il s'agit d'un seuil arbitraire traduisant la fiabilité de la discrimination par le logiciel de toutes les structures et tissus composant l'encéphale et permettant ainsi les mesures les plus précises possibles.

Ainsi, nous avons obtenu, pour chaque IRM dont le processus d'analyse (extraction, conversion, segmentation, mesures) s'est déroulé sans heurt et dont la qualité était suffisante, l'épaisseur corticale bilatérale du CPFDL (cortex pré-frontal dorso-latéral associant les gyri frontaux supérieur, moyens rostral et caudal) et la distance peau-cortex la plus courte.

F. Données recueillies

Toutes les données recueillies ont été anonymisées.

Notre étude avait donc pour objectifs :

- **Principal** : Définir des caractéristiques cliniques en lien avec la réponse aux séances de rTMS chez le sujet âgé de plus de 60 ans dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé.

- **Secondaire** : La comparaison, à partir de l'IRM cérébrale T1 pré-thérapeutique, de données anatomiques cérébrale entre un groupe de patients dits « répondeurs » et un groupe de patients dits « non-répondeurs » issus du même groupe de patients.

Nous avons alors collecté des données cliniques et anatomiques, issues des dossiers médicaux des patients que nous avons retenus dans notre groupe.

Les données cliniques recueillies sont le sexe, le type de dépression (unipolaire ou bipolaire), la durée de l'épisode actuel, les traitements médicamenteux en cours (dont la prescription ne relevait pas du psychiatre-cotuteur), le protocole rTMS utilisé, la résistance de l'épisode selon la classification de Thase & Rush (annexe 3) ou encore les antécédents personnels de tentatives de suicide.

Les données anatomiques comme nous l'avons vu sont l'épaisseur corticale bilatérale du CPFDL et la distance peau-cortex la plus courte.

G. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel JAMOV. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne (moy) et en déviation standard (SD). Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et pourcentage (%). Une différence était considérée comme statistiquement significative lorsque la valeur de significativité était inférieure à 0,05 ($p < 0,05$).

Notre critère de jugement principal correspondait au score obtenu à l'échelle MADRS aux trois temps d'évaluation : avant la prise en charge rTMS soit C0, immédiatement après les séances soit C1 et 1 mois après la dernière séance soit C2. Seuls les patients ayant fait l'objet d'une évaluation initiale et d'au moins un score post-rTMS ont été pris en compte dans les analyses statistiques. Les analyses ont été menées selon la méthode de la dernière observation reportée jusqu'à la fin de l'étude.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'échelle standardisée MADRS est un bon reflet de la sévérité de la dépression, et elle a été conçue pour être sensible aux changements induits par le traitement. De plus, elle est aisément reproductible au cours du temps pour un même patient. Le seuil de réponse retenu à la fois comme

critère d'efficacité et pour la constitution des groupes « répondeurs » et non répondeurs » correspond à une réduction du score MADRS de 50% au minimum aux évaluations cliniques de C1 et de C2. Ce seuil retenu permet de nous garantir la comparabilité des résultats obtenus dans cette étude avec les données existantes de la littérature.

Nous avons évalué l'efficacité du traitement de la dépression par rTMS au sein de notre groupe par une comparaison des scores aux échelles MADRS et de BECK à C1 et C2 entre groupe répondeur et groupes non répondeur, puis recherché une différence, là encore entre les deux groupes concernant l'âge, la durée de l'épisode et le seuil moteur par une comparaison des tests de moyenne non paramétriques à l'aide du test de Mann-Whitney. Des modèles de régressions linéaires ont également été étudiés pour tenter d'établir une relation entre les critères cliniques cités précédemment et la réponse ou non aux séances de rTMS.

Nous avons effectué une analyse de variance (ANOVA) pour des mesures répétées avec le facteur intra-sujet du temps afin d'évaluer l'évolution des symptômes dépressifs au cours du temps et de la comparer entre hommes et femmes.

La réponse aux séances de rTMS a aussi été évaluée en fonction du sexe, du protocole rTMS, du caractère unipolaire ou bipolaire du trouble de l'humeur et de la sévérité de l'épisode (Tash & Rush) à l'aide du test exact de Fischer

Les données anatomiques ont été comparées entre groupe répondeur et groupe non répondeur à la fois par ANOVA de Kruskal-Wallis et par comparaison pair-à-pair de Dwass, Steel, Critchlow et Fligner.

Enfin, nous avons utilisé des modèles de régression pour étudier l'interaction des variables entre elles.

III. Résultats

A. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Au total, nous avons étudié les dossiers médicaux de 68 patients, 26 hommes et 42 femmes, âgés de plus de 60 ans. Ils souffraient d'un épisode dépressif caractérisé, traités notamment par des séances de stimulation magnétique transcrânienne répétitive active selon trois protocoles différents : 23 ont bénéficié d'un protocole basse fréquence (1 Hz), 11 ont bénéficié d'un protocole haute fréquence (8 Hz) et 32 ont bénéficié d'un autre protocole haute fréquence (20 Hz). Toutes les caractéristiques cliniques des patients sont regroupées dans le Tableau 1 pour l'ensemble des patients du groupe, et dans le Tableau 2 après répartition entre les deux groupes, « répondeurs » et « non répondeurs » des 49 patients ayant pu être évalués à un mois des séances.

32 de ces patients souffraient d'un épisode dépressif résistant d'intensité modérée à sévère (stade 3 à 5 de la classification de Thase & Rush)

Une évaluation de la réponse aux séances de rTMS a pu être réalisée pour 62 de ces patients à C1 (immédiatement après les séances) dont 24 présentent une réduction d'au moins 50% du score MADRS comparativement à C0, les définissant alors comme « répondeurs », et pour 49 d'entre eux à l'échéance C2 (un mois après les séances) dont 23 « répondeurs » (Voir Figure 2 : Diagramme de flux)

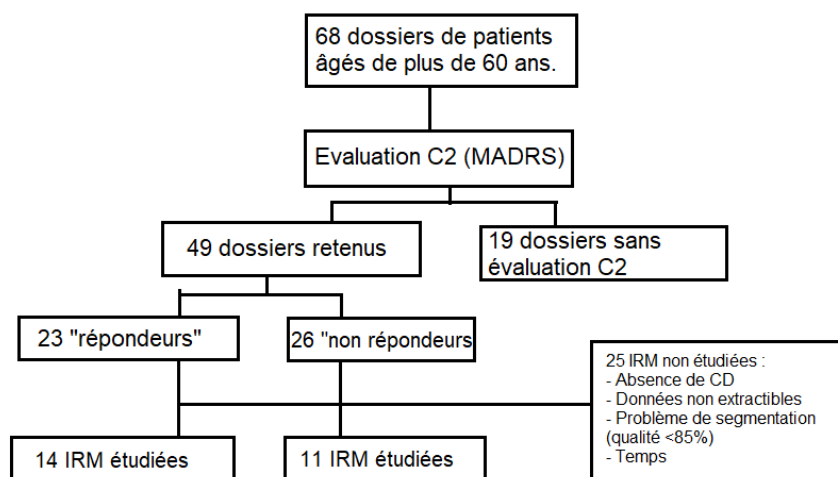


Figure 2 : Diagramme de flux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population globale étudiée.

	Non communiqué	Sous-catégories	N (%)	Moy ($\pm$ SD)
Sexe	0/68	Féminin	42 (61,8%)	
		Masculin	26 (38,2%)	
Âge	0/68			71.1 ($\pm$ 5,28)
Dépression	0/68	Unipolaire	56 (82,4%)	
		Bipolaire	12 (17,6%)	
Stade de sévérité (T&R)	12/68	1 à 2	24 (42,9%)	
		3 à 5	32 (57,1%)	
Comorbidités psy	14/68		37 (68,5%)	
Antécédent de TS	5/68		21 (33,3%)	
Protocole rTMS	2/68	1 Hz	23 (34,8%)	
		10 Hz	11 (16,7%)	
		20 Hz	32 (48,5%)	
Traitements	0/68	Antidépresseurs	54 (79,4%)	
	0/68	Benzodiazépines	53 (77,9%)	
	0/68	Antiépileptiques	15 (22,1%)	
	0/68	Neuroleptiques	35 (51,5%)	
	0/68	Lithium	4 (5,9%)	
MADRS	0/68	C0	68 (100%)	27.6 ($\pm$ 8,76)
	6/68	C1	62 (91,17%)	17.2 ($\pm$ 10,81)
	19/68	C2	49 (72%)	16.1 ($\pm$ 8,75)
BECK	4/68	C0	64 (94,11%)	17.2 ($\pm$ 7,25)
	8/68	C1	60 (88,24%)	12.0 ($\pm$ 8,03)
	21/68	C2	47 (69,11%)	12.0 ($\pm$ 7,41)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques après répartition des 49 patients ayant pu être évalués à un mois des séances de rTMS entre groupe « répondeurs » et « non répondeurs ».

	Non communiqué (par groupe)	Sous-catégories	Nbr R « Répondeurs » (%)	Nbr NR « Non répondeurs » (%)	Moy (± SD)
Sexe	0/49	Féminin	18 (62%)	11 (38%)	
		Masculin	5 (25%)	15 (75%)	
Type de dépression	0/49	Unipolaire	16 (42,1%)	22 (57,89%)	
		Bipolaire	7 (63,63%)	4 (36,36%)	
Sévérité (T&R)	1 R et 4 NR	1 à 2	12 (60%)	8 (40%)	
		3 à 5	10 (41,66%)	14 (58,33%)	
Comorbidités psy	2 R et 4 NR	Oui	14 (45,16%)	17 (54,84%)	
Antécédent de TS	1 NR	Oui	10 (58,82%)	7 (41,18%)	
Protocole rTMS	0/49	1 Hz	9 (56,25%)	7 (43,75%)	
		10 Hz	2 (25%)	6 (75%)	
		20 Hz	12 (48%)	13 (52%)	
Traitements	0/49	Antidépresseurs	20 (47,61%)	22 (52,38%)	
		Benzodiazépines	17 (44,74%)	21 (55,26%)	
		Antiépileptiques	4 (44,44%)	5 (55,56%)	
		Neuroleptiques	11 (47,83%)	12 (52,17%)	
		Lithium	1 (50%)	1 (50%)	
MADRS	1 R et 1 NR	C1	22 (46,8%)	25 (53,2%)	R 14,45 (± 13,06) NR 18 (± 8,38)
	0/49	C2	23 (46,94%)	26 (53,06%)	R 9,09 (± 5,08) NR 22,35 (± 6,19)
BECK	1 R et 1 NR	C1	22 (46,81%)	25 (53,19%)	R 9,18 (± 8,07) NR 12,36 (± 6,98)
	1 R et 2 NR	C2	22 (47,83%)	24 (52,17%)	R 7,23 (± 5,74) NR 16,25 (± 6,19)

1. Comparaison des échelles MADRS et de BECK entre le groupe « répondeurs » et le groupe « non répondeurs »

Nous avons établi la diminution d'au minimum 50% du score MADRS entre C0 et C1-C2 comme critère de réponse aux séances de rTMS et de répartition entre des patients dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à C0, avec $p = 0.779$ pour le score de l'échelle MADRS et $p = 0.420$ pour le score de l'échelle de BECK. Le score MADRS devenait en revanche significativement différent immédiatement après les séances (C1) avec $p = 0.048$ et à un mois (C2) avec $p < 0.001$. Concernant l'échelle de BECK, la différence de score entre les deux groupes n'était significative qu'à C2 avec $p < 0.001$ (Tableau 3).

Tableau 3: Comparaison des scores aux échelles MADRS et de BECK à C0, C1 et C2.

		Grp	Moy	Med	SD	Statistique	p
MADRS C0	U de Mann-Whitney	R	28.22	26.00	8.67	284.5	0.779
		NR	27.58	26.00	8.94		
BECK C0	U de Mann-Whitney	R	15.67	16.00	7.95	225.5	0.420
		NR	17.52	18.00	6.10		
MADRS C1	U de Mann-Whitney	R	14.45	9.00	13.06	182.0	0.048
		NR	18.00	17.00	8.38		
BECK C1	U de Mann-Whitney	R	9.18	6.00	8.07	197.5	0.100
		NR	12.36	13.00	6.98		
MADRS C2	U de Mann-Whitney	R	9.09	8.00	5.08	28.0	<0.001
		NR	22.35	24.00	6.19		
BECK C2	U de Mann-Whitney	R	7.23	6.00	5.74	67.0	<0.001
		NR	16.25	15.00	6.19		

Le nombre de patients « répondeurs » à la rTMS représente environ la moitié du groupe total, et cette proportion se maintient à un mois des séances.

2. Comparaison des caractéristiques cliniques des deux groupes.

La différence d'âge moyen et de seuil moteur par test U de Mann-Whitney n'était pas significative entre les deux groupes, mais la différence de durée de l'épisode s'approchait de la significativité ($p = 0.056$) et même tout juste significative au test t de Student ($p=0.049$) avec une durée moyenne de l'épisode plus courte dans le groupe répondeur (Tableau 4)

Tableau 4 : Comparaison de l'âge moyen, du seuil moteur et de la durée de l'épisode entre groupe répondeur et non répondeur.

		Grp	Moy	Med	SD	Statistique	p
Âge	U de Mann-Whitney	R	70.74	69	5.62	270.0	0.567
		NR	71.19	70.5	4.72		
Seuil moteur	U de Mann-Whitney	R	51.48	50.00	7.70	287.5	0.825
		NR	54.19	51.5	13.45		
Durée de l'épisode (mois)	U de Mann-Whitney	R	17.27	8.5	19.22	173.5	0.056 (0.049 au test t de Student)
		NR	34.94	24.00	35.10		

L'analyse des tableaux de contingence des deux groupes, à partir des données du Tableau 2 par test exact de Fisher pour le sexe, le protocole de rTMS administré, la résistance de l'épisode (stade de Thase & Rush), le caractère unipolaire ou bipolaire de la dépression, les comorbidités psychiatriques et l'antécédent de tentative de suicide retrouve un nombre supérieur significatif de femmes parmi les répondeurs (Tableau 5)

Tableau 5: Analyse des tables de contingence des caractéristiques cliniques entre les deux groupes.

	Test statistique	p
Sexe	Test exact de Fisher	0.019
Protocole	Test exact de Fisher	0.399
EDC unipolaire/bipolaire	Test exact de Fisher	0.306
Stade de R (Thase & Rush)	Test exact de Fisher	0.364
Comorbidités psychiatriques	Test exact de Fisher	0.510
Antécédent de tentative de suicide	Test exact de Fisher	0.367

3. Comparaison des traitements médicamenteux psychotropes des deux groupes.

La comparaison des tables de contingence concernant les traitements médicamenteux psychotropes en cours, par test exact de Fisher, ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 6).

Tableau 6 : Analyse des tables de contingence des traitements médicamenteux psychotropes des deux groupes.

	Test statistique	p
Antidépresseurs	Test exact de Fisher	1.000
Benzodiazépines	Test exact de Fisher	0.734
Antiépileptiques	Test exact de Fisher	1.000
Neuroleptiques	Test exact de Fisher	1.000
Lithium	Test exact de Fisher	1.000

4. Régression logistique binomiale

Nous avons alors étudié dans un modèle de régression les deux variables influençant la réponse aux séances de rTMS. À savoir le sexe et la durée de l'épisode. Il en résulte que seul le sexe des patients conserve alors sa significativité, avec un R^2 faible (0.16). 16% des réponses sont donc prévisibles selon ce facteur (Tableaux 7 et 8).

Tableau 7: Mesures d'ajustement du modèle de régression

Modèle	Déviance	AIC (Critère d'information d'Akaike)	R^2_{McF}
1	52.7	60.7	0.163

Tableau 8 : Modèle de régression

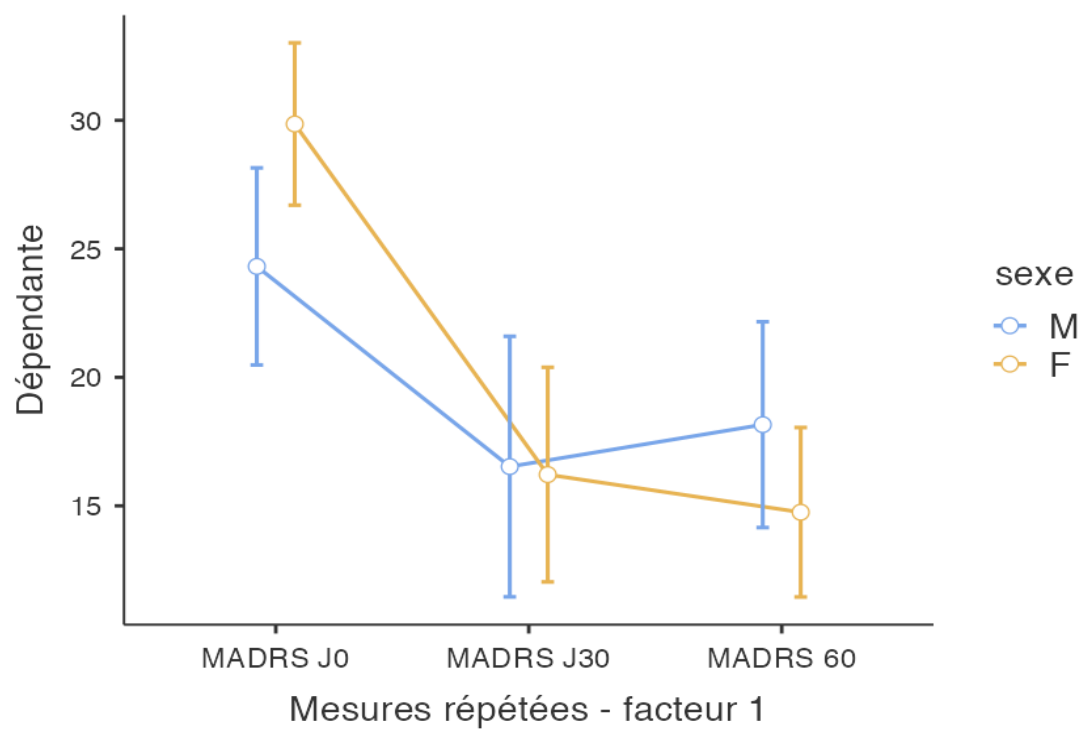
Prédicteur	Estimation	Erreur standard	Z	p	Odds ratio
Ordonnée à l'origine	0.9818	0.7635	1.286	0.198	2.669
Sexe	-1.5796	0.7240	-2.182	0.029	0.206
Durée ep	0.0171	0.0142	1.208	0.227	1.017
Type de dépression	-0.7052	0.8302	-0.849	0.396	0.494

Afin d'explorer davantage ce résultat significatif, nous avons réalisé une analyse de la variance à mesures répétées (ANOVA) pour étudier l'interaction entre l'évolution du score de l'échelle MADRS à chaque consultation et le sexe des patients. Nous retrouvons alors un résultat significatif avec $p = 0.006$ (Tableau 9 et Figure 3)

Tableau 9 : ANOVA pour mesures répétées selon les consultations et le sexe des patients.

	Somme des carrés	ddl	Carrés moyens	F	p
Mesures répétées – Score MADRS	3439	2	1719.7	40.43	<0.001
Mesures répétées – Score MADRS * Sexe	468	2	233.8	5.50	0.006
Résidu	3828	90	42.5		

Figure 3 : ANOVA pour mesures répétées selon les consultations et le sexe des patients



B. Caractéristiques anatomiques

Les mesures anatomiques cérébrales de 14 patients répondeurs et 11 patients non répondeurs sont répertoriées dans le tableau 10

Tableau 10 : Mesures anatomiques cérébrales

		N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard
Volume crâne	R	14	1480.74	137.5490	36.7615
	NR	11	1524.57	163.7515	49.3729
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen caudal gauche	R	14	2.31	0.1704	0.0455
	NR	11	2.28	0.1024	0.0309
Caudal droit	R	14	2.28	0.1802	0.0482
	NR	11	2.30	0.0815	0.0246
Gyrus frontal moyen rostral gauche	R	14	2.16	0.1290	0.0345
	NR	11	2.17	0.0924	0.0278
Rostral droit	R	14	2.16	0.1187	0.0317
	NR	11	2.17	0.0743	0.0224
Gyrus frontal supérieur gauche	R	14	2.37	0.1755	0.0469
	NR	11	2.37	0.1291	0.0389
Supérieur droit	R	14	2.40	0.1505	0.0402
	NR	11	2.37	0.1581	0.0477
Distance peau-cortex la plus courte	R	14	16.19	1.0557	0.2821
	NR	11	16.21	0.9319	0.2810

1. Comparaison des mesures anatomiques cérébrales issues de la segmentation des IRM

Les comparaisons des mesures anatomiques issues de l'IRM pré-thérapeutique de 14 patients répondeurs et 11 patients non répondeurs, par ANOVA de Kruskal-Wallis (Tableau 11) puis par comparaison pair-à-pair de Dwass, Steel, Critchlow et Fligner (Tableau 12) ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative pour les régions anatomiques explorées.

Tableau 11 : Comparaison des mesures anatomiques cérébrales entre patients répondeurs et patients non répondeurs.

	χ^2	ddl	p	ξ^2
Volume intracrânien	0.86613	1	0.352	0.03609
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen caudal gauche	1.02612	1	0.311	0.04275
Caudal droit	7.50e-4	1	0.978	3.12e-5
Gyrus frontal moyen rostral gauche	7.50e-4	1	0.978	3.12e-5
Rostral droit	0.03673	1	0.848	0.00153
Gyrus frontal supérieur gauche	0.00675	1	0.935	2.81e-4
Supérieur droit	0.16865	1	0.681	0.00703
Distance peau-cortex la plus courte	0.10793	1	0.743	0.00450

Tableau 12: Comparaison pair-à-pair de Dwass, Steel, Critchlow et Fligner des mesures anatomiques

	W	p
Volume intracrânien	1.32	0.352
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen caudal gauche	-1.43	0.311
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen caudal droit	0.0387	0.978
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen rostral gauche	0.0387	0.978
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen rostral droit	0.271	0.848
Epaisseur corticale gyrus frontal supérieur gauche	-0.116	0.935
Epaisseur corticale gyrus frontal supérieur droit	-0.581	0.681
Distance peau-cortex la plus courte	-0.465	0.742

2. Modèle de régression linéaire

Le modèle de régression linéaire ne met pas en évidence d'influence des paramètres anatomiques mesurés sur la réponse aux séances de rTMS ($R^2 = 0.406$)

Ainsi, tant en analyse univariée qu'en modèle de régression, les mesures anatomiques cérébrales de notre étude n'expliquent pas la réponse au non aux séances de rTMS.

C. Corrélations entre données cliniques et anatomiques

Par la réalisation de tests ANOVA de Welch, nous avons recherché d'éventuelles corrélation entre les variables cliniques et les variables anatomiques. Nous avons alors retrouvé une significativité entre le type de dépression et la distance peau-cortex, plus importante chez les patients présentant un EDC unipolaire avec $p = 0.024$. Nous notons aussi la presque significativité d'une épaisseur du cortex moyen rostral droit en moyenne plus faible chez les femmes que chez les hommes de notre groupe avec $p = 0.053$ (tableaux 13,14, 15 et 16).

Tableau 13 : Statistiques descriptives de la distance peau-cortex chez les patients présentant un trouble unipolaire et chez ceux présentant un trouble bipolaire.

	Trouble	N	Moyenne	SD	Erreur standard
Distance peau-cortex	Unipolaire	17	16.52	0.8481	0.2057
	Bipolaire	8	15.52	0.9395	0.3321

Tableau 14: ANOVA de Welch, distance peau-cortex en fonction du type de dépression.

	F	ddl1	ddl2	p
Distance peau-cortex la plus courte	6.6086	1	12.6	0.024

Tableau 15: Statistiques descriptives de l'épaisseur du cortex rostral moyen droit chez les femmes et les hommes

	Sexe	N	Moyenne	SD	Erreur standard
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen rostral droit	M	8	2.22	0.0662	0.0234
	F	17	2.14	0.1062	0.0258

Tableau 16 : ANOVA de Welch, épaisseur corticale du gyrus frontal moyen rostral droit en fonction du sexe.

	F	ddl1	ddl2	p
Epaisseur corticale gyrus frontal moyen rostral droit	4.2213	1	20.9	0.053

IV. Discussion

Concernant l'aspect clinique de notre étude, les dossiers de 49 patients âgés de plus de 60 ans ont pu être retenus pour les analyses statistiques, l'évaluation à un mois des séances de rTMS n'ayant pas pu être enregistrée pour les 19 autres patients de la même tranche d'âge.

Il n'existe à ce jour pas de définition précise de la personne âgée. D'un point de vue sanitaire et législatif, l'OMS et la loi française de 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement ont fixé un âge seuil à 60 ans, quand l'INSEE et l'ANSES le fixent à 65 ans. Pour notre étude, nous avons choisi un âge seuil à 60 ans afin de favoriser la taille du groupe étudié.

Les données d'imagerie, par la combinaison de l'utilisation d'un ordinateur à faible puissance de calcul, de la multiplication de transformations numériques nécessaires par des outils open source encore expérimentaux, par la grande hétérogénéité de la qualité des fichiers (les plus anciens datant de 2014 versus images acquises en IRM 7 TESLA dont nous avons le privilège de disposer à Poitiers) et plus simplement par des contraintes de temps, n'ont pu être exploitées que pour seulement 25 patients.

Ce travail rétrospectif est une première étude réalisée dans l'approche à la fois clinique et neuroanatomique, dans la perspective de comprendre davantage les facteurs influençant la réponse aux séances de rTMS chez cette population si spécifique à bien des égards, et pour qui cet outil thérapeutique, comme nous l'avons dit précédemment, semble être une perspective extrêmement intéressante du véritable problème de santé publique, encore aujourd'hui sous-diagnostiqué et sous-traité, qu'est la dépression du sujet âgé.

Par leurs effets indésirables, les traitements médicamenteux psychotropes imposent chez la personne âgée des protocoles de surveillance difficiles à appliquer concrètement (passages infirmiers quotidiens, manque de personnel dans les EHPAD...). Il apparaît ainsi indispensable d'élargir les indications thérapeutiques vers de nouvelles techniques de neurostimulation, en particulier la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, qui ont le grand avantage de ne présenter que peu d'effets secondaires et ayant déjà fait preuve dans de leur sûreté que de leur efficacité dans la population adulte. Concernant la population âgée, citons parmi le cortège en

expansion de nouvelles études sur le sujet, celle de Sabesan et al (2015), qui apporte sa pierre à l'édifice de la preuve de l'innocuité et de la très bonne tolérance de la rTMS dans cette population (31)

Malgré les avantages de la rTMS, les résultats de la littérature restent très disparates concernant son efficacité. Des données de la littérature indiquent en population générale l'existence de facteurs cliniques et anatomiques en lien avec la réponse à la rTMS, citons par exemple les études de Harika-Germaneau et al (33) et de Lacroix et al (34). Cependant peu de données existent chez la personne âgée. En effet, certains auteurs semblent suggérer que le vieillissement cérébral, et en particulier l'atrophie, pourrait impacter le courant induit par rTMS chez le sujet âgé (38), bien que les données de la littérature restent encore aujourd'hui faibles et très hétérogènes. De plus, très peu d'études évoquent les dépressions « masquées » que nous avons définies en introduction, et l'on peut donc penser que les patients ayant bénéficié d'un protocole rTMS dans ces différentes études, répondaient aux critères d'un EDC tel que décrit par le DSM-V. Dans notre propre étude, nous pouvons donc également nous poser la question de l'influence qu'aurait pu avoir l'inclusion de patients souffrant de dépression masquée et il apparaît même comme piste de recherche intéressante d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la rTMS sur les différents masques de dépression.

A. Caractéristiques cliniques des patients répondeurs et des patients non répondeurs.

Notre étude retrouve donc, tant en analyse univariée, en modèle de régression et en analyse pour mesures répétées (Figure 3), une réponse à la rTMS significativement supérieure chez les femmes, et qui de surcroît semble perdurer plus longtemps étant donné que l'on observe une tendance à l'augmentation du score MADRS à un mois chez les hommes de notre groupe. Il aurait alors été intéressant de disposer d'une évaluation encore plus à distance. Ce résultat est concordant avec les études s'intéressant au sujet, en particulier celle de Hanlon & McCalley parue en 2022 (32), proposant comme explication à ce phénomène quatre facteurs significativement différents entre hommes et femmes que sont : le taux sanguin supérieur d'œstrogènes qui faciliterait l'excitabilité corticale, une surface corticale supérieure (gyrification

supérieure), une moindre anisotropie de la substance blanche et une distance scalp-cortex plus courte. Il paraît intéressant d'envisager de mesurer et comparer ces paramètres anatomiques spécifiquement au sein d'un groupe plus grand de personnes âgées (le dosage hormonal revêt alors peu d'intérêt).

Cela nous invite donc à réfléchir sur la mise en place de séances d'entretien à distance, après avoir évalué encore plus à distance la persistance de l'atténuation des symptômes.

L'absence de réponse significativement différente des patients bipolaires de notre groupe nous interpelle également. En effet, une récente étude observationnelle, comparative entre un groupe de patients présentant une dépression unipolaire et un groupe de patients bipolaires conclue à une meilleure réponse, bien qu'avec quelques limites à l'étude, des patients bipolaires versus patients souffrant d'une dépression unipolaire (36). C'est aussi l'observation faite à partir du groupe de patients de tous âges de la base de données dont sont issus les patients âgés de plus de 60 ans de notre étude. Cela suggère qu'il pourrait être intéressant de tenter d'objectiver et d'expliquer, potentiellement par un vieillissement cérébral accéléré par la pathologie chronique ou la prise de traitements psychotropes au long court, l'effacement de cette différence de réponse en faveur des patients bipolaires après 60 ans.

Quant aux autres caractéristiques cliniques de notre étude, à savoir le stade de résistance de la dépression, le protocole rTMS utilisé ou les traitements médicamenteux associés, aucune n'influence de façon statistiquement significative la réponse à la rTMS des patients du groupe étudié.

B. Caractéristiques anatomiques

La segmentation informatique des IRM pré-thérapeutiques de 25 patients (14 répondeurs et 11 non répondeurs), en nous limitant pour cette étude au cortex pré-frontal dorso-latéral bilatéral et à la distance peau-cortex, n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre groupe répondeur et groupe non-répondeur. Nous avons en revanche, dans un modèle de régression linéaire, mis en évidence une corrélation entre le type de dépression et la distance peau-cortex contre-intuitive vis-

à-vis de notre réflexion abordée au précédent paragraphe, puisque les patients bipolaires de notre étude avaient en moyenne une distance peau-cortex moins importante, ce qui aurait été en faveur d'une meilleure réponse aux séances de rTMS. Cependant, ce résultat est à prendre avec précaution du fait du faible nombre de patients de notre étude, et plus particulièrement du faible nombre de patients souffrant d'un trouble bipolaire. Des études se sont intéressées spécifiquement au sujet aux différences structurelles et fonctionnelles cérébrales entre patients présentant un épisode dépressif caractérisé et patients souffrant d'un trouble bipolaire, retrouvant notamment des différences dans les régions d'intérêt que sont le CPFDL, ainsi que des hippocampes et des amygdales de moindre volume chez les patients présentant un trouble bipolaire. (35)

Il conviendrait alors d'augmenter le nombre d'IRM segmentées, et d'effectuer d'autres mesures telles que les structures du système limbique (37), la substance blanche, ou la concentration de liquide céphalo-rachidien pouvant influencer la propagation du courant électrique généré par l'impulsion (21) voire une étude cerveau-entier.

C. Autres limites et perspectives

Notre étude rétrospective porte sur l'étude d'un nombre faible de dossiers, en ouvert sans randomisation. Nous avons rassemblé au sein d'un même groupe des patients ayant bénéficié de protocoles hétérogènes de rTMS (à la fois en fréquence et en latéralité).

Nous pouvons souligner l'absence de données concernant la qualité de vie des patients de notre groupe. Comme nous l'avons évoqué, l'isolement social, vécu ou réel, est un facteur de risque très important d'épisode dépressif caractérisé, d'autant plus chez la personne âgée. Or, la prise en charge par séance de rTMS implique nécessairement une multitude d'intervenants professionnels et supposons-le bienveillants. Tout d'abord l'éventuel trajet avec un ambulancier, puis le technicien, l'infirmier, le médecin... La répétition de ces interactions à chaque séance sur une courte période a pu possiblement influencer la réponse à ces séances par rupture d'un isolement social douloureux.

Il pourrait être intéressant de comparer un protocole de rTMS avec un protocole de stimulation transcrânienne directe à courant continu (tDCS), cette technique étant réalisable à domicile et donc pourrait être une alternative pour les patients âgés dont les déplacements seraient devenus trop compliqués, ou en lieu de vie.

V. Conclusion

Les décennies à venir seront marquées par un accroissement très conséquent du nombre de personnes âgées, avec une prévision d'un doublement du nombre de patients âgés de plus de 65 ans d'ici 2050.

Le crépuscule de l'existence est propice aux ruminations des ruptures d'équilibre qui s'accumulent. Départ à la retraite vécu initialement comme une libération idéalisée mais pouvant laisser peu à peu place à un sentiment de perte de son rôle dans la cité, apparition de pathologies chroniques potentiellement invalidantes ou encore le veuvage dans un contexte de rigidification de la personnalité et de diminution des capacités d'adaptation. Ceci constitue un terrain tout à fait propice à l'apparition de troubles psychiatriques et en premier lieu de syndromes anxio-dépressifs.

Les défaillances organiques entraînent une augmentation de la consommation de traitements médicamenteux, si bien que l'on estime à près de 50% pour les baromètres les plus pessimistes, la part de patients de plus de 75 ans consommant plus de 5 molécules différentes chaque jour (30) avec le risque croissant et inhérent d'interactions médicamenteuses délétères.

Les traitements psychotropes que nous prescrivons, bien qu'efficaces, sont par leur mécanisme d'action et la réceptologie, toujours pourvoyeurs d'effets indésirables pouvant accentuer les fragilités préexistantes de la personne âgée, qui sont autant de freins à la bonne observance et à la prescription même par certains médecins tant ils sont redoutés. Il s'agit là de risques de perte de chance pour cette population qui comme nous l'avons vu est sur-représentée dans les statistiques de suicides aboutis.

De plus, le vieillissement cognitif inéluctable des personnes âgées impose de rester particulièrement attentifs aux risques induits par les thérapeutiques, par des protocoles qui restent très difficiles à appliquer concrètement.

La prise en charge de cette pathologie bien spécifique est légitimement axée sur les thérapies médicamenteuses psychotropes, mais la iatrogénie induite doit permettre d'encourager la recherche de nouvelles techniques de neuromodulation, et en ce sens la recherche tendant à définir les facteurs qui en influencent la réponse.

Bibliographie

- (1) INED. «Le vieillissement de la population s'accélère en France et dans la plupart des pays développés.» 2021.
- (2) « Annexe_4 Définition de l'EDC selon le DSM-5 (proposition de traduction) », s. d.
- (3) « "Depression: Let's Talk" Says WHO, as Depression Tops List of Causes of Ill Health ». Consulté le 27 août 2023. <https://www.who.int/news/item/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>.
- (4) Tayaa, Saïd, Gilles Berrut, Anne-Sophie Seigneurie, Cécile Hanon, Nathalie Lestrade, Frédéric Limosin, et Nicolas Hoertel. « Diagnostic et prise en charge de la dépression chez le sujet âgé [Diagnosis and management of depression in the elderly] », s. d.
- (5) « Épidémiologie France Suicides – Infosuicide.org ». Consulté le 27 août 2023. <https://www.infosuicide.org/reperes/epidemiologie/epidemiologie-france-suicides/>.
- (6) Judd, Lewis L., et Hagop S. Akiskal. « The Clinical and Public Health Relevance of Current Research on Subthreshold Depressive Symptoms to Elderly Patients ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 10, n° 3 (1 mai 2002): 233-38.
- (7) Schoevers RA, Beekman AT, Deeg DJ, Jonker C, van Tilburg W. Comorbidity and risk-patterns of depression, generalised anxiety disorder and mixed anxiety-depression in later life: results from the AMSTEL study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Nov;18(11):994-1001. doi: 10.1002/gps.1001. PMID: 14618550.
- (8) Meyers BS. Geriatric delusional depression. *Clin Geriatr Med*. 1992 May;8(2):299-308. PMID: 1600480.
- (9) Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec;72(12):1660-8. doi: 10.4088/JCP.10r06531. PMID: 22244025.
- (10) Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Apr 15;53(8):649-59. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2. PMID: 12706951.
- (11) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905. PMID: 17074942.
- (12) Virit O, Ayar D, Savas HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes toward electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT*. 2007 Dec;23(4):255-9. doi: 10.1097/yct.0b013e318156b77f. PMID: 18090699.
- (13) Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):561-75. doi: 10.1177/0706743716660033. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486154; PMCID: PMC4994792.
- (14) Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni

- F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012 Jul;5(3):175-195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002. Epub 2011 Apr 1. PMID: 22037126; PMCID: PMC3270156.
- (15) Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Apr;167(4):291-316. French. doi: 10.1016/j.neurol.2010.10.013. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420698; PMCID: PMC3093091.
 - (16) Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):499-502. doi: 10.1212/wnl.46.2.499. PMID: 8614521.
 - (17) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4. PMID: 2860322.
 - (18) Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008 Jul;1(3):206-23. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004. Epub 2008 Jul 1. PMID: 20633386.
 - (19) Cappon D, den Boer T, Jordan C, Yu W, Metzger E, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for geriatric depression. *Ageing Res Rev.* 2022 Feb;74:101531. doi: 10.1016/j.arr.2021.101531. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34839043; PMCID: PMC8996329.
 - (20) Wagner T, Eden U, Fregni F, Valero-Cabre A, Ramos-Estebanez C, Pronio-Stelluto V, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation and brain atrophy: a computer-based human brain model study. *Exp Brain Res.* 2008 Apr;186(4):539-50. doi: 10.1007/s00221-007-1258-8. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18193208; PMCID: PMC3374637.
 - (21) Murphy DG, DeCarli C, Schapiro MB, Rapoport SI, Horwitz B. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 1992 Aug;49(8):839-45. doi: 10.1001/archneur.1992.00530320063013. Erratum in: *Arch Neurol* 1994 Jan;51(1):60. PMID: 1343082.
 - (22) Scallin RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 2003 Jul;60(7):989-94. doi: 10.1001/archneur.60.7.989. PMID: 12873856.
 - (23) Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382. PMID: 444788.
 - (24) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57. PMID: 9881538.
 - (25) BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004. PMID: 13688369.

- (26) Sladana, PRAIZOVIC. 2017. « Haute Autorité de santé ». Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours
- (27) Dossier de présentation du projet Syneika <http://ddata.over-blog.com/xxxyyy/1/09/41/91/projets/Syneika/Dossier-Presentation-Syneika-v7.pdf>
- (28) Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, Bailey M, Been G, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1255-62. doi: 10.1038/npp.2008.233. Epub 2009 Jan 14. PMID: 19145228.
- (29) Klein A, Tourville J. 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Front Neurosci*. 2012 Dec 5;6:171. doi: 10.3389/fnins.2012.00171. PMID: 23227001; PMCID: PMC3514540.
- (30) VIDAL. « Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES ». Consulté le 10 septembre 2023. <https://www.vidal.fr/actualites/14959-prevalence-de-la-polymedication-chez-les-personnes-agees-en-france-enquete-de-l-irdes.html>.
- (31) Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L. Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: Promises and pitfalls. *World J Psychiatry*. 2015 Jun 22;5(2):170-81. doi: 10.5498/wjp.v5.i2.170. PMID: 26110119; PMCID: PMC4473489.
- (32) Hanlon CA, McCalley DM. Sex/Gender as a Factor That Influences Transcranial Magnetic Stimulation Treatment Outcome: Three Potential Biological Explanations. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 29;13:869070. doi: 10.3389/fpsy.2022.869070. PMID: 35573331; PMCID: PMC9098922.
- (33) Harika-Germaneau G, Wassouf I, Le Tutour T, Guillevin R, Doolub D, Rostami R, Delbreil A, Langbour N, Jaafari N. Baseline Clinical and Neuroimaging Biomarkers of Treatment Response to High-Frequency rTMS Over the Left DLPFC for Resistant Depression. *Front Psychiatry*. 2022 May 20;13:894473. doi: 10.3389/fpsy.2022.894473. PMID: 35669263; PMCID: PMC9163359.
- (34) Lacroix A, Calvet B, Laplace B, Lannaud M, Plansont B, Guignandon S, Balestrat P, Girard M. Predictors of clinical response after rTMS treatment of patients suffering from drug-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 15;11(1):587. doi: 10.1038/s41398-021-01555-9. PMID: 34782593; PMCID: PMC8594436.
- (35) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019 Apr 20;91:20-27.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.022. Epub 2018 Mar 28. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies
[Kyu-Man Han](#) ¹, [Domenico De Berardis](#) ², [Michele Fornaro](#) ³, [Yong-Ku Kim](#) ⁴
- (36) Gama-Chonlon L, Scanlan JM, Allen RM. Could bipolar depressed patients respond better to rTMS than unipolar depressed patients? A naturalistic, observational study. *Psychiatry Res*. 2022 Jun;312:114545. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114545. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35417826.
- (37) Cash RFH, Cocchi L, Anderson R, Rogachov A, Kucyi A, Barnett AJ, Zalesky A, Fitzgerald PB. A multivariate neuroimaging biomarker of individual outcome to transcranial magnetic stimulation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2019 Nov 1;40(16):4618-4629. doi: 10.1002/hbm.24725. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332903; PMCID: PMC6865758.

- (38) Wagner T, Eden U, Fregni F, Valero-Cabre A, Ramos-Estebanez C, Pronio-Stelluto V, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation and brain atrophy: a computer-based human brain model study. *Exp Brain Res*. 2008 Apr;186(4):539-50. doi: 10.1007/s00221-007-1258-8. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18193208; PMCID: PMC3374637.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS : Montgomery-Åsberg depression rating scale)

1. Tristesse apparente :

- 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 :

- 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 :

- 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 patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit :

- 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 :

- 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 :

- 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 :

- 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 :

- 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 :

- 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 :

- 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.

Total : Le diagnostic de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

Annexe 2 : Inventaire de la dépression de Beck

Nom : _____ Date : _____ Résultat : _____

Ceci est un questionnaire contenant plusieurs groupes de phrases. Pour chacun des groupes :

1. Lisez attentivement toutes les phrases.
2. Placez un «X» dans la parenthèse à côté de la phrase qui décrit le mieux comment vous vous sentez depuis une semaine et dans le moment présent.
3. Si plusieurs phrases vous conviennent, placez un «X» à chacune.

1.	0 () Je ne me sens pas triste. 1 () Je me sens morose ou triste. 2 () Je suis morose ou triste tout le temps et je ne peux pas me remettre d'aplomb. 2 () Je suis tellement triste ou malheureux(se) que cela me fait mal. 3 () Je suis tellement triste ou malheureux(se) que je ne peux plus le supporter.	11.	0 () Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant que je le suis d'habitude. 1 () Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'en temps ordinaire. 2 () Je me sens irrité(e) tout le temps. 3 () Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement.
2.	0 () Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) à propos du futur. 1 () Je me sens découragé(e) à propos du futur. 2 () Je sens que je n'ai rien à attendre du futur. 2 () Je sens que je n'arriverai jamais à surmonter mes difficultés. 3 () Je sens que le futur est sans espoir et que les choses ne peuvent pas s'améliorer.	12.	0 () Je n'ai pas perdu intérêt aux autres. 1 () Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'auparavant. 2 () J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiment pour eux. 3 () J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres et je ne me soucie pas d'eux du tout.
3.	0 () Je ne sens pas que je suis un échec. 1 () Je sens que j'ai échoué plus que la moyenne des gens. 2 () Je sens que j'ai accompli très peu de choses qui aient de la valeur ou une signification quelconque. 2 () Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs. 3 () Je sens que je suis un échec complet en tant que personne (parent, mari, femme).	13.	0 () Je prends des décisions aussi bien que d'habitude. 1 () J'essaie de remettre à plus tard mes décisions. 2 () J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions. 3 () Je ne suis pas capable de prendre des décisions du tout.
4.	0 () Je ne suis pas particulièrement mécontent(e). 1 () Je me sens «lâché(e)» la plupart du temps. 2 () Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant. 2 () Je n'obtiens plus de satisfaction de quoi que ce soit. 3 () Je suis mécontent(e) de tout.	14.	0 () Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant. 1 () Je m'inquiète de paraître vieux(vieille) et sans attrait. 2 () Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait. 3 () Je me sens laid(e) et répugnant(e).
5.	0 () Je ne me sens pas particulièrement coupable. 1 () Je me sens souvent mauvais(e) ou indigne. 1 () Je me sens plutôt coupable. 2 () Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps. 3 () Je sens que je suis très mauvais(e) ou très indigne.	15.	0 () Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'avant. 1 () J'ai besoin de faire des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose. 2 () Je ne travaille pas aussi bien qu'avant. 3 () J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit. 3 () Je ne peux faire aucun travail.
6.	0 () Je n'ai pas l'impression d'être puni(e). 1 () J'ai l'impression que quelque chose de malheureux peut m'arriver. 2 () Je sens que je suis ou serai puni(e). 3 () Je sens que je mérite d'être puni(e). 3 () Je veux être puni(e).	16.	0 () Je peux dormir aussi bien que d'habitude. 1 () Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude. 2 () Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir. 3 () Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux dormir plus de cinq heures.
7.	0 () Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même. 1 () Je suis déçu(e) de moi-même. 1 () Je ne m'aime pas. 2 () Je suis dégoûté(e) de moi-même. 3 () Je me hais.	17.	0 () Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude. 1 () Je me fatigue plus facilement qu'avant. 2 () Je me fatigue à faire quoi que ce soit. 3 () Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
8.	0 () Je ne sens pas que je suis pire que les autres. 1 () Je me critique pour mes faiblesses et mes erreurs. 2 () Je me blâme pour mes fautes. 3 () Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal.	18.	0 () Mon appétit est aussi bon que d'habitude. 1 () Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude. 2 () Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. 3 () Je n'ai plus d'appétit du tout.
9.	0 () Je n'ai aucune idée de me faire du mal. 1 () J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution. 2 () Je sens que je serais mieux mort(e). 2 () Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort(e). 3 () J'ai des plans définis pour un acte suicidaire. 3 () Je me tuerais si je le pouvais.	19.	0 () Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu demièrement). 1 () J'ai perdu plus de 5 livres. 2 () J'ai perdu plus de 10 livres. 3 () J'ai perdu plus de 15 livres.
10.	0 () Je ne pleure pas plus que d'habitude. 1 () Je pleure plus maintenant qu'auparavant. 2 () Je pleure tout le temps maintenant. Je ne peux plus m'arrêter. 3 () Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout, même si je le veux.	20.	0 () Je ne suis pas plus préoccupé(e) de ma santé que d'habitude. 1 () Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs, ou des problèmes de digestion ou de constipation. 2 () Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose. 3 () Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens.
		21.	0 () Je n'ai noté aucun changement récent dans mon intérêt pour le sexe. 1 () Je suis moins intéressé(e) par le sexe qu'auparavant. 2 () Je suis beaucoup moins intéressé(e) par le sexe maintenant. 3 () J'ai complètement perdu mon intérêt pour le sexe.

Annexe 3 : Classification de Thase & Rush : stade de résistance de la dépression

Stage	Description
Stage 0	Any medication trials, to date, determined to be inadequate
Stage I	Failure of ≥ 1 adequate trial of 1 major class of antidepressants
Stage II	Failure of ≥ 2 adequate trials of ≥ 2 distinctly different classes of antidepressants
Stage III	Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a tricyclic antidepressant
Stage IV	Stage III resistance plus failure of an adequate trial of an monoamine oxidase inhibitor
Stage V	Stage IV resistance plus a course of bilateral electroconvulsive therapy

Résumé

Facteurs cliniques et neuroanatomiques de la réponse au traitement par rTMS de la dépression du sujet âgé

Introduction

Le vieillissement significatif de la population dans les décennies à venir va mécaniquement provoquer une augmentation de la prévalence de la pathologie si particulière, sous-diagnostiquée et à l'expression souvent masquée qu'est l'épisode dépressif caractérisé du sujet âgé. Les thérapeutiques médicamenteuses, bien que nécessaires et ayant fait preuve de leur efficacité, montrent leur limite chez cette population déjà sujette à la polymédication et plus sensible à la iatrogénie. Il devient ainsi nécessaire de se tourner vers la neuromodulation. L'efficacité et l'innocuité de la rTMS sont démontrées chez le sujet jeune, mais la littérature est aussi pauvre qu'hétérogène chez le sujet âgé.

Matériels et méthodes

Une étude rétrospective de 68 dossiers de patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé et ayant été traités par séances de rTMS, dont 49 d'entre eux ont pu être répartis entre groupe « répondeur » et groupe « non répondeur » selon l'évolution du score MADRS mesuré lors des trois consultations du protocole. Les caractéristiques cliniques des deux groupes ont été comparées, puis des mesures anatomiques cérébrales ont été effectuées puis comparées pour 14 patients répondeurs et 11 patients non répondeurs.

Résultats

Le sexe féminin est significativement associé à une réponse à la fois meilleure et possiblement plus durable aux séances de rTMS chez la population âgée de plus de 60 ans. Ce résultat a déjà été démontré chez les sujets jeunes, mais persiste donc même après effacement du critère hormonal.

Contrairement aux observations faites chez les sujets jeunes, les patients atteints d'un trouble de l'humeur bipolaire ne répondent pas plus favorablement aux séances de rTMS que les patients souffrant d'un trouble unipolaire.

Conclusion

La rTMS est un outil d'avenir dans une démarche de meilleure prise en charge de la dépression du sujet âgé, en complément des thérapeutiques médicamenteuses. Les contours de la bonne indication, des protocoles, des facteurs cliniques et neuroanatomiques qui sous-tendent son efficacité chez la population âgée restent à déterminer.

Mots-clés : Episode dépressif caractérisé, sujet âgé, stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS).

SERMENT D'HIPPOCRATE



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie

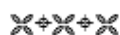


SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Facteurs cliniques et neuroanatomiques de la réponse au traitement par rTMS de la dépression du sujet âgé

Introduction

Le vieillissement significatif de la population dans les décennies à venir va mécaniquement provoquer une augmentation de la prévalence de la pathologie si particulière, sous-diagnostiquée et à l'expression souvent masquée qu'est l'épisode dépressif caractérisé du sujet âgé. Les thérapeutiques médicamenteuses, bien que nécessaires et ayant fait preuve de leur efficacité, montrent leur limite chez cette population déjà sujette à la polymédication et plus sensible à la iatrogénie. Il devient ainsi nécessaire de se tourner vers la neuromodulation. L'efficacité et l'innocuité de la rTMS sont démontrées chez le sujet jeune, mais la littérature est aussi pauvre qu'hétérogène chez le sujet âgé.

Matériels et méthodes

Une étude rétrospective de 68 dossiers de patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé et ayant été traités par séances de rTMS, dont 49 d'entre eux ont pu être répartis entre groupe « répondeur » et groupe « non répondeur » selon l'évolution du score MADRS mesuré lors des trois consultations du protocole. Les caractéristiques cliniques des deux groupes ont été comparées, puis des mesures anatomiques cérébrales ont été effectuées puis comparées pour 14 patients répondeurs et 11 patients non répondeurs.

Résultats

Le sexe féminin est significativement associé à une réponse à la fois meilleure et possiblement plus durable aux séances de rTMS chez la population âgée de plus de 60 ans. Ce résultat a déjà été démontré chez les sujets jeunes, mais persiste donc même après effacement du critère hormonal.

Contrairement aux observations faites chez les sujets jeunes, les patients atteints d'un trouble de l'humeur bipolaire ne répondent pas plus favorablement aux séances de rTMS que les patients souffrant d'un trouble unipolaire.

Conclusion

La rTMS est un outil d'avenir dans une démarche de meilleure prise en charge de la dépression du sujet âgé, en complément des thérapeutiques médicamenteuses. Les contours de la bonne indication, des protocoles, des facteurs cliniques et neuroanatomiques qui sous-tendent son efficacité chez la population âgée restent à déterminer.

Mots-clés : Episode dépressif caractérisé, sujet âgé, stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS).