



HAL
open science

Neurostimulation et symptômes psychocomportementaux liés aux démences : une revue narrative des données récentes de la littérature

Élise Manrique, Benjamin Nasri

► **To cite this version:**

Élise Manrique, Benjamin Nasri. Neurostimulation et symptômes psychocomportementaux liés aux démences : une revue narrative des données récentes de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04516807

HAL Id: hal-04516807

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516807v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

MANRIQUE Élise

NASRI Benjamin

le 5 juin 2023 à Nancy

**Neurostimulation et symptômes psychocomportementaux
liés aux démences : une revue narrative des données
récentes de la littérature**

Composition du jury :

Monsieur le Professeur R. SCHWAN

Président

Monsieur le Professeur V. LAPREVOTE

Juge

Monsieur le Docteur G. GROSS

Juge et Directeur

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne :
Pr Louise TYVAERT

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{er} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{er} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{er} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

3^e sous-section : Biologie cellulaire

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : Nutrition

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{er} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : Parasitologie et Mycologie

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{er} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

4^e sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{er} sous-section : Hématologie ; transfusion

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : Immunologie

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : Génétique

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -
Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4^e sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU -
Professeur Patrice GALLET

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

2° sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

4° sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90^e Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

À notre maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Psychiatrie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Tout au long de notre cursus, vous vous êtes tenus à nos côtés et œuvrez quotidiennement pour impulser nos carrières. Nous tenons à vous adresser nos plus sincères remerciements pour la disponibilité, l'écoute et le soutien sans faille que vous nous avez témoigné.

Benjamin – Par notre collaboration dans le cadre de mes responsabilités associatives, j'ai pu me tenir aux premières loges pour apercevoir votre extrême dévouement au service de notre formation. J'ai conscience qu'il constitue une véritable chance pour nous. Ainsi, je vous remercie pour la confiance et la bienveillance que vous m'avez accordée.

Vous trouverez à travers ce travail l'expression de toute notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

À notre maître et juge,

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Psychiatrie

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de ce travail de thèse.

Depuis le premier jour, votre authentique passion pour la discipline est contagieuse. Ainsi, nous vous remercions de partager votre savoir et votre expérience avec autant de charisme et d'énergie. Vos enseignements nous transmettent bien plus que des connaissances, ils attisent notre vocation.

Nous vous remercions également pour votre disponibilité et votre bienveillance tout au long de notre internat.

Vous trouverez à travers ce travail l'expression de toute notre admiration à votre égard.

À notre maître et directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Grégory GROSS,
Ancien Chef de Clinique des Universités
Praticien Hospitalier de Psychiatrie

Tu nous as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse.

Merci pour tes connaissances et ta pédagogie ; tes enseignements et tes conseils ont enrichi nos pratiques.

Merci pour ton dévouement et ta disponibilité, de jour comme de nuit.

Merci pour ta gentillesse et ton humanité ; tes encouragements et ton soutien dans les moments de doutes ont été très précieux.

Ni ce travail de thèse, ni même l'apprentissage de notre métier n'auraient été les mêmes sans ce que tu nous as apporté.

Tu trouveras, nous l'espérons, à travers ce travail l'expression de toute notre gratitude et notre plus profond respect.

Remerciements d'Élise

Je souhaite exprimer mes plus sincères remerciements à mes proches pour leur soutien durant toutes ces années :

À mes parents, vous m'avez fait grandir avec sécurité et bienveillance. Votre amour inconditionnel m'a permis d'être la personne que je suis aujourd'hui. Je suis fière d'être votre fille. J'espère pouvoir être présente pour vous autant que vous l'avez été pour moi lorsque j'en avais le besoin.

À mon frère, Julien, merci d'être ce grand frère protecteur et aimant. Ne perd pas ton grain de folie qui contribue à faire de toi cette personne exceptionnelle et inspirante. Je n'ai pas de mot pour exprimer combien notre complicité est importante pour moi, alors je dirais simplement merci pour tout.

À Flavien, mon petit chou, qui me supporte au quotidien, qui me fait rire et qui m'encourage. Merci pour ce que nous avons déjà vécu et pour nos aventures à venir.

À mes grands-parents, Christiane, Jean, Josette et Antoine, merci pour votre amour et votre soutien. J'ai grâce à vous de magnifiques souvenirs d'enfance et j'espère pouvoir transmettre les valeurs que vous m'avez données.

Aux autres membres de ma famille qui sont toujours à mes côtés et qui me soutiennent, merci.

À ma belle-famille, pour votre accueil et votre gentillesse. Merci pour ces beaux moments déjà passés ensemble.

À mes amis, d'enfance et d'études, plus particulièrement à Nicolas, Justine, Samantha, Giusy, les membres de l'ADCN et d'ALIPsy, ainsi que les filles Margaux, Mylène, Mégane, Mathilde, Vanessa, Victorine, Florence, Clara, Laura pour tous ces moments de joie ainsi que pour les moments plus difficiles que nous avons traversés ensemble.

À Benjamin, mon co-thésard, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Je suis fière de nous et je n'aurai pas pu rêver d'un meilleur partenaire dans cette épreuve. Ton sérieux, ta bonne humeur et tes compétences m'ont été précieux. Merci à toi, nous avons réussi.

À l'ensemble des équipes rencontrées durant mon externat et mon internat et qui m'ont transmis leurs connaissances et leurs expériences avec bienveillance. Je remercie plus particulièrement les équipes de l'hôpital de Ravenel, de l'hôpital Belle-Isle et du Centre Psychothérapique de Nancy.

À toutes les personnes qui m'ont soutenu de près ou de loin, je vous remercie.

Remerciements de Benjamin

À Madame le Docteur Dorine BLAISON, qui a guidé avec tant de bienveillance mes tout premiers pas en psychiatrie, et qui continuera de m'inspirer pour tous les suivants.

À toutes les équipes médicales, soignantes et administratives de Colisée, de l'UIAO, de l'U6SL, de l'UAUP, du CMPEA de Sarrebourg et enfin d'ACTiv. À toutes ces personnes si remarquables que j'ai côtoyé pendant mon internat. Individuellement, vous m'avez accompagné, encouragé, rassuré, transmis. Collectivement, vous avez fait de moi le psychiatre que je suis devenu.

À mes co-internes, mes camarades de promotion et d'ALIPsy, qui rendent mon internat si agréable. À Pierre, mon cher fillot adoré. À Marie, Sonia, Cécile, Élodie, Yann, Lau, Arnaud, Foulques, Sophie et Thomas. À vous qui me rappelez l'importance du compagnonnage.

À toutes ces belles rencontres qui ont jonché mon parcours scolaire, associatif et universitaire.

À toutes ces connexions, actuelles ou passées, qui m'évoquent tant de souvenirs et de moments si chers. À tous ces noms que je ne pourrais évoquer ici.

À ma co-thésarde Élise, de nos covoiturages à Ravenel jusqu'à l'aboutissement de ce travail.

À mon ami Olivier, à nos conversations MSN et à notre grande rivalité éternelle.

À mon ami Thomas, à tes DM de Maths et à nos rires de PACES qui m'ont permis de tenir.

À mon ami Sacha et à ta forte lourdeur qui témoigne d'une loyauté chère à mes yeux.

À mon ami François et à ta future carrière lorraine, et à notre intense amitié trans-vosgienne.

À mon amie Léa, à tes analyses pharmaceutiques de choix et à ta bienveillance infinie.

À mon ami Henri et à nos « classants », mes véritables parenthèses d'insouciance.

À mon amie Maz, à ton entorse au Gala du G.E.C et à ton soutien indéfectible.

À mon amie Juliette, à notre amour partagé pour Tony Stark et à ton extrême fidélité.

À mon ami Valentin, à mon bout de bois et à cette fameuse photo manquée, ô grand regret !

À mon ami ô toi, Charles, toi, aux « Au Bureau », à « Mario Kart » et à notre amitié si unique.

À mon ami Vincent Yeark, à tous tes mots d'une syllabe et à ce beau chemin que nous avons parcouru ensemble depuis notre petite cabane dans la forêt du Haut de Penoy.

À mon ami Maxime Barth, à son « U », à l'attention qu'il portera au nombre de caractères qui lui sont dédiés dans ces remerciements (183) et à notre inestimable complicité depuis l'UE 1.

À mon ami Maxime Antoine, à mon « POTE » qui colore ma vie et qui me permet de prolonger mon enfance/adolescence depuis tant d'années.

À mon ami Vincent Bedri, à nos indispensables routines et à notre propension à ré-enchanter le monde qui nous entoure avec nos idées, nos visions et nos passions communes.

À ma famille géographiquement éparpillée, mes tantes, mes oncles, ma cousine et mes cousins pour qui je porte un amour inconditionnel que j'ai trop peu l'occasion de montrer.

À ma petite Mamie, dont l'évocation me donne systématiquement le sourire. À mon beau Papi.

À ma Fripouille, mon enfance à poil noir.

À mon amour Solène, ma petite boule et mon idole que j'admire si ardemment. À mon carburant qui me fournit l'énergie de toujours vouloir faire plus, à ma bouée qui m'empêche de couler quel que soit la tempête et à mon étoile qui me donne le cap de jour comme de nuit.

À mon papa que j'aime et à cet apprentissage de la vie si précieux que tu m'as offert. À toi qui m'as transmis que l'investissement d'aujourd'hui sera le bonheur de demain. À tes compétences sociales, à ta « tchatche », et à tes ambitions qui m'ont nourri et m'ont amené jusqu'ici.

À mon grand frère Yanis, mon exemple de toujours, mon éclaireur qui m'a montré le chemin et qui continuera de m'inspirer pour la suite de l'aventure. À notre compétition sur « Smash Bros ». Et à l'amour que l'on se porte malgré toute la gêne que l'on peut avoir pour l'afficher. Enfin, à ma magnifique maman que j'aime. À ton empathie, ton humanité et ta culture générale inégalée qui m'ont toujours illuminé. De tes berceuses à tes petits mots touchants quand tu parlais au travail, sois sûre que je n'ai oublié aucune des innombrables marques d'amour que tu m'as apporté tout au long de mon existence. Je suis si fier d'être ton lilou.

Serment d'Élise

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Serment de Benjamin

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque »

Table des matières

1. Introduction générale.....	- 18 -
1.1 Démences et symptômes psychocomportementaux	- 18 -
1.1.1 Définitions	- 18 -
1.1.2 Stratégies thérapeutiques usuelles	- 19 -
1.2 L'électroconvulsivothérapie	- 23 -
1.2.1 Historique	- 23 -
1.2.2 Principes généraux.....	- 24 -
1.2.3 Perspectives potentielles sur les SPCD	- 25 -
1.3 La stimulation magnétique transcrânienne répétée	- 27 -
1.3.1 Historique	- 27 -
1.3.2 Principes généraux.....	- 28 -
1.3.3 Perspectives potentielles sur les SPCD	- 29 -
1.4 Autres techniques de neurostimulation	- 30 -
1.4.1 Techniques non invasives et non convulsivantes	- 30 -
1.4.2 Techniques non invasives convulsivantes	- 30 -
1.4.3 Techniques invasives	- 31 -
1.5 Rationnel de l'étude.....	- 33 -
2 Article de recherche.....	- 34 -
2.1 Résumé.....	- 35 -
2.2 Introduction.....	- 36 -
2.3 Stratégies thérapeutiques actuelles des SPCD	- 38 -
2.4 Données de la littérature sur les techniques de neurostimulation dans les SPCD ...	- 41 -
2.4.1 Electroconvulsivothérapie	- 41 -
2.4.2 Stimulation magnétique transcrânienne répétée	- 45 -
2.5 Discussion	- 49 -
2.5.1 Electroconvulsivothérapie	- 49 -
2.5.2 Stimulation magnétique transcrânienne répétée	- 52 -
2.5.3 Conclusion et perspectives	- 55 -
2.6 Annexes.....	- 57 -
2.7 Références.....	- 64 -
3 Discussion et perspectives	- 72 -
3.1 Synthèse des données actuelles de la littérature.....	- 72 -
3.1.1 Population.....	- 72 -
3.1.2 Types d'études	- 74 -
3.1.3 Critères d'évaluation utilisés	- 75 -
3.1.4 Efficacité.....	- 78 -
3.1.5 Tolérance	- 83 -
3.1.6 Paramètres	- 85 -
3.2 Proposition d'un algorithme thérapeutique incluant ECT et rTMS	- 87 -
3.2.1 Stratégies de 1 ^{ère} intention	- 87 -
3.2.2 Stratégies de 2 ^{ème} intention	- 89 -
3.2.3 Stratégies de 3 ^{ème} intention	- 91 -
4 Conclusion.....	- 92 -
5 Références.....	- 93 -

1. Introduction générale

1.1 Démences et symptômes psychocomportementaux

1.1.1 Définitions

Les maladies démentielles se caractérisent par une altération significative des fonctions cognitives et conduisent à une détérioration progressive de la qualité de vie et du fonctionnement social de l'individu. In fine, elles entraînent une perte d'autonomie (1). Elles incluent la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, telles que la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy et la démence frontotemporale (2,3).

Outre l'altération des fonctions cognitives, les maladies démentielles s'accompagnent dans 90% des cas par des symptômes non cognitifs, dits psychocomportementaux (4,5). Le plus fréquemment, il s'agit de troubles du comportement à type d'agitation ou d'agressivité physique et/ou verbale. Mais il peut également s'agir de symptômes thymiques, d'anxiété, d'apathie, de symptômes psychotiques allant du délire à l'hallucination, de troubles du sommeil et de comportements moteurs aberrants (6). Leur fréquence peut varier en fonction du type de démence : par exemple, une apathie et une labilité émotionnelle sont plus fréquemment retrouvées dans la démence vasculaire que dans la maladie d'Alzheimer (2). Tous ces symptômes non cognitifs sont regroupés par l'International Psychogeriatric Association sous le terme de « Symptômes Psychologiques et Comportementaux liés aux Démences » (SPCD) (7–10). Depuis la parution de la 5^e édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-5), ils font partie intégrante des critères diagnostiques des troubles neurocognitifs (11).

Les SPCD sont la résultante d'une étiologie complexe et multifactorielle. D'une part, les modifications neurobiologiques associées à la maladie pourraient jouer un rôle prépondérant, en affectant le fonctionnement des systèmes de neurotransmission dopaminergique, GABAergique, noradrénergique et sérotoninergique (12–16). D'autre part, la composante environnementale semble également primordiale (3,17). À titre d'exemple, on observe que la survenue de symptômes d'agressivité et d'agitation semble considérablement majorée au décours des temps de soins par rapport aux temps calmes (18).

Ces comportements perturbateurs ne constituent pas seulement une source de souffrance pour le patient. Ils augmentent aussi considérablement le « fardeau » de la maladie pour les aidants et peuvent précipiter l'hospitalisation et l'institutionnalisation (19,20). Ils représentent ainsi un enjeu thérapeutique majeur.

1.1.2 Stratégies thérapeutiques usuelles

Les SPCD ayant une étiologie multifactorielle, leur prise en charge nécessite une approche multidimensionnelle. Il convient avant tout de rechercher et d'éliminer un diagnostic différentiel curable comme la confusion. Cela implique un bilan clinique et paraclinique incluant au minimum un bilan sanguin standard et une bandelette urinaire (6,21,22).

1.1.2.1 Approches non-pharmacologiques

À l'exception des situations nécessitant une prise en charge urgente, les recommandations internationales préconisent en première intention l'utilisation d'approches non pharmacologiques (2). Ces dernières peuvent être regroupées en deux volets principaux : les approches centrées sur la relation aidant-patient ou sur l'environnement, et les approches psychothérapeutiques.

Les approches centrées sur la relation aidant-patient ont pour objectif de réduire les facteurs pouvant favoriser la survenue des troubles du comportement (21). En effet, leur incidence est directement corrélée à la qualité de la relation aidant-patient (23). Ainsi, la détresse de l'entourage aidant générée par les SPCD peut elle-même aggraver l'intensité des dits symptômes. Ces techniques visent donc à briser ce cercle vicieux par le biais de réseaux de soutien ou par la formation. Les formations permettent d'améliorer la connaissance des aidants sur la pathologie et favorisent les attitudes relationnelles bienveillantes et adaptées. Elles peuvent également être proposées aux équipes soignantes (24). Il existe d'autres approches, centrées sur l'environnement, proposant par exemple de réduire le nombre de lits ou de favoriser un milieu de vie calme et agréable (23).

Les approches psychothérapeutiques dans la prise en charge des SPCD sont multiples (22). Le soutien psychologique du patient est primordial face à la souffrance générée par la pathologie (22,25). Il peut également être proposé au patient des thérapies basées sur l'acupuncture (26), la musicothérapie (27), les huiles essentielles (28), la thérapie animale (29), l'art-thérapie (30), l'exercice physique (31), la thérapie par le maquillage (32), la réalité virtuelle et la thérapie par la réminiscence (33,34).

Ces stratégies de première intention semblent offrir des résultats probants, bien que difficiles à évaluer (24,35-37). Mais elles nécessitent temps et investissement et souffrent aujourd'hui d'un manque de moyen, notamment humain (20). Ainsi, elles ne sont que trop rarement utilisées à ce jour au profit des approches médicamenteuses (38).

1.1.2.2 Approches pharmacologiques

En cas d'efficacité insuffisante des méthodes non médicamenteuses ou lorsque la sévérité des symptômes représente une menace pour le patient ou son entourage, un traitement médicamenteux peut être proposé (21). Bien qu'il n'existe à ce jour aucune molécule titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge des SPCD, plusieurs classes thérapeutiques peuvent être proposées (21).

Les antipsychotiques sont les traitements médicamenteux les plus couramment utilisés, notamment pour traiter l'agitation et l'agressivité. Du fait de leurs propriétés sédatives, ils permettent de soulager rapidement le patient ainsi que son entourage et les soignants. En réalité, ils n'offrent qu'une efficacité partielle et sont associés à des effets indésirables fréquents, voire potentiellement graves et invalidants (22,39,40).

Les antidépresseurs apparaissent comme une option thérapeutique intéressante en cas de symptômes dépressifs. Ils apparaissent efficaces sur la tristesse de l'humeur, mais également sur les symptômes fréquemment associés dans la dépression du sujet âgé comme l'irritabilité, l'instabilité émotionnelle, l'impulsivité, l'agitation voire sur les idées délirantes. Parmi les molécules disponibles, il est recommandé de privilégier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, dépourvus d'effets cholinergiques souvent mal tolérés chez le sujet âgé (22,40).

Les benzodiazépines offrent une efficacité modeste sur les symptômes d'anxiété, d'agitation et d'agressivité liés aux démences (22). Toutefois, leur profil de tolérance semble faible dans cette population. Leur propriété sédative peut être à l'origine de chutes et être ainsi associée à un risque majoré d'institutionnalisation (40,41).

En résumé, les approches pharmacologiques ne semblent offrir qu'une efficacité limitée et disposent d'un profil de tolérance limité concernant la population âgée (42). D'autres classes thérapeutiques, comme les traitements thymorégulateurs, les traitements anticholinestérasiques et la mémantine font également l'objet d'un intérêt grandissant dans la littérature. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour recommander leur usage (21).

Au total, les stratégies thérapeutiques actuelles dans la prise en charge des SPCD s'avèrent incomplètes. D'une part, nous disposons d'approches non médicamenteuses efficaces mais inadaptées aux situations d'urgence et difficilement applicables en pratique par manque de moyens. D'autre part, nous disposons d'approches pharmacologiques souvent mal tolérées par la population ciblée et n'offrant qu'une efficacité limitée. Ce constat a amené la recherche d'approches thérapeutiques complémentaires voire alternatives comme l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS).

1.2 L'électroconvulsivothérapie

1.2.1 Historique

L'utilisation de l'électricité à visée thérapeutique prend ses origines au Ier siècle avant J.-C avec Scribonius Largus. Ce médecin romain a conçu une méthode visant à traiter les céphalées en appliquant sur les zones algiques des poissons torpilles générant de l'électricité (43). Même si Aldini aurait utilisé en 1840 un courant galvanique pour traiter un épisode mélancolique, c'est seulement à partir du début du XXe siècle que l'effet thérapeutique de l'électricité sur les maladies mentales fut réellement questionné. Cette période voit l'émergence des « thérapies de choc », terme introduit par la psychiatre Constance Pascal, qui inclut entre autres des techniques générant une crise convulsive dans un but thérapeutique (44). Celle-ci pouvait être provoquée soit par induction pharmacologique telle que proposée dans l'insulinothérapie de Sakel ou dans les cures au pentylènetétrazole, soit par induction électrique dans ce qui sera nommé l'ECT.

La première séance d'ECT a été réalisée en 1938 par deux psychiatres italiens, Ugo Cerletti et Lucio Bini. Cette technique se montre rapidement à l'origine d'améliorations cliniques notables notamment dans le traitement des troubles dépressifs avec un profil de tolérance bien supérieur à celui des autres méthodes d'induction épileptique. Ces résultats ont encouragé sa commercialisation rapide, dès 1939. Dans la suite du XXe siècle, la popularité de cette technique sera ternie par de nombreuses controverses (45–47).

L'ECT est aujourd'hui démocratisée et s'est enrichie au fil des années avec les avancées de la science et de la médecine. Parmi elles, le monitoring continu par électroencéphalographie (EEG), les progrès en matière d'anesthésie et de myorelaxation, et l'utilisation d'ondes pulsées biphasiques, ou plus récemment d'ondes ultra brèves (UB), remplaçant les ondes sinusoïdales pourvoyeuses d'effets indésirables cognitifs plus importants (48).

1.2.2 Principes généraux

À ce jour, les mécanismes d'action de l'ECT ne sont pas encore complètement identifiés et font l'objet de plusieurs théories. Il est admis que son utilisation permettrait un remaniement de certaines structures cérébrales dont l'hypothalamus, le cortex préfrontal, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique. La crise convulsive générée entrainerait également des modifications au niveau des concentrations en neurotrophines, comme par exemple le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), impactant ainsi le fonctionnement cérébral (49).

Il existe plusieurs paramètres d'ECT (48), à varier en fonction des caractéristiques individuelles du patient et des effets thérapeutiques recherchés :

- Le placement des électrodes, dépendant du degré d'urgence à traiter la symptomatologie et du profil de tolérance. En effet, par rapport aux stimulations unilatérales, les positionnements bilatéraux offriraient une efficacité plus rapide, mais provoqueraient des effets indésirables cognitifs plus importants sur le court terme (50). Parmi les configurations les plus couramment utilisées, on retrouve les placements en unilatéral droit (RUL) et en bitemporal (BT).
- L'intensité de la stimulation, le plus souvent obtenue par titration jusqu'au seuil épileptogène, afin d'utiliser la charge électrique minimale efficace.
- La durée de stimulation de quelques secondes.
- La fréquence et la durée des cures, celles-ci étant généralement espacées de quelques jours à plusieurs semaines, en fonction de la tolérance et du degré d'urgence.

Le monitoring en continu par EEG permet l'analyse de la qualité de la crise convulsive et offre ainsi la possibilité d'adapter les paramètres de la séance en cours et des séances futures.

La principale indication de l'ECT est l'épisode dépressif majeur avec ou sans caractéristiques psychotiques, notamment en cas de résistance médicamenteuse et/ou de risque vital immédiat (51). En effet, la technique a fait ses preuves en terme d'efficacité sur les dépressions pharmacorésistantes tout en offrant une rapidité d'action supérieure aux traitements pharmacologiques usuels (51,52). Elle est également proposée dans les prises en charge de l'épisode maniaque, des troubles psychotiques ou du syndrome catatonique (53). Les principaux effets secondaires décrits sont les troubles cognitifs, les céphalées et les myalgies (51).

1.2.3 Perspectives potentielles sur les SPCD

L'ECT a fait ses preuves chez le sujet âgé. D'une part, sa rapidité d'action supérieure à celle des traitements pharmacologiques en fait une option thérapeutique de choix, notamment dans le traitement des épisodes dépressifs du sujet âgé pouvant se montrer rapidement pourvoyeurs d'une détérioration de l'état physique. D'autre part, l'ECT apparaît comme mieux tolérée que les traitements antidépresseurs et antipsychotiques dans cette population souvent fragile et porteuse de comorbidités multiples. Il n'y a que très peu de contre-indications absolues à l'ECT. Les principales étant le phéochromocytome et l'hypertension intracrânienne avec effet de masse (53). Ainsi, le recours à cette technique chez le sujet âgé est aujourd'hui particulièrement répandu. Par exemple, en France, 30 à 40% des patients traités par ECT sont des personnes âgées (54).

En résumé, l'ECT s'est aujourd'hui érigée comme une thérapeutique efficace sur bon nombre de troubles psychiatriques, notamment dans les situations de pharmacorésistance, tout en jouissant d'un profil de tolérance très satisfaisant chez le sujet âgé. Il est ainsi pertinent de

questionner un intérêt potentiel dans le traitement des SPCD. A noter que par le passé, son utilisation sur une population souffrant de démence a pu être controversée avec la crainte d'une détérioration cognitive sur le long terme. Mais les données récentes de la littérature semblent rassurantes à ce sujet (55).

1.3 La stimulation magnétique transcrânienne répétée

1.3.1 Historique

L'utilisation d'un courant électromagnétique à visée thérapeutique est directement issue du principe d'induction électromagnétique découvert par le physicien Michael Faraday en 1831. Le lien entre le cortex cérébral et le champ magnétique a été fait pour la première fois en 1896 par le physicien français Jacques-Arsène d'Arsonval qui décrit la survenue de phosphènes chez des patients dont la tête était positionnée sous une bobine électromagnétique (56). Au cours des années suivantes, plusieurs travaux chercheront à reproduire ces effets, dont notamment ceux de Magnussen et Stevens en 1914.

Il faut attendre l'essor de l'électrophysiologie à la fin du XXe siècle pour voir émerger une première application clinique. En 1985, Anthony Barker et son équipe ont conçu la première méthode de stimulation cérébrale non invasive et indolore (56). C'est la naissance de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). En 1995, Höflich propose l'utilisation de cette technique à visée antidépressive avec des résultats très encourageants.

Depuis, l'évolution de la neuro-imagerie fonctionnelle a permis d'objectiver des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles liées à plusieurs pathologies psychiatriques dont notamment les troubles dépressifs (57). Ces avancées ont permis d'élargir et de préciser le champ d'action de la TMS.

1.3.2 Principes généraux

La TMS se base sur la loi de Lenz-Faraday (58), qui explique qu'une variation rapide du flux magnétique induit un champ électrique. Ainsi, en appliquant une impulsion magnétique au-dessus de la tête du patient, cela génère un champ électrique directement au sein des tissus nerveux ciblés modifiant ainsi l'activité neuronale (59). Lorsque cette série d'impulsion est répétée, on parle alors de rTMS.

Il est possible de varier les paramètres de la rTMS afin d'adapter la stimulation aux caractéristiques individuelles du patient et aux effets thérapeutiques recherchés :

- La zone cérébrale à stimuler, dépendant de la pathologie à traiter. Par exemple, classiquement, le cortex préfrontal dorso-latéral est ciblé dans la prise en charge des troubles dépressifs et le cortex temporo-pariétal gauche est ciblé dans la prise en charge de la schizophrénie.
- La fréquence de stimulation, généralement comprise entre 1 Hz et 20 Hz. Les stimulations à haute fréquence (>5 Hz) stimuleraient l'activité neuronale, tandis que les stimulations à basse fréquence (≤ 1 Hz) inhiberaient l'activité neuronale (60).
- L'intensité et la durée de stimulation, de quelques secondes, à ajuster en fonction de la balance bénéfice-risque.

Comme pour l'ECT, l'optimisation des protocoles d'utilisation de la rTMS a été accélérée par son couplage à l'électroencéphalographie (61).

Les mécanismes à l'origine des effets thérapeutiques offerts par la rTMS ne sont pas encore à ce jour complètement élucidés. Il est cependant admis que ses propriétés influeraient sur les voies de neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique.

Actuellement, la rTMS a fait fort de son intérêt dans une multitude de pathologies psychiatriques, comme les troubles de l'humeur, les hallucinations auditives résiduelles et les symptômes négatifs dans la schizophrénie, les troubles anxieux et les troubles addictologiques. Ses contre-indications sont peu nombreuses et incluent la présence d'éclat métallique ou d'implant intracrânien à l'exception des implants dentaires, la présence de stimulateur ou de défibrillateur cardiaque et une épilepsie insuffisamment équilibrée. Le profil de tolérance est excellent. En effet, les principaux effets secondaires décrits sont le risque de survenue de crises convulsives, de céphalées, de douleurs cervicales ou d'acouphènes transitoires (59).

1.3.3 Perspectives potentielles sur les SPCD

Chez le sujet âgé, les données de tolérance concernant la rTMS sont très rassurantes (62). Contrairement à l'ECT, il n'y a ni nécessité d'anesthésie, ni d'effet amnésiant. De plus, la technique offrirait un effet pro-cognitif qui pourrait être utilisé au profit du pronostic cognitif des patients porteurs de démence. C'est d'ailleurs l'objet d'intérêt de plusieurs publications parues dans la littérature, mettant en évidence l'effet positif de la rTMS à haute fréquence appliquée au cortex préfrontal dorso-latéral sur le langage de patients porteurs de maladie d'Alzheimer (63,64).

Au total, la rTMS offre une grande diversité d'indications thérapeutiques en psychiatrie, un profil de tolérance très satisfaisant chez le sujet âgé et des données encourageantes quant à un potentiel effet pro-cognitif dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, il est parfaitement licite de s'interroger sur son application aux SPCD.

1.4 Autres techniques de neurostimulation

1.4.1 Techniques non invasives et non convulsivantes

La TMS profonde (deepTMS) est une technique proche de la TMS classique, se distinguant notamment par l'utilisation d'une bobine spécifique appelée Heschl coil (H-coil). Celle-ci rend possible la stimulation des structures cérébrales profondes sans impacter les structures superficielles (74). Ainsi, elle pourrait être intéressante chez le sujet âgé du fait notamment de l'atrophie corticale associée à la dégénérescence cérébrale.

La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) est une méthode consistant à appliquer à la surface du crâne un courant électrique de faible intensité pour induire une modification de l'excitabilité neuronale. Pour le moment, cette technique est au stade de la recherche. Parmi les indications thérapeutiques à l'étude, on retrouve des troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, les troubles psychotiques et les troubles addictifs (68). Par ailleurs, des données préliminaires suggèrent des effets bénéfiques sur la mémoire par reconnaissance et une tolérance satisfaisante chez des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer (69).

1.4.2 Techniques non invasives convulsivantes

La Focal Electrically Administered Seizure Therapy (FEAST) est une forme d'ECT qui utilise un courant unidirectionnel allant de l'électrode postérieure jusqu'à l'électrode antérieure, contrairement à l'ECT classique qui utilise un courant bidirectionnel. Il permettrait ainsi de faciliter l'induction d'une crise convulsive (65). La FEAST serait associée à une efficacité similaire mais avec des effets cognitifs moins importants (66,67).

La thérapie convulsive magnétique (MST) est une technique similaire à l'ECT qui fait intervenir un champ magnétique à haute fréquence. Elle semble particulièrement prometteuse de par ses effets thérapeutiques similaires et son impact cognitif moindre par rapport à l'ECT (75). Ce procédé pourrait ainsi être particulièrement intéressant dans notre problématique.

1.4.3 Techniques invasives

La stimulation cérébrale profonde est un procédé reposant sur l'implantation chirurgicale d'électrodes au sein de structures cérébrales profondes spécifiques. Il y aurait peu d'effets secondaires, majoritairement liés à l'intervention chirurgicale (71). Elle semble offrir des effets thérapeutiques sur les troubles obsessionnels compulsifs et les troubles dépressifs (76). Par ailleurs, des données très préliminaires indiquent que la technique pourrait améliorer et/ou ralentir le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer avec un bon profil de tolérance (77).

La stimulation du nerf vague est une technique consistant à implanter un générateur sous-cutané. Ce dernier peut ensuite délivrer un courant électrique intermittent, généralement au niveau du nerf vague gauche. Son efficacité résiderait dans les afférences de ce nerf au niveau du système nerveux central (70). Cette stimulation aurait des propriétés antidépressives documentées et sa tolérance semble satisfaisante sur une population de patients porteurs de maladie d'Alzheimer (71-73).

En résumé, pour ces sept méthodes de neurostimulation, il existe à des degrés divers une présomption d'efficacité sur diverses pathologies psychiatriques ainsi que des données préliminaires rassurantes quant à leur tolérance chez le sujet souffrant de démence. Ainsi, chacune d'entre elles pourrait se révéler pertinente à des degrés divers comme alternative ou mesure complémentaire potentielle dans la prise en charge des SPCD. Mais à notre

connaissance, aucune étude clinique publiée avant 2022 ne traite de la question. C'est pourquoi nous avons fait le choix de consacrer exclusivement notre revue de la littérature aux deux techniques suffisamment répandues pour être traitées : l'ECT et la rTMS.

1.5 Rationnel de l'étude

Aujourd'hui, la population gériatrique est grandissante et la prévalence des maladies démentielles n'a de cesse de croître. Aucun traitement curatif n'a été découvert à ce jour. Il est alors primordial d'optimiser le « vivre avec » et de permettre la meilleure qualité de vie possible aux personnes atteintes de maladies neurodégénératives et à leur entourage. Les SPCD constituent pour eux une problématique fréquente, source de souffrance, de désadaptation avec l'environnement et pourvoyeur d'institutionnalisation. Ils représentent un enjeu de santé publique croissant.

De par leur origine multifactorielle, la prise en charge des SPCD nécessite une approche globale et personnalisée. Des solutions existent, basées notamment sur l'optimisation du milieu de vie et de la relation aidant-patient, mais sont souvent trop coûteuses en temps et en moyens humains. Les options pharmacologiques, pertinentes en cas de nécessité d'une réponse rapide, n'offrent qu'une efficacité limitée avec une faible tolérance. Ainsi, les stratégies thérapeutiques actuelles couvrent insuffisamment cette problématique.

La recherche se doit donc de proposer de nouvelles alternatives ou approches complémentaires pour la prise en charge des SPCD. Ces thérapeutiques devront être accessibles, efficaces, adaptées à la population ciblée et utilisables en monothérapie ou en association. Ces dernières années, l'ECT et la rTMS ont montré leur efficacité dans de multiples pathologies psychiatriques dont dans certaines formes de résistance aux traitements médicamenteux. De plus, ces deux techniques ont montré une sécurité d'utilisation chez le sujet âgé. Ainsi, nous proposons une synthèse des données récentes de la littérature concernant l'intérêt de l'ECT et de la rTMS appliquées aux SPCD.

2 Article de recherche

Neurostimulation et symptômes psychocomportementaux liés aux démences : une revue narrative des données récentes de la littérature

Benjamin Nasri^{a,b}, Elise Manrique^{a,b}, Vincent Laprévôte^{a,b,e}, Raymund Schwan^{a,b,c,d}, Grégory Gross^{a,b,c,d*}

^a Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France

^c Inserm U1254, Unité d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle, Nancy, France

^d Fondation FondaMental, Créteil, France

^e Inserm U1114, Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

*auteur correspondant : gregory.gross@cpn-laxou.com (G. Gross)

Contribution des auteurs

BN, EM et GG ont conçu le design de la revue. BN et EM ont effectué la revue de la littérature et ont rédigé la version initiale du manuscrit. GG a contribué à la rédaction et à la révision du manuscrit. BN, EM, VL, RS et GG ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Mots clés :

ECT, rTMS, neurostimulation, neuromodulation, SPCD, symptômes neuropsychiatriques, maladies neurodégénératives

2.1 Résumé

Contexte : Les symptômes psychocomportementaux liés aux démences (SPCD) sont fréquemment retrouvés dans les pathologies neurodégénératives. Ils contribuent à aggraver le déclin cognitif, la détérioration de la qualité de vie des patients et l'épuisement de l'entourage. Les stratégies thérapeutiques usuelles reposent sur des mesures comportementales voire pharmacologiques disposant d'un certain nombre de limites. Cependant, les techniques de neurostimulation pourraient se révéler être des alternatives thérapeutiques pertinentes dans la prise en charge des SPCD. Ainsi, l'objectif de cette revue était de réaliser une synthèse des données actuelles de la littérature portant sur l'efficacité et la tolérance de l'électroconvulsivothérapie (ECT) et de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) appliqués aux SPCD.

Méthodes : Une revue non systématique de la littérature des études publiées entre janvier 2011 et septembre 2022 a été réalisée en utilisant les données de la base de données Pubmed.

Résultats : Cinq études cliniques en ECT et sept en rTMS évaluant l'efficacité de ces approches dans la prise en charge des SPCD ont été identifiées. La population étudiée était constituée de patients porteurs de pathologies neurodégénératives et présentant des SPCD associés dont l'intensité a été évaluée par différentes échelles. Les données recueillies suggèrent que l'utilisation de l'ECT et de la rTMS permettrait une diminution de l'intensité des SPCD dans cette population. Concernant les effets secondaires rapportés, ceux-ci semblent être transitoires et majoritairement peu intenses.

Conclusion : Ces données suggèrent que l'ECT et la rTMS pourraient présenter une efficacité et un profil de tolérance favorable dans la prise en charge des SPCD. Leur interprétation doit néanmoins se faire avec précaution du fait de la grande hétérogénéité des symptômes étudiés, ainsi que de la présence de limites méthodologiques et de facteurs confondants. Des études ultérieures seront nécessaires pour confirmer et étayer ces résultats.

2.2 Introduction

L'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne inéluctablement d'une augmentation de la prévalence des maladies neurodégénératives au niveau mondial (1). Elles se définissent comme une altération des fonctions cognitives associée à une perte d'autonomie, et s'accompagnent dans 90% des cas de symptômes psychocomportementaux liés aux démences (SPCD) (2,3).

L'International Psychogeriatric Association définit les SPCD comme l'ensemble des manifestations non cognitives apparaissant au cours de l'évolution des pathologies neurodégénératives. Ils incluent l'agitation, l'agressivité, les symptômes thymiques, l'anxiété, l'apathie, les symptômes psychotiques, les troubles du sommeil ou les comportements moteurs aberrants (4,5). Ils sont la résultante de mécanismes complexes, multifactoriels et non complètement élucidés à ce jour. Les modifications neurobiologiques associées à la pathologie démentielle pourraient jouer un rôle prépondérant, en affectant le fonctionnement des voies dopaminergiques, GABAergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques (6–10). Par ailleurs, la composante environnementale semble également primordiale (11,12).

La présence de ces symptômes favorise un déclin cognitif plus rapide et une plus grande altération des activités de la vie quotidienne. Ils sont à l'origine d'une souffrance accrue pour le patient mais également pour son entourage (13,14). Ils aggravent ainsi le pronostic et majorent le risque d'hospitalisation et d'institutionnalisation. De ce fait, ces symptômes revêtent un enjeu de santé publique et leur étude fait l'objet d'un intérêt grandissant ces dernières années, notamment en ce qui concerne les aspects thérapeutiques (14).

Il existe aujourd'hui différentes possibilités thérapeutiques usuelles dans la prise en charge des SPCD, allant de l'intervention comportementale et environnementale à la pharmacothérapie (15). Cependant, les données de la littérature semblent aujourd'hui questionner les limites de ces stratégies, imposant par conséquent l'exploration et l'identification de thérapies complémentaires voire alternatives.

Les techniques de neurostimulation, telles que l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation transcrânienne magnétique répétée (rTMS), font aujourd'hui l'objet d'un intérêt croissant, notamment dans la prise en charge de divers troubles psychiatriques, suggérant une potentielle efficacité de ces approches dans le traitement des patients souffrant de SPCD.

Après un bref rappel des stratégies thérapeutiques usuelles, l'objectif de cette revue était de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles concernant l'intérêt de l'ECT et de la rTMS dans la prise en charge des SPCD chez les patients porteurs de maladies neurodégénératives. Nous avons réalisé une revue non systématique des données récentes de la littérature à partir de la base de données PubMed en utilisant les mots clés suivant : ("TMS" OR "transcranial magnetic stimulation" OR "ECT" OR "electroconvulsive therapy") AND ("behavioral and psychological symptoms of dementia" OR "BPSD" OR "dementia"). Les études cliniques sélectionnées et retenues sont celles publiées entre janvier 2011 et septembre 2022, afin d'exploiter des données récentes.

2.3 Stratégies thérapeutiques actuelles des SPCD

Les recommandations nord-américaines et françaises placent actuellement les interventions environnementales et comportementales comme des stratégies thérapeutiques de première ligne dans la prise en charge des SPCD chez les patients souffrant de pathologies neurodégénératives, sauf dans les situations d'urgence (4,15,16).

Les approches environnementales ont pour objectif de réduire les facteurs extrinsèques au patient pouvant favoriser la survenue de SPCD (17). En effet, l'incidence de ces derniers serait directement corrélée à la qualité du milieu de vie et de la relation aidant-patient (18). Ces approches sont donc essentiellement centrées sur des actions ciblant l'entourage et l'environnement du patient. Elles visent en outre, à soutenir psychiquement les aidants et à améliorer leurs connaissances de la pathologie pour ainsi favoriser les attitudes relationnelles bienveillantes et adaptées. Elles préconisent également de limiter le nombre de patients par structure, de favoriser la quiétude du milieu de vie, de préserver les espaces d'intimité, etc. Les données actuelles de la littérature suggèrent que ces approches apportent une efficacité significative sur le niveau de détresse psychologique des patients, sur l'humeur et le maintien d'une autonomie (19). Par extension, la formation à ces approches du personnel soignant intervenant au sein des services spécialisés permet également de réduire de façon significative l'intensité des SPCD (20).

Les approches comportementales incluent essentiellement des interventions basées sur la stimulation du patient. Cette dernière peut se faire par le biais d'exercices cognitifs proposés au patient, ou par l'activité physique (17,21–23). La stimulation peut également être sensorielle avec l'acupuncture (24), la musicothérapie (25), l'utilisation d'huiles essentielles (26), la thérapie animale (27), l'art-thérapie (28), la thérapie par le maquillage (29), la réalité virtuelle

et la thérapie par la réminiscence (30,31). Ces techniques semblent avoir un impact positif sur le déclin des fonctions cognitives et sur la qualité de vie du patient.

Ces méthodes, bien que reconnues comme efficaces et positionnées en première intention dans les recommandations, nécessitent du temps et de l'investissement. De ce fait, elles peuvent apparaître comme insuffisantes en cas de symptomatologie fréquente et/ou de forte intensité. De plus, la nécessité parfois d'une réponse sur le court terme peut constituer un frein majeur à ces techniques, incitant souvent au recours pharmacologique.

L'approche pharmacologique est aujourd'hui couramment indiquée en seconde intention. Elle repose classiquement sur la prescription de médicaments psychotropes, dont principalement les antipsychotiques atypiques (32). Ils sont utilisés notamment dans des états d'agressivité et d'agitation à visée sédatrice, mais également en cas de syndrome délirant ou de symptômes thymiques. Ils s'avèreraient cependant être d'une efficacité modeste pour traiter les symptômes comportementaux et seraient associés à des effets secondaires fréquents, voire potentiellement invalidants et graves chez les patients souffrant de démence tels qu'une sédation excessive, des symptômes extrapyramidaux, des dyskinésies tardives, des événements cérébro-vasculaires et un risque accru de mortalité (33–36). De ce fait, leur utilisation nécessite une surveillance rapprochée, ainsi qu'une posologie et une durée de prescription adaptées. Ces risques ont d'ailleurs poussé les autorités sanitaires américaines et françaises à déconseiller leur usage chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée (15,37).

Outre les antipsychotiques, les molécules issues de la classe des benzodiazépines peuvent également être prescrites comme traitement symptomatique en cas d'anxiété, d'agitation et d'agressivité chez la personne âgée. Toutefois, leur tolérance dans cette population ne semble

être guère meilleure. Ils doivent par conséquent être utilisés avec précaution, sous-couvert d'une étroite surveillance notamment du fait de leurs propriétés sédatives potentiellement pourvoyeuses de chutes chez le sujet âgé (38).

Les antidépresseurs sérotoninergiques ont révélé une certaine efficacité sur la tristesse de l'humeur, mais également sur l'hostilité et les symptômes délirants des patients souffrant de démence (39).

Un nombre croissant d'études évalue les effets des anticholinestérasiques et de la mémantine sur les SPCD, au-delà de leur impact positif sur les fonctions cognitives. Elles suggèrent une possible efficacité des anticholinestérasiques sur l'agitation, les symptômes thymiques, les hallucinations et l'apathie (38). Elles mettent également en évidence une efficacité potentielle de la mémantine sur l'agitation, l'agressivité et les symptômes délirants. Mais ces données d'efficacité restent aujourd'hui considérées comme trop modestes et inconstantes pour recommander l'utilisation de ces deux traitements (39,40).

Au total, les approches environnementales et comportementales peuvent s'avérer efficaces dans la majorité des prises en charge de SPCD, mais restent à ce jour insuffisamment mises en œuvre et peuvent montrer leurs limites sur les symptômes d'intensité sévère ou en situation urgente. Les approches médicamenteuses usuelles n'offrent qu'une efficacité limitée avec un profil de tolérance inconstant, du fait notamment des modifications pharmacodynamiques liées à l'âge des patients porteurs de maladies neurodégénératives (41). C'est ce constat qui a mené à la recherche d'approches thérapeutiques complémentaires voire d'alternatives comme l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) visant à améliorer la prise en charge de ces patients.

2.4 Données de la littérature sur les techniques de neurostimulation dans les SPCD

2.4.1 Electroconvulsivothérapie

L'ECT est une technique médicale visant à appliquer un courant électrique au niveau cérébral afin d'induire une crise convulsive généralisée dans un but thérapeutique. Il en résulte des mécanismes biochimiques tels qu'une libération de neurotransmetteurs à l'origine d'un remodelage neuronal. Elle est indiquée dans diverses pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou les troubles de l'humeur résistants (42). Il est possible de varier les paramètres de l'ECT afin d'adapter la stimulation aux caractéristiques individuelles du patient et aux effets thérapeutiques recherchés. Cette possibilité d'adaptation de la balance bénéfiques/risques rend son utilisation particulièrement intéressante sur une population fragile (43). En France, 30 à 40% des patients traités par ECT sont des personnes âgées (44).

Cinq études cliniques traitant spécifiquement de l'efficacité et de la tolérance de l'ECT dans la prise en charge de SPCD chez des personnes souffrant de démence ont été identifiées. Elles incluent trois études rétrospectives (45–47) et deux études prospectives (48,49). Elles traitent au total de 130 patients dont 97 femmes et 33 hommes, issus généralement de services de gérontopsychiatrie, tous porteurs d'un diagnostic de démence. Les types de démences sont variables, la plus représentée étant la maladie d'Alzheimer (n=58). Tous les stades de sévérité sont décrits, bien que leur proportion n'est généralement pas spécifiée (46–49). Les patients bénéficient généralement de plusieurs traitements associés, incluant des antipsychotiques, antidépresseurs, benzodiazépines, thymorégulateurs et inhibiteurs de la cholinestérase. Seule une étude précise les approches non-pharmacologiques mises en place : activités sensorielles et de distraction, activité physique et thérapie récréative (49). La prise en compte des antécédents

psychiatriques n'est pas fréquente. Uniquement deux études excluent des patients ayant déjà présenté un trouble dépressif majeur traité par ECT au cours de leur vie ou un syndrome délirant ou un abus de substance dans les 12 mois précédents (45,48). Il n'y a pas de différence socio-démographique majeure objectivée entre les populations étudiées. L'ensemble des éléments détaillés sont présentés dans le tableau 1 ci-après.

Le sismothère le plus répandu est le MECTA spECTrum 5000Q[®]. Une seule étude utilisait soit le MECTA spECTrum 5000Q[®] soit le Thymatron[®] System IV, les critères de choix du sismothère n'étaient pas indiqués (50). Toutes les études ont utilisé une titration afin de repérer le seuil épileptogène de chaque individu. Les traitements anesthésiques utilisés sont quasi-exclusivement le méthohexital pour l'induction et la succinylcholine pour la relaxation musculaire.

Deux études s'intéressent à l'efficacité de protocoles utilisant un placement des électrodes majoritairement en bitemporal (BT).

L'étude rétrospective d'Ujkaj et collaborateurs s'intéressait à 16 patients porteurs de démence à des stades plutôt sévères (45). Les auteurs ont mesuré l'intensité et la fréquence globale des SPCD par leur occurrence de survenue, par la quantité de psychotropes utilisés et par le biais d'échelles incluant la Clinical Global Impression (CGI), la Global Assessment of Functioning Scale (GAF). Les symptômes d'agitation et d'agressivité ont été évalués plus spécifiquement par la Pittsburgh Agitation Scale (PAS). Les résultats révèlent une amélioration significative permise en moyenne par $9,3 \pm 3,4$ séances d'ECT de la CGI ($p < 0,001$), de la PAS ($p < 0,001$) et de l'occurrence des symptômes d'irritabilité ($p = 0,004$), dépressifs ($p = 0,016$), anxieux ($p = 0,031$) et des symptômes délirants ($p = 0,031$). Par ailleurs, il n'y a pas d'amélioration

constatée sur la GAF, sur la quantité de psychotropes utilisés et sur l'occurrence des phénomènes hallucinatoires.

L'étude prospective et comparative d'observation de Burton et collaborateurs qui incluait 9 patients dont 3 témoins, s'est intéressée à l'efficacité de l'ECT en BT sur l'agitation évaluée par la Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) et sur le retentissement global des SPCD mesuré par la CGI et le Neuropsychiatric Inventory (NPI) (49). Elle objective après une moyenne de $5 \pm 3,1$ séances d'ECT une amélioration de ces trois échelles de façon non statistiquement significative.

Deux études traitent de l'application sur les SPCD de protocoles utilisant majoritairement un placement des électrodes en unilatéral droit (RUL).

L'étude prospective ouverte d'Acharya et collaborateurs a étudié l'efficacité éventuelle de l'ECT sur le retentissement global mesuré par la CGI, sur l'agitation et l'agressivité évaluées par la CMAI et sur les symptômes dépressifs évalués par la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) (50). Les auteurs ont utilisé également la NPI et ses sous-catégories pour mesurer l'intensité des troubles du comportement, de l'agitation et des symptômes thymiques et psychotiques. L'ECT aurait permis après 9,4 séances en moyenne une amélioration significative de la CGI, de la CMAI ($p=0,006$), du score total de la NPI ($p=0,001$) et de ses sous-domaines des troubles du comportement ($p<0,001$) et de l'agitation ($p<0,001$). La CSDD et les autres sous-domaines de la NPI n'ont pas montré de changements statistiquement significatifs. Les quantités de traitements antipsychotiques utilisés en « si besoin » ont pu être réduits de façon significative après traitement ($p=0,018$).

Hermida et collaborateurs se sont intéressés à l'efficacité de l'ECT avec stimulation en RUL à impulsion ultra-brève (RUL-UB) à travers une étude rétrospective qui incluait 60 patients (47). Les auteurs mesuraient l'intensité de l'agitation par la PAS ainsi que le retentissement global des SPCD par la GAF et l'utilisation de psychotropes. Les résultats révèlent une amélioration significative de la PAS dès la 3^e séance ($p < 0,001$), une amélioration significative de la GAF ($p < 0,001$) après 6 séances en moyenne et une diminution significative de l'utilisation des psychotropes ($p < 0,001$).

Enfin, l'étude rétrospective d'Isserles et collaborateurs incluait 25 patients afin d'étudier l'efficacité de l'ECT en aigue et en entretien en utilisant une stimulation en RUL-UB (46). Les auteurs ont mesuré exclusivement le retentissement global des SPCD par la CGI. Leurs données ont montré que dans 72% des traitements aigus et dans 87% des traitements d'entretien, l'ECT permet une amélioration significative de la CGI.

Les effets indésirables les plus fréquemment recensés sont réversibles et de faible gravité. Il s'agit principalement d'agitation post-ictale (47,49), de confusion et de troubles cognitifs (46). Leur résolution a été soit spontanée, soit obtenue rapidement à l'aide d'un traitement adapté. Toutefois, il arrive que des effets plus invalidants soient décrits comme la survenue de symptômes délirants (47,50), une ataxie, des troubles de la marche, ou des chutes pouvant se compliquer de fractures (46,50). Des complications cardiovasculaires telles qu'une tachycardie, une hypertension ou une hypotension et une fibrillation atriale ont également été rapportées (47,50).

2.4.2 Stimulation magnétique transcrânienne répétée

La rTMS est une technique médicale non invasive qui permet à l'aide d'une impulsion magnétique induite par une bobine de cuivre de moduler des régions focales et superficielles du cerveau. Elle est indiquée dans de multiples pathologies psychiatriques, incluant les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, certains troubles addictologiques, les hallucinations auditives résiduelles et les symptômes négatifs dans la schizophrénie (51). L'hypothèse actuellement dominante tend vers le fait qu'une stimulation à haute fréquence (>5 Hz) potentialiserait l'activité neuronale, tandis qu'une stimulation à basse fréquence (≤ 1 Hz) l'inhiberait (52). Ainsi, la rTMS influencerait sur les voies de neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique. En se basant sur ces propriétés, divers protocoles ont émergé, consistant à faire varier la fréquence et la durée de stimulation, le type de bobine utilisée, la région cérébrale à stimuler et le nombre de séances. Les données de tolérance sont très rassurantes quant à son utilisation chez une population âgée (53).

Sept études cliniques traitant de l'application de la rTMS sur la prise en charge de SPCD chez des patients porteurs de démences ont été identifiées. Il s'agit exclusivement d'essais contrôlés randomisés en double aveugle, dont une étude croisée (54). Elles incluent un total de 112 patients recevant un traitement réel et de 82 patients recevant uniquement un traitement placebo. La population recevant un traitement réel comporte 58 femmes pour 49 hommes. Le groupe recevant un placebo comporte 47 femmes pour 41 hommes. La totalité des patients sont porteurs d'un diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer, généralement basé sur les critères de la National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (55). Les autres types de démences ne sont pas représentés. Les stades de sévérité sont majoritairement légers à modérés. La présence de traitements associés est fréquente et n'est pas souvent spécifiée par les auteurs.

Ceux-ci incluent généralement des antipsychotiques, antidépresseurs, benzodiazépines, thymorégulateurs et inhibiteurs de la cholinestérase. Les mesures non pharmacologiques mises en place ne sont pas décrites par les auteurs. Il n'y a pas de différences socio-démographiques majeures objectivées entre les populations étudiées. L'ensemble des éléments détaillés de ces études est présenté dans le tableau 2 ci-après.

Quatre études s'intéressent à l'efficacité de l'utilisation de stimulations à haute fréquence (HF) ciblant exclusivement la région du cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC) gauche dans la prise en charge de SPCD chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

L'étude de Wu et collaborateurs a comparé, à tout stade de sévérité, l'efficacité d'une monothérapie par Risperidone à faible dose (1 milligramme par jour) au même traitement médicamenteux associé à une prise en charge en rTMS HF (56). L'intensité des SPCD a été mesurée par l'échelle Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD). Le traitement combiné semble montrer une plus forte efficacité que le traitement antipsychotique seul ($p < 0,001$) sur les troubles du comportement, sur les troubles du rythme nyctéméral, sur l'agressivité, sur les symptômes thymiques ainsi que sur l'anxiété. Cependant, l'efficacité du traitement combiné et celle du traitement antipsychotique seul sont statistiquement comparables sur les symptômes délirants. De plus, aucun des deux protocoles n'apporte d'amélioration significative sur les symptômes hallucinatoires.

Deux études de Padala et collaborateurs ont étudié l'utilisation de ces mêmes paramètres rTMS sur l'apathie et l'impression clinique globale (CGI) chez des patients porteurs de démence légère (54,57). Les symptômes d'apathie ont été évalués à l'aide de l'échelle Apathy Evaluation Scale (AES). Dans la première étude, les résultats révèlent une efficacité significative sur les

scores d'AES ($p = 0,045$) et de la CGI-Improvement (CGI-I) ($p = 0,005$) et non significative sur la CGI-Severity (CGI-S) ($p = 0,146$) après 10 séances (54). Les résultats de la seconde étude viennent renforcer la présomption statistique et objective d'une amélioration significative sur l'apathie ($p = 0,002$) et sur les deux scores d'impression clinique globale CGI-S ($p = 0,005$) et CGI-I ($p < 0,001$) après 20 séances. Les auteurs ont également pu mettre en évidence une persistance de cet effet trois mois après la cure (57).

L'étude de Ahmed et collaborateurs, a comparé quant à elle, l'efficacité d'une stimulation à haute fréquence (20 Hz) par rapport à des stimulations à basse fréquence (1Hz) ciblant bilatéralement le cortex préfrontal dorso-latéral sur les symptômes dépressifs de patients porteurs de la maladie d'Alzheimer à tout stade de sévérité (58). Seule l'utilisation de stimulation à haute fréquence a montré une amélioration significative des symptômes dépressifs évalués par la Geriatric Depression Scale (GDS) ($p = 0,0001$). Cette amélioration semble s'être maintenue à trois mois. En prenant en compte le stade de sévérité, cet effet a été retrouvé uniquement dans les démences d'intensité légère et modérée, et non dans les stades sévères ($p = 0,09$).

A ce jour, les protocoles ciblant plusieurs aires cérébrales semblent avoir fait l'objet de moins d'études. De plus, les données d'efficacité semblent plus discordantes. Ces protocoles sont utilisés de façon synergique avec un entraînement cognitif régulier, ainsi nommé protocole rTMS-CT.

L'étude de Zhang et collaborateurs s'est intéressée à étudier l'efficacité de stimulations à haute fréquence ciblant le DLPFC gauche et le lobe temporal latéral gauche (59). Les résultats suggèrent une amélioration significative des scores NPI particulièrement marquée sur les

symptômes d'agressivité, d'agitation et d'apathie. Cette amélioration clinique semble se manifester de façon plus prononcée quatre semaines après la fin de la cure. Les auteurs n'ont pas montré d'amélioration sur les sous-groupes de symptômes hallucinatoires et délirants.

Deux autres études portent sur des protocoles rTMS-CT ciblant successivement les aires de Broca, de Wernicke, le cortex préfrontal dorso-latéral droit et gauche ainsi que le cortex pariétal somatosensoriel (pSAC) gauche et droit (60,61). Rabey et collaborateurs ont comparé l'efficacité de l'utilisation de stimulations à haute fréquence (10 Hz) (60), et ont objectivé après traitement une amélioration significative ($p < 0,05$) de la CGI et une amélioration non statistiquement significative du NPI total. L'étude de Lee et collaborateurs, quant à elle, révèle une amélioration significative de la CGI ($p=0,009$) après traitement mais qui ne semble pas s'être maintenue à six semaines ($p=0,196$) (61). Par ailleurs, les auteurs ont montré une amélioration significative des scores de la GDS uniquement dans le groupe placebo ($p=0,02$).

Dans l'ensemble des études identifiées, il n'y a eu aucun effet indésirable grave documenté. La totalité des effets secondaires recensés se sont avérés légers et transitoires, immédiatement résolutifs à l'arrêt de la stimulation. Les plus courants sont un inconfort, des céphalées ou des douleurs. À noter que dans l'étude de Padala et collaborateurs, une personne s'est retirée de l'étude du fait de douleurs trop intenses alors qu'il recevait un traitement placebo (57).

2.5 Discussion

2.5.1 Electroconvulsivothérapie

Les résultats issus des cinq études cliniques suggèrent un effet thérapeutique de l'ECT sur le retentissement global des SPCD et plus spécifiquement sur les symptômes d'agitation et d'agressivité. Les données concernant les autres symptômes appartenant aux SPCD sont plus rares car ils semblent moins étudiés. Elles semblent plus discordantes, rendant difficiles leur interprétation, particulièrement pour les symptômes thymiques et les symptômes psychotiques où les améliorations objectivées ne sont pas toujours statistiquement significatives (50). L'efficacité sur l'anxiété n'a été évaluée qu'une seule fois, mais les résultats semblent encourageants (45).

Concernant la tolérance de l'ECT appliquée aux SPCD, la majorité des effets indésirables recensés sur le court terme sont transitoires et paraissent acceptables. Cela conforte les données de la littérature préexistantes concernant la tolérance satisfaisante de l'ECT sur une population de personnes âgées, souvent porteuses de multiples comorbidités (62).

Les données recueillies ne concernent quasi-exclusivement que l'ECT utilisée en tant que traitement en aigu. En effet, il n'existe à ce jour que très peu de données concernant l'utilisation de l'ECT d'entretien dans le cadre des SPCD. Isserles et collaborateurs montrent qu'un traitement d'entretien à raison d'une séance toutes les deux semaines en moyenne permettrait de maintenir une amélioration du fonctionnement global pendant plus d'un an avec des données rassurantes quant à leur tolérance (46). Dans d'autres indications, la littérature semble rassurante quant au maintien de l'efficacité permise par l'ECT et de son profil de tolérance sur le long terme, y compris cognitif (63–65).

Parmi les limites, il existe de nombreux biais méthodologiques. La population étudiée est hétérogène, incluant plusieurs types de démences pouvant impliquer des mécanismes étiopathogéniques différents. Malgré leur fréquence, les prises en charge médicamenteuses, environnementales et comportementales associées ne sont souvent pas prises en compte ou détaillées par les auteurs. Comme elles peuvent être elles-mêmes à l'origine d'un effet thérapeutique sur les SPCD (15), leur présence constitue un biais de confusion majeur. De plus, il est impossible d'évaluer l'efficacité de l'ECT utilisée seule dans les SPCD car elle est toujours associée à diverses thérapeutiques.

Des difficultés éthiques rendent aujourd'hui la réalisation d'essais cliniques de l'ECT en double aveugle controversée. Cela restreint la recherche aux études observationnelles, limitant ainsi leur niveau de preuve (46). Cependant, des données récentes sur l'ECT émergent et pourraient contribuer à la réalisation d'études cliniques ayant un meilleur niveau de preuve dans le cadre des SPCD (66,67). McManus et collaborateurs proposent ainsi une méthodologie plus éthique pour réaliser une étude contrôlée et randomisée en simple aveugle. A ce jour, ce protocole n'est cependant valable que pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère (68). Ces nouvelles réflexions méthodologiques sont encourageantes pour les études futures.

La plupart des échelles d'évaluation utilisées dans les études n'évaluent que le retentissement global des SPCD, comme c'est le cas pour la CGI ou la GAF (45–47,49,50). Elles ne permettent pas de préciser si l'effet thérapeutique se manifeste plus spécifiquement sur une ou plusieurs catégories de symptômes. De plus, même lorsque ces études utilisent des échelles multidimensionnelles, les résultats obtenus dans les sous-groupes de symptômes ne sont pas toujours spécifiés (49). Ainsi, la majorité des publications traitant de l'ECT appliquée aux

SPCD ne s'intéresse quasi-exclusivement qu'au retentissement global, à l'agitation et à l'agressivité (46,47,49). Les autres types de SPCD ne sont que très peu pris en compte.

Les paramètres de l'ECT sont encore à définir précisément pour son application aux SPCD. Le choix du placement des électrodes dans les études identifiées était fait sur la base de l'évaluation clinique d'un médecin. Or, les critères décisionnels utilisés ne sont pas spécifiés. De plus, les critères cliniques qui ont pu motiver dans certaines études le passage d'une stimulation unilatérale à une stimulation bitemporale ne sont pas décrites. Les données récentes de la littérature vont dans le sens d'une efficacité et d'une tolérance plus importantes pour la RUL-UB par rapport à la RUL à impulsion brève (RUL-BP) (69–71). Il semblerait que le choix de la largeur d'impulsion ait un impact plus important que le placement des électrodes sur la mémoire rétrograde. Martin et collaborateurs mettent en avant un bénéfice sur la mémoire rétrograde et sur le temps de récupération de l'orientation spatio-temporelle avec un placement en RUL-BP frontopariétal par rapport au RUL-BP temporopariétal. Ce résultat est cependant à prendre avec précaution car l'échantillon étudié est de petite taille (71).

2.5.2 Stimulation magnétique transcrânienne répétée

Malgré la diversité des protocoles et des échelles d'évaluation utilisées, les résultats de l'ensemble des sept essais cliniques identifiés dans la littérature semblent suggérer un intérêt de l'utilisation de la rTMS dans les prises en charge des SPCD. Les résultats convergent vers une amélioration des scores de la CGI, prédictive de l'intensité globale des SPCD, sur l'agressivité/agitation et sur l'apathie. En revanche, les données semblent plus discordantes concernant les autres symptômes, dont l'efficacité est probablement plus dépendante des paramètres utilisés ou des caractéristiques de la démence.

A l'exception des résultats obtenus par Lee et collaborateurs (61), les améliorations cliniques apportées par la rTMS se maintiennent au moins deux mois après l'intervention, y compris après une cure d'une semaine comme dans l'étude de Ahmed et collaborateurs (58). Les deux études de Padala et collaborateurs suggèrent qu'il pourrait exister une relation dose-effet (54,57), l'efficacité étant plus marquée après une cure de 20 séances par rapport à une cure de 10 séances. Ainsi, il pourrait être pertinent de comparer l'efficacité de plusieurs durées de cures en variant le nombre total de séances, et d'évaluer leur maintien sur un plus long terme.

Comme pour l'ECT, il existe de nombreuses limites méthodologiques pour les études traitant de la rTMS. Seuls les essais cliniques de Wu et collaborateurs et d'Ahmed et collaborateurs prennent en compte la présence ou non de traitements antidépresseurs ou antipsychotiques (56,58). Ils peuvent constituer ainsi un biais de confusion. De plus, il serait intéressant de comparer l'effet de la rTMS seule par rapport à l'effet du traitement rTMS-antipsychotique afin d'évaluer l'intérêt ou non d'une synergie.

Contrairement à l'ECT, l'existence de bobines placebo proposées par les constructeurs permet d'envisager facilement le double aveugle pour la recherche clinique en rTMS sur une population de patients porteurs de démence. Cependant, les études disponibles dans cette population semblent davantage porter leur intérêt sur les effets éventuels de la rTMS sur le pronostic cognitif. En effet, seulement sept études à notre connaissance évaluent l'efficacité de la rTMS sur les SPCD, dont la majorité de façon non spécifique et en tant que critères secondaires.

Seules deux études utilisent des échelles dimensionnelles permettant de préciser l'efficacité de la rTMS spécifiquement sur chaque type de symptômes psychocomportementaux (59,60). C'est le cas avec la BEHAVE-AD ou le NPI. Mais les résultats obtenus dans les sous-groupes de symptômes ne sont pas toujours détaillés par les auteurs, limitant ces échelles à la mesure du retentissement global des SPCD (59).

La plupart des essais cliniques issus de notre recherche traite de protocoles utilisant des stimulations à haute fréquence et ciblant exclusivement la région du cortex préfrontal dorso-latéral gauche. Cela peut être expliqué par le fait que ces paramètres sont aujourd'hui reconnus par la littérature comme étant les plus efficaces sur les épisodes dépressifs sévères et sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (72-74). La supériorité du choix de cette cible thérapeutique tend à apparaître également dans les données décrites ici. Bien que tous les protocoles semblent apporter des bénéfices significatifs sur le score de la CGI, la stimulation à haute fréquence du DLPFC gauche s'avère être la plus efficace sur les symptômes thymiques et sur l'apathie (54,56,57). Ces deux catégories de symptômes sont liées à un état hypodopaminergique particulièrement localisé dans le DLPFC (75,76). Les propriétés actives sur la neurotransmission dopaminergique de l'utilisation de la rTMS à haute fréquence pourraient expliquer son efficacité supérieure par rapport aux protocoles ciblant moins spécifiquement le DLPFC (76,77).

Sur la base des données disponibles, il est impossible de conclure de l'intérêt ou non des stimulations à basse fréquence sur les SPCD. Seule l'étude de Ahmed et collaborateurs, a évalué l'intérêt des stimulations inhibitrices et uniquement sur la symptomatologie dépressive, sans efficacité retrouvée (58). L'utilisation de hautes fréquences semble donc être le choix pertinent dans cette indication. Toutefois, aucun des protocoles utilisant des stimulations activatrices ne semble apporter une amélioration sur la symptomatologie hallucinatoire par rapport aux stratégies pharmacologiques usuelles. Les données actuelles de la littérature suggèrent que seules les stimulations à basse fréquence ont une efficacité sur les hallucinations auditives (78). Il serait donc pertinent d'évaluer si cette efficacité se retrouve dans le cas des SPCD. Ainsi, à terme, nous pourrions imaginer privilégier l'utilisation d'un paramètre ou d'un autre en fonction du sous-groupe de symptômes prédominants.

La majorité des études traitent de démences de stade léger à modéré, même si leur proportion n'est pas toujours spécifiée par les auteurs. Certaines données, comme l'étude de Ahmed et collaborateurs (58), offrent une orientation préliminaire sur le fait que la rTMS pourrait avoir une efficacité sur les symptômes dépressifs inversement proportionnelle à la sévérité de la démence, que ce soit sur les fonctions cognitives ou sur les SPCD. Cela pourrait être expliqué par le fait que l'atrophie corticale est plus marquée dans les démences plus sévères (79). La distance entre la bobine et le scalp est alors majorée, diminuant ainsi l'intensité du champ électromagnétique au niveau de la cible et donc l'efficacité (80). Ainsi, la rTMS se placerait plutôt en tant que stratégie thérapeutique utilisée précocement, présentant un intérêt dès les premiers stades de démence. Cela est conforté par le caractère exclusivement transitoire et léger des effets indésirables recensés, prédictif de l'excellente tolérance de cette technique sur la population ciblée.

2.5.3 Conclusion et perspectives

Les données de la littérature tendent à placer l'ECT et la rTMS à haute fréquence comme deux traitements prometteurs des SPCD chez des patients porteurs de maladies neurodégénératives. En effet, les deux techniques semblent offrir des résultats encourageants sur le retentissement global des SPCD et plus spécifiquement sur l'agitation et l'agressivité. La rTMS pourrait également agir sur l'apathie et sur les symptômes dépressifs dans les stades démentiels légers à modérés. Toutefois, il faut prendre en compte que les SPCD demeurent un groupe de symptômes très hétérogènes et que chaque symptôme pourrait être lié à un mécanisme physiopathologique propre. Cette hypothèse rendrait illusoire l'idée de considérer l'ensemble des SPCD comme une cible thérapeutique unique. Il serait ainsi pertinent de prioriser leur mesure de façon exclusivement dimensionnelle, en consacrant des études centrées individuellement sur chaque symptôme. Ainsi, des protocoles d'ECT ou de rTMS pourraient être utilisés préférentiellement en fonction de la clinique du patient.

Les deux techniques font l'objet d'un bon profil de tolérance. La majorité des effets secondaires recensés sont légers et transitoires. Les effets à long terme de l'ECT sur le pronostic cognitif restent aujourd'hui controversés bien que les données de la littérature demeurent globalement rassurantes (62). Mais les effets pro-cognitifs de la rTMS, notamment dans les maladies neurodégénératives, semblent aujourd'hui plus consensuels (81). De ce fait, à ce stade, l'utilisation de la rTMS pourrait être proposée dans les prises en charge de façon plus précoce que l'ECT qui serait alors réservée aux situations plus réfractaires.

Même si une forte présomption statistique et physiopathologique semble se dégager quant à l'efficacité de ces techniques, ces résultats doivent être interprétés avec précautions. En effet, il subsiste de nombreuses limites méthodologiques. Les études sont peu nombreuses et les tailles d'échantillons sont faibles. La présence ou l'absence de traitement associé, pharmacologique ou non, peut être à l'origine de facteurs confondants importants. Elle n'est pas toujours prise en compte voire même spécifiée. L'utilisation de critères d'exclusion incluant les antécédents ou comorbidités psychiatriques est trop peu fréquente alors qu'il n'existe à ce jour aucun moyen de différencier avec certitude un SPCD d'un trouble psychiatrique constitué chez un patient porteur de démence (45,50,59). Cela appelle à la prudence quant à l'inclusion des patients pour éviter tout biais de confusion ou d'attrition.

En conclusion, l'ECT et la rTMS pourraient devenir des stratégies thérapeutiques complémentaires et/ou alternatives crédibles dans la prise en charge des patients souffrant de pathologies neurodégénératives compliquées de SPCD. Après échec des techniques comportementales de première intention, la rTMS pourrait s'envisager parmi les stratégies thérapeutiques de deuxième intention, en complément du traitement antipsychotique, du fait de son innocuité et de ses effets pro-cognitifs, par rapport aux traitements médicamenteux usuels. L'ECT, quant à elle, pourrait être réservée aux situations d'agressivité/agitation plus réfractaires, plus sévères, et résistantes à la pharmacothérapie. Mais les données actuelles restent préliminaires et encore insuffisantes pour pouvoir aboutir à une conclusion. Ces résultats appellent donc à la réalisation d'études complémentaires futures dans le but de confirmer et étayer les données rapportées dans cette revue.

2.6 Annexes

Tableau 1 : Caractéristiques des études évaluant l'efficacité de l'ECT

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres ECT	Efficacité	Effets indésirables
<p>Ujkaj et collaborateurs (45)</p> <p>2012</p> <p>Étude rétrospective de 2004 à 2007</p>	<p>N = 16 15 femmes, 1 homme Age : 66 ans +/- 8,3</p> <p>Maladie d'Alzheimer : 8 Démence vasculaire : 2 Démence frontotemporale : 3 Autres : 3</p> <p>Démence sévère (31,2%), modérée à sévère (25%), modérée (25%) et légère (18,8%).</p>	<p>CGI PAS GAF Utilisation des psychotropes Occurrence des symptômes : - d'irritabilité - dépressifs - d'anxiété - délirants - hallucinatoires avant traitement après traitement</p>	<p>BT : 12 RUL à BT : 3 RUL : 1</p> <p>9,3 séances +/- 3,4</p>	<p>CGI : amélioration significative (<0.001) PAS : amélioration significative (p <0.001) GAF : amélioration non significative (p = 0.32) Utilisation des psychotropes : réduction non significative (p = 0.222)</p> <p>Occurrence des symptômes : - d'irritabilité : diminution significative (p=0,004) - dépressifs : diminution significative (p = 0,016) - d'anxiété : diminution significative (p = 0,031) - délirants : diminution significative (p = 0,031) - hallucinatoires : diminution non significative (p =0,125)</p>	<p>Confusion post-critique : 10 dont 2 sévères</p> <p>Trouble de la marche : 1</p>
<p>Acharya et collaborateurs (48)</p> <p>2015</p> <p>Étude prospective ouverte</p>	<p>N = 23 14 femmes, 9 hommes Age : 73,8 ans +/- 9,2</p> <p>Maladie d'Alzheimer : 13 Démence vasculaire : 4 Démence frontotemporale : 1 Mixtes : 2 Autres : 3</p> <p>Sévérité non spécifiée</p>	<p>CGI CMAI NPI CSDD Utilisation des psychotropes</p> <p>avant traitement à la 3^e, 6^e, 12^e ECT, 72 heures avant la sortie d'hospitalisation</p>	<p>RUL : 17 RUL à BT : 2 BT : 4</p> <p>3 séances / semaine</p> <p>9,4 séances (5-14)</p>	<p>CGI : amélioration significative CMAI : amélioration significative (p=0.006) NPI : - score total : amélioration significative (p<0.001) - trouble du comportement : amélioration significative (p<0,001) - agitation : amélioration significative (p<0.001) - symptômes thymiques : pas de changement significatif - symptômes psychotiques : pas de changement significatif CSDD : amélioration non significative (p=0,07) Utilisation des antipsychotiques : - en « si besoin » : diminution significative (p=0,018) - en traitement de fond : absence de changement significatif (p=0,764)</p>	<p>Symptômes délirants : 3</p> <p>HTA : 1</p> <p>FA : 1</p> <p>Chute : 1</p> <p>Éruption cutanée : 1</p>

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres ECT	Efficacité	Effets indésirables
Burton et collaborateurs (49) 2017 Étude prospective et comparative d'observation	N = 9 3 femmes, 6 hommes Âge : 82,7 ans Maladie d'Alzheimer : 4 Démence vasculaire : 1 Démence post-AVC : 1 Non spécifiées : 3 Sévérité non spécifiée <u>Groupe traitement :</u> n = 6 2 femmes, 4 hommes <u>Groupe contrôle :</u> n = 3 1 femme, 2 hommes	CGI CMAI NPI avant traitement à la 3 ^e ECT à la 6 ^e ECT 72 heures après la sortie d'hospitalisation	BT 5 séances +/- 3,1	CGI : amélioration non significative CMAI : amélioration non significative NPI : amélioration non significative	Agitation post-ictale : 1 Nausées : 1
Isserles et collaborateurs (46) 2017 Étude rétrospective de 2010 à 2016	N = 25 21 femmes, 4 hommes Age : 79 ans +/- 6 Maladie d'Alzheimer : 11 Démence à corps de Lewy : 4 Démence frontotemporale : 3 Démence vasculaire : 5 Autres : 9 (3 co-diagnostics) Sévérité non spécifiée	CGI avant traitement après traitement aigu après traitement d'entretien	BT RUL-UB 2 à 3 séances / semaine <u>Traitement aigu :</u> 12 séances +/- 5 <u>Traitement d'entretien :</u> 25 séances +/- 23	CGI : - amélioration significative après 72% des traitements aigus - amélioration significative après 87% des traitements d'entretien	Troubles cognitifs : - après traitement aigu : 7% - après traitement d'entretien : 13% Chute avec fracture du col du fémur : 1

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres ECT	Efficacité	Effets indésirables
Hermida et collaborateurs (47) 2019 Étude rétrospective de 2012 à 2014	N = 60 45 femmes, 15 hommes Âge : 77,5 ans +/- 8 Maladie d'Alzheimer : 22 Démence mixte : 6 Démence frontotemporale : 2 Démence vasculaire : 2 Non spécifiée : 28 Sévérité non spécifiée	PAS GAF Utilisation de psychotropes avant traitement après traitement	RUL-UB : 52 RUL-UB à BT : 8 6 séances +/- 1,5	PAS : amélioration significative après la 3^e séance (p <0.001) et la 6^e séance (p <0.0001) GAF : amélioration significative (p <0.0001) Utilisation de psychotropes : diminution significative (p < 0,001)	Agitation post-ictale : 6 Symptômes délirants : 1 1 patient a rencontré une hypotension suivie d'une tachycardie et possible pneumonie ayant nécessité un transfert aux urgences

ADCS-ADL = Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, BT = bitemporal, CGI = Clinical Global Impression, CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia, DSM-IV-TR = Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux - Quatrième édition - Texte Révisé, ECT = électroconvulsivothérapie, GAF = Global Assessment of Functioning scale, ISRS = inhibiteur de la recapture de la sérotonine, MMSE = Mini-Mental State Examination, ms = millisecondes, N = nombre total de patients, n = nombre de patients dans le groupe, NPI = Neuropsychiatric Inventory, PAS = Pittsburgh agitation scale, RUL = unilatéral droit, SPCD = symptômes psycho-comportementaux de la démence, UB = ultra brève.

Tableau 2 : Caractéristiques des études évaluant l'efficacité de la rTMS

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres rTMS	Efficacité	Effets indésirables
<p>Wu et collaborateurs (56)</p> <p>2015</p> <p>Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle</p>	<p>N = 52 Age (F/H) = 71,9/71,4 ans</p> <p>Maladie d'Alzheimer exclusivement</p> <p>Démences modérées prédominantes (MMSE = 15,3/15,2)</p> <p><u>Groupe traitement :</u> n = 26 16 femmes, 10 hommes</p> <p><u>Groupe contrôle :</u> n = 26 15 femmes, 11 hommes</p>	<p>BEHAVE-AD</p> <p>avant traitement après traitement</p>	<p>L DLPFC</p> <p>20 Hz 80 % RMT</p> <p>1200 impulsions par session</p> <p>20 séances sur 4 semaines</p>	<p>BEHAVE-AD :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score total : amélioration significative (p<0,001) - inversion du rythme nyctéméral : amélioration significative (p<0,001) - symptômes thymiques : amélioration significative (p<0,001) - agressivité : amélioration significative (p<0,001) - anxiété : amélioration significative (p<0,001) - perturbations de l'activité : amélioration significative (p<0,001) - symptômes psychotiques : pas de changement significatif - symptômes hallucinatoires : pas de changement significatif 	<p>Réactions extrapyramidales légères : 6 dont 2 témoins</p> <p>Céphalées transitoires : 9 dont 5 témoins</p>
<p>Ahmed et collaborateurs (58)</p> <p>2011</p> <p>Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle</p>	<p>N = 45 Age : 68,4 ans (60-82)</p> <p>Maladie d'Alzheimer exclusivement</p> <p><u>Groupe 20Hz :</u> n = 15</p> <p><u>Groupe 1Hz :</u> n = 15</p> <p><u>Groupe contrôle :</u> n = 15</p>	<p>GDS</p> <p>avant traitement après traitement à 1 mois à 3 mois</p>	<p>L/R DLPFC</p> <p><u>Groupe « 20 Hz » :</u> 20 Hz, 90 % RMT</p> <p><u>Groupe « 1 Hz » :</u> 1 Hz, 100 % RMT</p> <p>2000 impulsions par session</p> <p>5 séances sur 5 jours</p>	<p>GDS :</p> <p><u>Groupe 20Hz :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - amélioration significative et persistante à 3 mois pour les démences légères à modérée (p = 0,0001) - pas de changement significatif pour les démences sévères (p = 0,09) <p><u>Groupe 1Hz :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de changement significatif quel que soit le stade de sévérité 	<p>Aucun effet secondaire rapporté dans l'étude.</p>

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres rTMS	Efficacité	Effets indésirables
Rabey et collaborateurs 2012 (60) Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	N = 16 Age (F/H) : 75,4/72,6 ans Maladie d'Alzheimer exclusivement Sévérité légère à modérée exclusivement (MMSE : 18 - 24) <u>Groupe traitement :</u> n = 7 <u>Groupe contrôle :</u> n = 9	CGI à 6 semaines à 4 mois et demi - NPI à 6 semaines à 12 semaines	Broca, Wernicke, L/R DLPFC, L/R pSAC 10 Hz 90 à 110 % RMT 30 séances sur 6 semaines puis 24 séances sur 3 mois	CGI : amélioration significative sur la CGI (p < 0,05) NPI total : amélioration non significative	Aucun effet secondaire rapporté dans l'étude.
Lee et collaborateurs (61) 2016 Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	N = 26 Age (F/H) : 71,6 ans (72,1/70,3) Maladie d'Alzheimer exclusivement Tous stades de sévérité (MMSE : 8- 26) <u>Groupe traitement :</u> n = 18 <u>Groupe contrôle :</u> n = 8	GDS CGI avant traitement après traitement à 6 semaines	Broca, Wernicke, L/R DLPFC, L/R pSAC 10 Hz, 90-110% RMT 1200 impulsions pour 6 zones cérébrales 30 séances sur 6 semaines	CGI : - amélioration significative immédiatement après traitement par rapport au groupe contrôle (p=0,009) - significativité de l'amélioration non maintenue 6 semaines après traitement (p=0,196). GDS : amélioration significative dans le groupe fictif (p=0,02)	Céphalées : 1 dont 1 témoin Asthénie : 1

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres rTMS	Efficacité	Effets indésirables
Padala et collaborateurs (54) 2018 Essai clinique croisé, contrôlé randomisé en double aveugle	N=9 Âge (F/H) : 65,6 ans Maladie d'Alzheimer exclusivement Sévérité légère (MMSE > 23) <u>Groupe rTMS-sham</u> : n = 4 <u>Groupe sham-rTMS</u> : n = 5	AES CGI avant traitement à la fin de la première cure au début de la deuxième cure à la fin de la deuxième cure à 4 semaines	L DLPFC 10Hz, 120% RMT, 3000 impulsions par sessions 10 séances sur 2 semaines	AES : amélioration significative (p=0,045) CGI : - CGI-I : amélioration significative (p = 0,005) - CGI-S : amélioration non significative (p=0,146)	Inconfort au site de traitement : 6 Sensation de choc - au site de traitement : 1 - à l'œil : 1 Contractions musculaires : 1 Insomnie : 1 Étourdissements : 1
Zhang et collaborateurs (59) 2019 Essai clinique croisé, contrôlé randomisé en double aveugle	N = 28 Âge (F/H) : 69/68,54 ans Maladie d'Alzheimer exclusivement Sévérité légère à modérée (MMSE : 19,83/20,53) <u>Groupe traitement</u> : n = 15 <u>Groupe contrôle</u> : n = 13	NPI avant traitement après traitement à 4 semaines	L DLPFC, LTL 10 Hz, 100% RMT, 1000 impulsions sur deux sites cérébraux 20 séances sur 4 semaines	NPI : - score total à 4 semaines : amélioration significative (p = 0,017) - score total à 8 semaines : amélioration significative (p = 0,001) - agitation et agressivité : amélioration significative (p=0,030) - apathie : amélioration significative (p=0,001) - symptômes dépressifs : absence de changement significatifs	Légère nervosité : 7 Inconfort au site de traitement Contractions musculaires

Référence Année Type d'étude	Population Nombre, sexe, âge, diagnostics	Critères d'évaluation	Paramètres rTMS	Efficacité	Effets indésirables
Padala et collaborateurs (57) 2020 Essai clinique croisé, contrôlé randomisé en double aveugle	N=19 Age : 77,3 ans Maladie d'Alzheimer exclusivement Sévérité légère à modérée (MMSE > 18) <u>Groupe traitement</u> : n = 9 <u>Groupe contrôle</u> n = 10	AES CGI-S CGI-I avant traitement après traitement à 4 semaines à 8 semaines	L DLPFC 10 Hz, 120% RMT 3000 impulsions par sessions 20 séances sur 4 semaines	AES : amélioration significative ($p = 0,002$) CGI : - CGI-I : amélioration significative ($p < 0,001$) - CGI-S : amélioration significative ($p = 0,005$)	Inconfort au site de traitement : 5 dont 2 témoins Douleurs : 5 dont 2 témoins Céphalées : 9 dont 2 témoins Sensation de choc à l'œil : 4 dont 1 témoin Trouble de l'accommodation : 1 Douleur dentaire : 1 Confusion : 1 1 retrait de l'étude pour cause de douleur

AES = Apathy Evaluation Scale, BEHAVE-AD = Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression, CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement, CGI-S = Clinical Global Impression-Severity, DA = maladie d'Alzheimer, GDS = Geriatric Depression Scale, Hz = Hertz, L DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral gauche, L/R pSAC = cortex pariétal somatosensoriel droit et gauche, LTL = lobe temporal latéral gauche, MMSE = Mini-Mental State Examination, N = nombre total de patients, n = nombre de patients dans le groupe, NPI = Neuropsychiatric Inventory, R DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral droit, RMT = Resting Motor Threshold = seuil moteur, rTMS = stimulation magnétique transcrânienne répétée.

2.7 Références

1. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;73(3):1157-66.
2. Masson E. Manifestations psychiatriques des affections neurodégénératives : approche clinique et thérapeutique [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2454/manifestations-psychiatriques-des-affections-neuro>
3. Radue R, Walaszek A, Asthana S. Neuropsychiatric symptoms in dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:437-54.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xlv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed).
5. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 3:497-500.
6. Engelborghs S, Vloeberghs E, Le Bastard N, Van Buggenhout M, Mariën P, Somers N, et al. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochem Int*. mai 2008;52(6):1052-60.
7. Lanctôt KL, Herrmann N, Rothenburg L, Eryavec G. Behavioral correlates of GABAergic disruption in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. févr 2007;19(1):151-8.
8. Tang L, Wang Y, Chen Y, Chen L, Zheng S, Bao M, et al. The Association between 5HT2A T102C and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2017;2017:5320135.
9. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic System, Cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 21 juin 2019;704:36-44.
10. Parnetti L, Amici S, Lanari A, Gallai V. Pharmacological treatment of non-cognitive disturbances in dementia disorders. *Mech Ageing Dev*. nov 2001;122(16):2063-9.
11. Woodbridge R, Sullivan M, Harding E, Crutch S, Gilhooly K, Gilhooly M, et al. Use of the physical environment to support everyday activities for people with dementia: A systematic review. *Dement Lond Engl*. juill 2018;17(5):533-72.

12. Grand JH, Caspar S, MacDonald SW. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J Multidiscip Healthc.* 15 mai 2011;4:125-47.
13. Rabins PV, Schwartz S, Black BS, Corcoran C, Fauth E, Mielke M, et al. Predictors of progression to severe Alzheimer's disease in an incidence sample. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mars 2013;9(2):204-7.
14. Pahin, A H E; Sechter, D; Vandell, P. Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans la démence [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/287668/strategies-therapeutiques-des-troubles-psychocompo>
15. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: prise en charge des troubles du comportement perturbateurs [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs
16. AGS Choosing Wisely Workgroup. American Geriatrics Society identifies another five things that healthcare providers and patients should question. *J Am Geriatr Soc.* mai 2014;62(5):950-60.
17. Isabelle LP. Haute Autorité de santé - Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. 2018;
18. Benoit M, Brocker P, Clement JP, Cnockaert X, Hinault P, Nourashemi F, et al. [Behavioral and psychological symptoms in dementia: description and management]. *Rev Neurol (Paris).* mars 2005;161(3):357-66.
19. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc.* mai 2003;51(5):657-64.
20. Meng X, Su J, Li H, Ma D, Zhao Y, Li Y, et al. Effectiveness of caregiver non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: An updated meta-analysis. *Ageing Res Rev.* nov 2021;71:101448.
21. Sampaio A, Marques-Aleixo I, Seabra A, Mota J, Carvalho J. Physical exercise for individuals with dementia: potential benefits perceived by formal caregivers. *BMC Geriatr.* 6 janv 2021;21(1):6.
22. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* août 2006;114(2):75-90.

23. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis11No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit upon the author(s) or upon any organization with which the author(s) is/are associated. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 oct 2004;85(10):1694-704.
24. Kwon CY, Lee B. Acupuncture for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 13 juill 2021;10(14):3087.
25. Raglio A, Bellandi D, Manzoni L, Grossi E. Communication improvement reduces BPSD: a music therapy study based on artificial neural networks. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2021;42(5):2103-6.
26. Mascherona I, Ferretti M, Soldini E, Biggiogero M, Maggioli C, Fontana PE. Essential oil therapy for the short-term treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a monocentric randomized pilot study. *Aging Clin Exp Res.* août 2021;33(8):2251-9.
27. Chen H, Wang Y, Zhang M, Wang N, Li Y, Liu Y. Effects of animal-assisted therapy on patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 10 mai 2022;314:114619.
28. Emblad SYM, Mukaetova-Ladinska EB. Creative Art Therapy as a Non-Pharmacological Intervention for Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep.* 3 mai 2021;5(1):353-64.
29. Tadokoro K, Yamashita T, Kawano S, Sato J, Omote Y, Takemoto M, et al. Immediate Beneficial Effect of Makeup Therapy on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and Facial Appearance Analyzed by Artificial Intelligence Software. *J Alzheimers Dis JAD.* 2021;83(1):57-63.
30. Kim JH, Park S, Lim H. Developing a virtual reality for people with dementia in nursing homes based on their psychological needs: a feasibility study. *BMC Geriatr.* 7 mars 2021;21(1):167.
31. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 mars 2018;2018(3):CD001120.
32. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry.* juin 2008;69(6):889-98.

33. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. oct 2007;164(10):1568-76; quiz 1623.
34. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 1 déc 2005;353(22):2335-41.
35. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 19 oct 2005;294(15):1934-43.
36. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. mars 2006;14(3):191-210.
37. Lenzer J. FDA warns about using antipsychotic drugs for dementia. *BMJ*. 23 avr 2005;330(7497):922.
38. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. janv 2008;4(1):49-60.
39. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet R, Burgio LD, Kirshner MA, Shuster K, et al. An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia. Plasma levels and real-time observations. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 1997;5(1):70-8.
40. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. mai 2008;23(5):537-45.
41. Santos-Pérez MI, Fierro I, Salgueiro-Vázquez ME, Sáinz-Gil M, Martín-Arias LH. A cross-sectional study of psychotropic drug use in the elderly: Consuming patterns, risk factors and potentially inappropriate use. *Eur J Hosp Pharm*. mars 2021;28(2):88-93.
42. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *World J Psychiatry*. 4 janv 2019;9(1):1-6.
43. Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SarahH. ECT Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. *J ECT*. sept 2010;26(3):159-74.
44. Clément JP, Fabre I, Malauzat D, Glénisson L. Electroconvulsivothérapie et stimulation magnétique transcrânienne. *Psychiatr Pers Âgée*. 2010;p.475-483.

45. Ujkaj M, Davidoff DA, Seiner SJ, Ellison JM, Harper DG, Forester BP. Safety and efficacy of electroconvulsive therapy for the treatment of agitation and aggression in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. janv 2012;20(1):61-72.
46. Isserles M, Daskalakis ZJ, Kumar S, Rajji TK, Blumberger DM. Clinical Effectiveness and Tolerability of Electroconvulsive Therapy in Patients with Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;57(1):45-51.
47. Hermida AP, Tang YL, Glass O, Janjua AU, McDonald WM. Efficacy and Safety of ECT for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Retrospective Chart Review. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. févr 2020;28(2):157-63.
48. Acharya D, Harper DG, Achtyes ED, Seiner SJ, Mahdasian JA, Nykamp LJ, et al. Safety and utility of acute electroconvulsive therapy for agitation and aggression in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. mars 2015;30(3):265-73.
49. Burton MC, Koeller SL, Brekke FM, Afonya AT, Sutor B, Lapid MI. Use of Electroconvulsive Therapy in Dementia-Related Agitation: A Case Series. *J ECT*. déc 2017;33(4):286-9.
50. Acharya D, Harper DG, Achtyes ED, Seiner SJ, Mahdasian JA, Nykamp LJ, et al. Safety and utility of acute electroconvulsive therapy for agitation and aggression in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. mars 2015;30(3):265-73.
51. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 1 févr 2020;131(2):474-528.
52. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 27 mars 2019;364:11079.
53. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*. avr 2004;126(2):123-33.

54. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Jackson AN, Hunter CR, Parkes CM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res. mars* 2018;261:312-8.
55. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):263-9.
56. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry.* oct 2015;27(5):280-8.
57. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, Parkes CM, Hunter CR, Dennis RA, et al. Neuromodulation for Apathy in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study. *J Alzheimers Dis JAD.* 2020;77(4):1483-93.
58. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol.* janv 2012;259(1):83-92.
59. Zhang F, Qin Y, Xie L, Zheng C, Huang X, Zhang M. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2019;126(8):1081-94.
60. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigreht M. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm.* mai 2013;120(5):813-9.
61. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Neurol Seoul Korea.* janv 2016;12(1):57-64.
62. Landry M, Moreno A, Patry S, Potvin S, Lemasson M. Current Practices of Electroconvulsive Therapy in Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short and Long-Term Cognitive Effects. *J ECT.* 1 juin 2021;37(2):119-27.

63. Russell JC, Rasmussen KG, O'Connor MK, Copeman CA, Ryan DA, Rummans TA. Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *J ECT*. mars 2003;19(1):4-9.
64. Yoldi-Negrete M, Gill LN, Olivares S, Lauzière A, Désilets M, Tourjman SV. The effect of continuation and maintenance electroconvulsive therapy on cognition: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 nov 2022;316:148-60.
65. Fàzzari G, Marangoni C, Benzoni O. Maintenance ECT for the treatment and resolution of agitation in Alzheimer's dementia.
66. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 8 mars 2003;361(9360):799-808.
67. Bow A. Is Electroconvulsive Therapy any More Effective than Simulated Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression? *Psychiatr Danub*. nov 2018;30(Suppl 7):502-7.
68. McManus KR, Lapid MI, Forester BP, Mueller M, Hermida AP, Nykamp L, et al. Simulated Electroconvulsive Therapy: A Novel Approach to a Control Group in Clinical Trials. *J ECT*. 1 sept 2022;38(3):165-70.
69. Verwijk E, Spaans HP, Comijs HC, Kho KH, Sienaert P, Bouckaert F, et al. Relapse and long-term cognitive performance after brief pulse or ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy: A multicenter naturalistic follow up. *J Affect Disord*. 15 sept 2015;184:137-44.
70. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of Bilateral and Right Unilateral Electroconvulsive Therapy at Different Stimulus Intensities. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mai 2000;57(5):425-34.
71. Martin DM, Bakir AA, Lin F, Francis-Taylor R, Alduraywish A, Bai S, et al. Effects of modifying the electrode placement and pulse width on cognitive side effects with unilateral ECT: A pilot randomised controlled study with computational modelling. *Brain Stimulat*. nov 2021;14(6):1489-97.
72. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2007;62(11):1208-16.

73. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2010;67(5):507-16.
74. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2018;89:111-8.
75. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. juin 1997;42(5):467-75.
76. Benoit M, Clairet S, Koulibaly PM, Darcourt J, Robert PH. Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 2004;19(9):864-9.
77. Pogarell O, Koch W, Pöpperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: Preliminary results of a dynamic [¹²³I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res*. 1 juin 2006;40(4):307-14.
78. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res*. déc 2012;142(1-3):40-5.
79. Biondo F, Jewell A, Pritchard M, Aarsland D, Steves CJ, Mueller C, et al. Brain-age is associated with progression to dementia in memory clinic patients. *NeuroImage Clin*. 30 août 2022;36:103175.
80. Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. juill 2007;118(7):1617-25.
81. Begemann MJ, Brand BA, Ćurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med*. nov 2020;50(15):2465-86.

3 Discussion et perspectives

3.1 Synthèse des données actuelles de la littérature

Cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence des données encourageantes quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'électroconvulsivothérapie (ECT) et de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans la prise en charge des symptômes psychocomportementaux liés aux démences (SPCD). Comme nous l'avons vu, ces résultats se doivent d'être interprétés avec précaution notamment du fait de multiples limites que nous détaillons dans cette partie, afin d'orienter les recherches futures.

3.1.1 Population

Une des grandes difficultés liées à la population étudiée est la présence de traitements associés. En effet, la plupart des patients inclus bénéficiaient de nombreux traitements pharmacologiques dont des antidépresseurs, des antipsychotiques ou des inhibiteurs de la cholinestérase. Cela semble difficilement évitable, du fait des comorbidités liées à l'âge ainsi que de la nécessité éthique de traiter les SPCD indépendamment des protocoles de recherche. Toutefois, certaines études excluent les patients ayant reçu des traitements psychotropes dans les mois qui précèdent l'étude (78,79). D'autres auteurs excluent uniquement leur introduction récente (80,81). Mais la plupart du temps, leur présence n'est pas prise en compte par les auteurs. Pourtant, nous l'avons vu en introduction, ces traitements font partie des options thérapeutiques usuelles dans la prise en charge des SPCD. Ils peuvent ainsi être à l'origine de l'efficacité objectivée, et constituer un biais de confusion. De plus, l'hypothèse d'une efficacité propre à l'ECT ou à la rTMS, indépendamment de tout traitement associé, est rendue difficilement évaluable en l'état.

Par ailleurs, l'autre difficulté principale liée à la population réside dans le fait qu'il n'existe pas à ce jour de moyen permettant de différencier un SPCD d'un symptôme issu d'une pathologie psychiatrique constituée. Or, la présence ou non de comorbidités et/ou d'antécédents psychiatriques n'est là aussi que très peu souvent explicitée par les auteurs. L'ECT et la rTMS ont fait leurs preuves sur bon nombre de troubles psychiatriques partageant une symptomatologie commune avec les SPCD. De ce fait, la présence de telles comorbidités peut être un facteur représentant un biais de confusion considérable (82). À l'inverse, certains auteurs prennent le parti d'utiliser parmi leurs critères d'exclusion la présence d'antécédents de troubles psychiatriques dans les derniers mois, dont les troubles dépressifs ou les troubles psychotiques (83,84). Or, de tels critères peuvent conduire à exclure des patients porteurs de SPCD et ainsi constituer un biais d'attrition.

Concernant spécifiquement l'ECT, le type de démence présenté par les patients est variable et n'est pas toujours précisé par les auteurs. La démence la plus représentée est la maladie d'Alzheimer avec au moins 58 patients atteints. Les autres types de démences comprennent au moins 10 patients atteints de démence vasculaire, 8 patients atteints de démence frontotemporale et 8 patients atteints de démence mixte. Si l'on envisage la possibilité que chaque type de démence puisse mettre en jeu des mécanismes physiopathologiques qui lui sont propres, l'hétérogénéité dans les diagnostics représenterait une limite.

Concernant spécifiquement la rTMS, la seule démence représentée au sein de la population étudiée est la maladie d'Alzheimer. Cela a l'inconvénient de restreindre la validité de nos résultats uniquement aux patients porteurs de cette maladie. Par ailleurs, il existe d'importantes disparités inter-études quant au sex-ratio avec des populations étudiées parfois quasi-exclusivement masculines (80,81).

Tous ces potentiels biais directement liés à la population peuvent être limités. D'une part, avec un recueil exhaustif et systématique des éléments anamnestiques incluant le type et la sévérité de la démence ainsi que la présence ou non de comorbidités et/ou d'antécédents psychiatriques. D'autre part, avec le choix de critères d'exclusion comme l'introduction récente de traitement psychotrope (78–81), voire avec l'homogénéisation des thérapeutiques associées pendant l'étude à l'instar de ce que proposent Wu et collaborateurs (78).

3.1.2 Types d'études

Pour l'ECT, notre revue a permis d'identifier uniquement des études observationnelles, au niveau de preuve limité par rapport aux études interventionnelles incluant les essais cliniques randomisés en double aveugle. Mais la réalisation de ces dernières est aujourd'hui controversée. Il est en effet difficilement envisageable d'induire une anesthésie sans intention de traiter. Cependant, des perspectives méthodologiques nouvelles apparaissent. Par exemple, il est possible de réaliser une étude avec un groupe ECT versus un groupe contrôle de patients ayant des troubles cognitifs sévères. Leur impossibilité à commenter le traitement reçu permet de conserver l'aveugle. Cependant, cette méthode n'est applicable que pour une certaine population de patients atteints de SPCD (85).

Pour la rTMS, les constructeurs proposent des bobines placebo permettant de garantir aisément le double aveugle. Ainsi au total, nous avons pu mettre en évidence sept essais cliniques randomisés en double aveugle incluant des critères d'évaluation relatifs aux SPCD.

3.1.3 Critères d'évaluation utilisés

Les SPCD représentent un groupe de symptômes hétérogènes. Pour les mesurer, les travaux issus de notre recherche utilisent quasi-exclusivement des échelles. Nous proposons de les catégoriser en trois groupes :

- Les échelles spécifiques d'un symptôme, comme la Pittsburgh Agitation Scale (PAS) pour l'agitation ou la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) pour la dépression (86,87). Celles-ci peuvent être utilisées seules ou en association.
- Les échelles globales, évaluant l'impact fonctionnel des symptômes, comme la Clinical Global Impression (CGI) ou la Global Assessment of Functioning (GAF) (88,89). Aspécifiques, elles permettent de monitorer le retentissement sur le fonctionnement global.
- Les échelles multidimensionnelles, comportant plusieurs sous-groupes de critères, comme la Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) ou le Neuropsychiatric Inventory (NPI) (90,91). Elles permettent d'étudier à la fois spécifiquement chaque SPCD mais également leur retentissement global sur le fonctionnement.

Outre ces échelles, certains auteurs utilisent la fréquence d'utilisation des traitements psychotropes comme instrument d'évaluation du retentissement global des SPCD et/ou de l'intensité des symptômes d'agressivité et d'agitation (82,84,92).

Enfin, Ujkaj et collaborateurs utilisent comme critère d'évaluation la survenue de plusieurs types de SPCD apparaissant de manière fortuite (82).

Le tableau 1 ci-après récapitule la répartition des SPCD étudiés et leurs critères d'évaluation.

Tableau 1 : Répartition des critères d'évaluation utilisés

Critère d'évaluation	Symptômes évalués	ECT (N = 133)	rTMS (N = 112)
BEHAVE-AD	Fonctionnement global Agitation et agressivité Symptômes thymiques Anxiété Apathie Inversion du rythme nyctéméral Symptômes psychotiques Symptômes hallucinatoires		Wu n = 26
NPI	Fonctionnement global Agressivité et agitation	Acharya, Burton n = 32	Rabey, Zhang n = 22
	Apathie Symptômes thymiques / Dépression		Zhang n = 15
	Symptômes thymiques Symptômes psychotiques	Acharya n = 23	
CGI	Fonctionnement global	Ujkaj, Acharya, Isserles, Burton n = 73	Rabey, Lee, Padala (2018). Padala (2020) n = 43
GAF	Fonctionnement global	Ujkaj, Hermida n = 76	
Utilisation d'antipsychotiques	Fonctionnement global	Ujkaj, Hermedi, Acharya n = 99	
PAS [79]	Agressivité et agitation	Ujkaj, Hermida n = 76	
CMAI [80]	Agressivité et agitation	Acharya, Burton n = 23	
CSDD	Symptômes thymiques / Dépression	Acharya, n = 23	
GDS	Symptômes thymiques / Dépression		Ahmed, Lee n = 48
AES	Apathie		Padala (2018), Padala (2020) n = 18
Occurrence de symptômes	Agressivité et agitation Symptômes thymiques / Dépression Anxiété Symptômes psychotiques Symptômes hallucinatoires	Ujkaj n = 16	

AES = Apathy Evaluation Scale, BEHAVE-AD = Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression, CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CSDD = Cornell scale for depression in dementia, ECT = électroconvulsivothérapie, GAF = Global Assessment of Functioning scale, GDS = Geriatric Depression Scale, NPI = Neuropsychiatric Inventory, PAS = Pittsburgh agitation scale, rTMS = Stimulation magnétique transcrânienne répétée, n = nombre total de patients évalués par le critère d'évaluation, N = nombre total de patients issus des études traitant de la technique.

Notre revue révèle que la majorité de la littérature traitant de l'application de l'ECT aux SPCD porte sur le retentissement global et sur les symptômes d'agitation et d'agressivité. Ainsi, les autres SPCD sont peu étudiés et les données sont peu nombreuses et difficilement interprétables.

À l'inverse, concernant la rTMS, les données disponibles portent sur une plus grande diversité de SPCD à l'exception des symptômes psychotiques et hallucinatoires qui n'ont été étudiés que par Wu et collaborateurs via la BEHAVE-AD (78).

L'utilisation d'échelles multidimensionnelles est rare. De plus, lorsqu'elles sont utilisées, le détail des résultats des sous-groupes de symptômes est parfois manquant, restreignant leur intérêt à une évaluation globale du fonctionnement (79,93). Pourtant, ces échelles semblent particulièrement intéressantes pour préciser l'efficacité des différents protocoles d'ECT et de rTMS pour chaque SPCD.

3.1.4 Efficacité

3.1.4.1 Electroconvulsivothérapie

Le tableau 2 recense toutes les études identifiées objectivant un effet thérapeutique offert par l'ECT sur les SPCD.

L'ECT semble apporter des bénéfices sur le retentissement global des SPCD et sur l'intensité des symptômes d'agressivité et d'agitation (82,84,92,94). Elle pourrait également offrir un effet thérapeutique sur l'anxiété (82). Il apparaît également que la quantité de psychotropes utilisés pourrait être diminuée en nombre et/ou en posologie après son utilisation (84,92).

Les données d'efficacité de l'ECT sur les autres SPCD dont les symptômes dépressifs et les symptômes psychotiques sont rares et discordantes (82,84). Cependant, il paraît difficile de conclure à une absence d'effet thérapeutique sur ces symptomatologies, notamment lorsque l'on considère les bénéfices reconnus de l'ECT dans les troubles psychotiques et dépressifs pharmacorésistants (51).

Shub et collaborateurs, retrouvent une association statistiquement significative entre l'occurrence des symptômes psychotiques et l'agressivité (95). Cela soulève la question de la présence possible de symptômes psychotiques à bas bruit, qui du fait du déficit cognitif ne s'exprimerait que par le biais de l'agitation et/ou de l'agressivité. Cela pourrait signifier que ces symptômes psychotiques seraient en réalité beaucoup plus fréquents que ce que nous pouvons observer et que l'efficacité objectivée par l'ECT sur l'agressivité et l'agitation pourrait être étroitement liée à ses propriétés antipsychotiques reconnues dans d'autres indications.

Tableau 2 : Répartition des résultats de l'électroconvulsivothérapie par symptômes

Symptôme	Critère d'évaluation	Études cliniques objectivant une amélioration significative	Études cliniques n'objectivant pas d'amélioration significative
Fonctionnement global	CGI n = 73	Ujkaj, Acharya, Isserles n = 64 (87,7%)	Burton n = 9 (12,3%)
	GAF n = 76	Hermida n = 60 (78,9%)	Ujkaj n = 16 (21,1%)
	NPI total n = 32	Acharya n = 23 (71,9%)	Burton n = 9 (28,1%)
	Utilisation des psychotropes n = 99	Acharya, Hermida n = 83 (83,8%)	Ujkaj n = 16 (16,2%)
Agressivité et agitation	Sous groupe NPI n = 23	Acharya n = 23 (100%)	
	PAS n = 76	Ujkaj, Hermida n = 76 (100%)	
	CMAI n = 32	Acharya n = 23 (71,9%)	Burton n = 9 (28,1%)
Symptômes thymiques	Sous groupe NPI n = 23		Acharya n = 23 (100%)
	CSDD n = 23		Acharya n = 23 (100%)
	Occurrence de symptôme dépressif n=16	Ujkaj n = 16 (100%)	
Anxiété	Occurrence de symptôme anxieux n=16	Ujkaj n = 16 (100%)	
Symptômes psychotiques	Sous groupe NPI n = 23		Acharya n = 23 (100%)
	Occurrence de symptôme délirant n=16	Ujkaj n = 16 (100%)	
Symptômes hallucinatoires	Occurrence d'hallucinations n=16		Ujkaj n = 16 (100%)

CGI = Clinical Global Impression, CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CSDD = Cornell scale for depression in dementia, ECT = électroconvulsivothérapie, GAF = Global Assessment of Functioning scale, NPI = Neuropsychiatric Inventory, PAS = Pittsburgh agitation scale, n = nombre de patients issus des études cliniques, N = nombre total de patients évalués par le critère d'évaluation, % : proportion de n/N

3.1.4.2 Stimulation magnétique transcrânienne répétée

Le tableau 3 recense les études objectivant un effet thérapeutique offert par la rTMS sur les SPCD.

L'utilisation de la rTMS à haute fréquence (rTMS HF) semble offrir des bénéfices sur le retentissement global des SPCD, sur les symptômes d'agressivité et d'agitation, sur l'anxiété, sur l'apathie et sur l'inversion du rythme nyctéméral (78–81,83,96). Ces effets thérapeutiques semblent pouvoir se maintenir au moins deux mois après l'intervention, même après une cure d'une semaine (97). Les résultats sont moins consensuels quant à l'efficacité de la rTMS HF sur les symptômes thymiques, dont les symptômes dépressifs (78,83,96,97). Il ne semble pas y avoir d'effet thérapeutique de la rTMS sur une symptomatologie psychotique d'après les données issues de notre revue (78).

L'utilisation de la rTMS à basse fréquence (rTMS BF) a été étudiée uniquement dans le cadre de symptômes dépressifs et ne semble pas apporter de bénéfice dans cette indication (97). Ce paramètre ayant fait ses preuves sur une symptomatologie négative ou hallucinatoire auditive (98), il nous paraît propice d'axer la recherche sur son efficacité sur ce type de SPCD.

L'étude d'Ahmed et collaborateurs, qui inclut tous les stades de sévérité, révèle que les effets thérapeutiques de la rTMS sur les symptômes dépressifs pourraient être inversement proportionnels aux stades de sévérité de la démence (97). Il serait certainement précoce de généraliser cette hypothèse aux autres SPCD, mais cela conforte la nécessité de prendre en compte la sévérité des maladies démentielles dans les études futures.

Outre sa probable efficacité sur les SPCD, les études issues de notre revue confortent l'hypothèse d'un effet pro-cognitif offert par la rTMS (78–81,83,96,97). Ce dernier serait dû en partie à la plasticité neuronale induite par la stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral gauche (99,100). Cet effet thérapeutique pourrait être également valable sur une population de sujets âgés porteurs de maladies neurodégénératives et présentant des SPCD. La méta-analyse de Xie et collaborateurs, corrobore ce constat en mettant en évidence des bénéfices sur les capacités cognitives globales mais aussi sur la mémoire, sur les fonctions exécutives et sur le langage (101). L'amélioration des capacités mnésiques, des performances du langage et des performances exécutives après l'utilisation de la rTMS semble perdurer dans le temps (63,102–104).

Tableau 3 : Répartition des résultats de la stimulation magnétique transcrânienne à haute fréquence par symptômes

Symptôme	Critère d'évaluation	Études cliniques objectivant une amélioration significative	Études cliniques n'objectivant pas d'amélioration significative
Fonctionnement global	CGI N = 43	Rabey, Lee, Padala (2018), Padala (2020) n = 43 (100%)	
	BEHAVE-AD totale N = 26	Wu n = 26 (100%)	
	NPI total N = 22	Zhang n = 15 (68,2%)	Rabey, n = 7 (31,8%)
Agressivité et agitation	Sous-groupe BEHAVE-AD N = 26	Wu n = 26 (100%)	
	Sous-groupe NPI N = 15	Zhang n = 15 (100%)	
Symptômes thymiques	GDS N = 33	Ahmed (rTMS HF) n = 15 (45,45%)	Lee n = 33 (54,55%)
	Sous-groupe BEHAVE-AD N = 26	Wu n = 26 (100%)	
	Sous-groupe NPI N = 15		Zhang n = 15 (68,2%)
Anxiété	Sous-groupe BEHAVE-AD N = 26	Wu n = 26 (100%)	
Apathie	AES N = 18	Padala (2018), Padala (2020) n = 18 (100%)	
	Sous-groupe NPI N = 15	Zhang n = 15 (100%)	
Inversion du rythme nyctéméral	Sous-groupe BEHAVE-AD N = 26	Wu n = 26 (100%)	
Symptômes psychotiques	Sous-groupe BEHAVE-AD N = 26		Wu n = 26 (100%)
Symptômes hallucinatoires	Sous-groupe BEHAVE-AD N = 26		Wu n = 26 (100%)

CGI = Clinical Global Impression, CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CSDD = Cornell scale for depression in dementia, ECT = électroconvulsivothérapie, GAF = Global Assessment of Functioning scale, NPI = Neuropsychiatric Inventory, PAS = Pittsburgh agitation scale, n = nombre de patient issus des études cliniques, N = nombre total de patients évalués par le critère d'évaluation, % : proportion de n/N

3.1.5 Tolérance

Concernant la tolérance de l'ECT et de la rTMS, les données recueillies au cours de notre recherche sont globalement rassurantes, même dans cette population de patients particulièrement fragiles.

Concernant l'ECT, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont transitoires et de faible gravité. Il s'agit principalement d'agitation post-ictale rapidement résolutive (92,93), de confusion et de troubles cognitifs (82). A noter que les confusions recensées ont une durée allant de quelques heures à plusieurs jours (82,92). Par ailleurs, des effets plus invalidants ont été mis en évidence comme la survenue de troubles de la marche (82), de symptômes délirants (84,92), d'ataxie ou encore d'une chute responsable d'une fracture du col du fémur (84,94). Notre recherche recense également la survenue de symptômes cardio-vasculaires pouvant précipiter une décompensation cardiaque telle que la tachycardie, l'hyper ou l'hypotension et la fibrillation atriale. Cependant, la survenue de ces effets plus sévères reste moins fréquente.

Concernant la rTMS, les effets indésirables recensés sont exclusivement de faible gravité et spontanément résolutifs. Ils incluent principalement des céphalées (78,96), une asthénie, des réactions extra-pyramidales légères (78), une légère nervosité (83), une insomnie (80), des contractions faciales (80), des troubles de l'accommodation, une confusion ainsi que des étourdissements en position orthostatique (80,81). Le site de traitement peut aussi être le lieu d'inconfort, de douleurs, de contractions musculaires et de sensations de choc en dessous et au pourtour de la bobine (80,81,83).

Au total, même si les deux techniques semblent être bien tolérées chez le sujet âgé, nos données suggèrent que la rTMS pourrait jouir d'un meilleur profil de tolérance que l'ECT sur une population de patients porteurs de SPCD.

Concernant plus spécifiquement la tolérance cognitive, particulièrement importante au vue de la population ciblée, les effets au long terme de l'ECT sur le pronostic cognitif restent aujourd'hui controversés bien que les données récentes de la littérature demeurent globalement rassurantes (105). L'étude de Martin et collaborateurs met en avant l'importance du placement des électrodes (50). À l'inverse, comme nous l'avons vu, la rTMS est aujourd'hui plébiscitée pour ses effets pro-cognitifs (63,100–104).

3.1.6 Paramètres

L'ensemble des protocoles d'ECT et de rTMS utilisés et leurs données d'efficacité sont résumés dans le tableau 4.

Concernant l'ECT, l'utilisation de stimulations bilatérales est régulièrement envisagée en premier lieu (82,93,94). Cela est justifié par l'atrophie corticale fréquente chez le sujet âgé, ou par la nécessité d'une réponse rapide. Or, l'utilisation de stimulation en RUL pourrait offrir une efficacité comparable tout en s'accompagnant d'une meilleure tolérance cognitive (82,92,106,107). De la même façon, l'utilisation d'ondes UB offrirait de meilleurs résultats et aurait également un meilleur profil de tolérance cognitive que l'utilisation d'ondes brèves (108–110). Toutefois, ces données font encore l'objet de discussions (108).

Concernant la rTMS, la plupart des essais cliniques issus de notre recherche traitent de protocoles utilisant des stimulations à haute fréquence et ciblant exclusivement la région du cortex préfrontal dorso-latéral gauche (L DLPFC). Ce choix est aujourd'hui reconnu comme le plus efficace sur les épisodes dépressifs sévères et sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (111–113). D'autres zones comme le cortex préfrontal dorso-latéral droit, le lobe temporal latéral gauche, l'aire de Broca, l'aire de Wernicke et le cortex pariétal somatosensoriel (pSAC) gauche et droit peuvent être également stimulées (79,96,97). Mais les données actuelles ne sont pas suffisantes pour permettre de recommander un site de stimulation plutôt qu'un autre dans les prises en charge des SPCD.

Tableau 4 : Résumé des données d'efficacité des techniques de neurostimulation sur les SPCD

SPCD	Protocoles permettant une amélioration significative ECT: placement des électrodes – nombre de séances rTMS: fréquence - site stimulé - nombre séances/durée	Protocoles n'ayant permis aucune amélioration significative ECT: placement des électrodes – nombre de séances rTMS: fréquence – site stimulé – nombre séances/durée
Fonctionnement global	<p>ECT BT - x9 (82) BT, RUL - x12 (94) RUL - x6 (92) RUL - x9 (84)</p> <p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78) 10Hz - L DLPFC - x10/2s (80) 10Hz - L DLPFC - x20/4s (81) 10Hz - L DLPFC + LTL - x20/4s (83) 10Hz - Multisites - x30/6s (79, 96)</p>	<p>ECT BT - x5 (93)</p>
Agressivité et agitation	<p>ECT BT - x9 (82) RUL - x9 (84) RUL - x6 (92)</p> <p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78) 10Hz - L DLPFC + LTL - x20/4s (83)</p>	<p>ECT BT - x5 (93)</p>
Symptômes thymiques	<p>ECT BT - x9 (82)</p> <p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78) 20Hz - L/R DLPFC - x5/5j (97)</p>	<p>ECT RUL - x9 (84)</p> <p>rTMS 10Hz - Multisites - x30/6s (96) 1Hz - L/R DLPFC - x5/5j (97)</p>
Anxiété	<p>ECT BT - x9 (82)</p> <p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78)</p>	
Apathie	<p>rTMS 10Hz - L DLPFC - x10/2s (80) 10Hz - L DLPFC - x20/4s (81) 10Hz - L DLPFC + LTL - x20/4s (83)</p>	
Inversion du rythme nyctéméral	<p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78)</p>	
Symptômes psychotiques	<p>ECT BT - x9 (82)</p>	<p>ECT RUL - x9 (84)</p> <p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78)</p>
Symptômes hallucinatoires		<p>ECT BT - x9 (82)</p> <p>rTMS 20Hz - L DLPFC - x20/4s (78)</p>

BT = bitemporal, ECT = électroconvulsivothérapie, Hz = Hertz, j = jours, L DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral gauche, LTL = lobe temporal latéral gauche, L/R DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral gauche et droit, L/R pSAC = cortex pariétal somatosensoriel gauche et droit, rTMS = stimulation magnétique transcrânienne répétée, RUL = unilatéral droit, s = semaines

3.2 Proposition d'un algorithme thérapeutique incluant ECT et rTMS

Dans cette dernière partie, nous proposons un algorithme thérapeutique de prise en charge des SPCD intégrant l'ECT et la rTMS. Basé sur les résultats de notre revue de la littérature, celui-ci a pour vocation d'exposer les perspectives envisageables pour ces deux techniques. Il ne constitue en aucun cas une recommandation de bonne pratique.

3.2.1 Stratégies de 1^{ère} intention

Même en incluant les techniques de neurostimulation, les stratégies comportementales et environnementales conserveraient leur place de traitement de première intention du fait de leur efficacité et de leur innocuité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Pour rappel, elles incluent en outre une psychothérapie de soutien, une optimisation du milieu de vie, la stimulation cognitive et/ou physique et/ou sensorielle, le soutien et l'information des aidants (22).

L'unique critère pouvant motiver l'introduction d'une pharmacothérapie d'emblée est la présence d'une dangerosité pour le patient et/ou ses proches. En effet, ces situations peuvent justifier la prescription d'un psychotrope, comme par exemple un antipsychotique à visée sédatrice. Mais celle-ci devra être de courte durée et faire l'objet de réévaluations régulières. De plus, elle ne doit pas dispenser de la mise en œuvre des approches non médicamenteuses qui sont complémentaires (21).

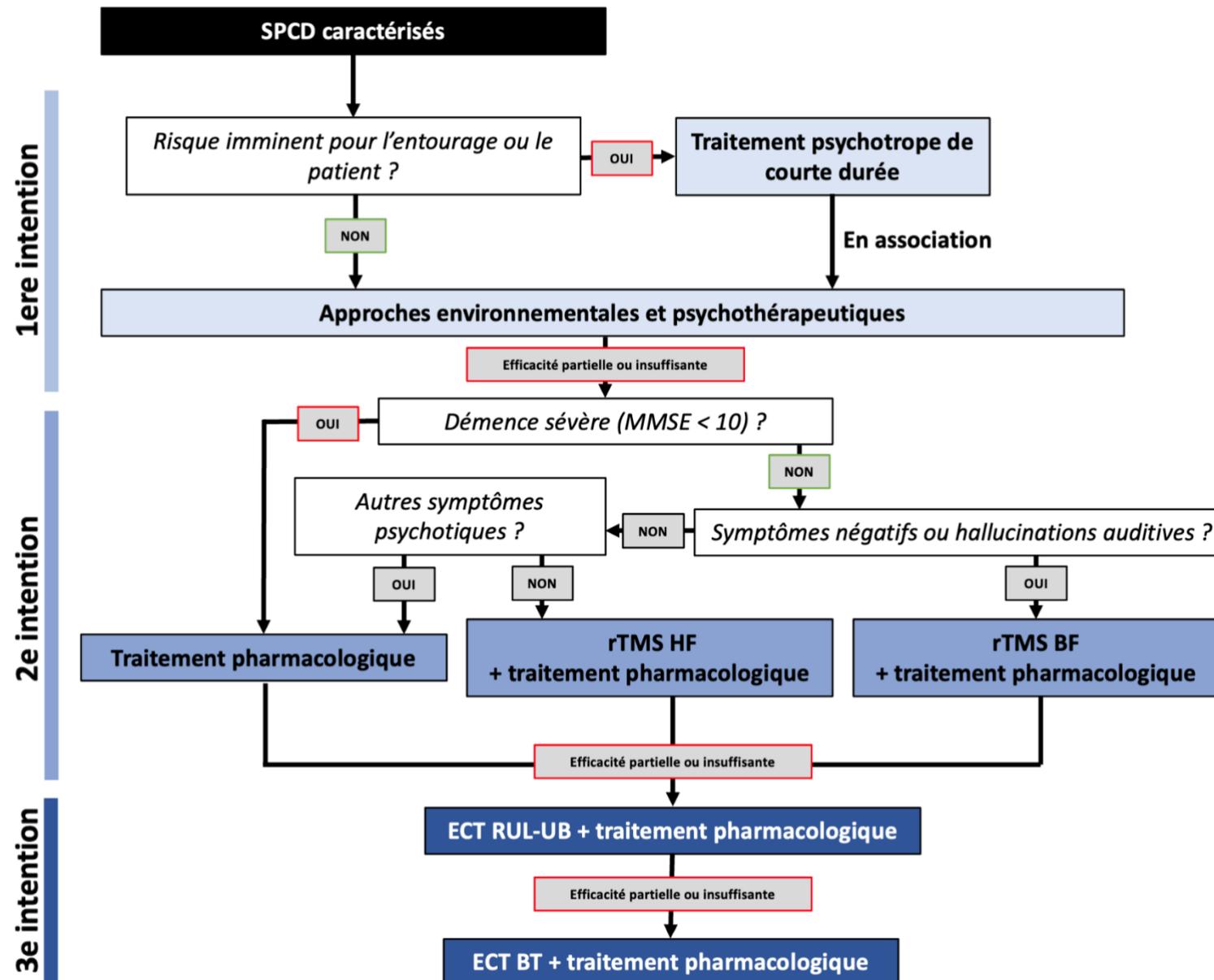


Figure 1 : Proposition d'un algorithme thérapeutique de prise en charge des SPCD incluant ECT et rTMS au regard des données issues de notre revue

ECT = électroconvulsivothérapie, MMSE = Mini-Mental State, rTMS BF : stimulation magnétique transcrânienne répétée à haute fréquence, rTMS HF = stimulation magnétique transcrânienne répétée à haute fréquence.

3.2.2 Stratégies de 2^{ème} intention

En cas d'inefficacité des stratégies non pharmacologiques, plusieurs alternatives dont la plupart incluent la rTMS pourraient alors être proposées. En effet, les données de la littérature font état de l'efficacité de cette technique sur une grande variété de SPCD avec un excellent profil de tolérance. De plus, les effets pro-cognitifs de la rTMS sont bien documentés et permettraient de ralentir le déclin cognitif dans les démences de stade léger à modéré (63,97,100–104).

En l'état, il paraîtrait licite de réserver l'utilisation de la rTMS uniquement pour les maladies démentielles de stades léger à modéré. Pour rappel, les données de notre revue concernant la rTMS traitent majoritairement de ces stades. De plus, l'unique étude portant sur les démences sévères semble suggérer une efficacité inversement proportionnelle au stade de sévérité de la démence (97). Ceci pourrait s'expliquer par l'atrophie corticale observée lors du vieillissement cérébral qui est plus prononcée dans les maladies neurodégénératives (114). Or, plus la distance entre le scalp et le cortex augmente, plus la puissance du champ électromagnétique diminue, réduisant alors l'efficacité de la rTMS (115). Ainsi, les stratégies thérapeutiques pour les patients porteurs de démences sévères resteraient alors les mêmes qu'aujourd'hui, jusqu'à l'arrivée de nouvelles alternatives incluant potentiellement d'autres méthodes de neurostimulation.

Il semble également difficile d'envisager l'utilisation de la rTMS sans traitement pharmacologique associé. Notre revue de la littérature ne recense aucune donnée à ce sujet et ne porte que sur des patients bénéficiant de traitements psychotropes en parallèle des cures de rTMS. De plus, les traitements synergiques rTMS-antipsychotique jouiraient d'une efficacité supérieure sur les SPCD par rapport aux traitements antipsychotiques seuls (78). Il serait

désormais intéressant d'évaluer la rTMS seule versus la rTMS associée à un traitement médicamenteux, ainsi que l'efficacité des autres synergies envisageables, comme rTMS-antidépresseur, rTMS-mémantine, rTMS-inhibiteur de l'acétylcholinestérase par exemple.

Notre revue n'objective aucun effet thérapeutique de la rTMS sur les symptômes psychotiques dans un contexte de SPCD. Cela nous conduit à ne suggérer aucune modification des recommandations actuelles face à ces situations. Cependant, les données actuelles de la littérature suggèrent un intérêt de la rTMS BF sur les hallucinations auditives et sur les symptômes négatifs (98). La rTMS BF pourrait alors être réservée dans les cas où ces symptômes prédomineraient. La rTMS HF serait ainsi proposée pour tous les autres SPCD.

En résumé, la combinaison d'un traitement pharmacologique avec la rTMS pourrait aisément s'ériger comme la stratégie de deuxième intention.

3.2.3 Stratégies de 3^{ème} intention

De par ses données de tolérance moins encourageantes que celles de la rTMS, l'ECT serait employée en troisième intention, en cas de SPCD réfractaires et particulièrement bruyants. Bien que cette technique semble être bien tolérée chez le sujet âgé, il convient de prendre en compte les spécificités inhérentes à cette procédure nécessitant une anesthésie et curarisation.

Les données de la littérature semblent être favorables à son usage en adjonction avec des traitements pharmacologiques. À notre connaissance, comme pour la rTMS, aucune étude sur l'utilisation de l'ECT dans le cadre des SPCD sans traitement associé n'a été réalisée.

Par ailleurs, il existe plusieurs limites rendant difficile d'envisager l'utilisation de l'ECT plus précocement chez des patients souffrant de SPCD. L'inégalité d'accès à cette technique en France et à l'international restreint son utilisation (116,117). Il faudrait par exemple envisager d'attribuer une plateforme technique d'ECT pour chaque hôpital psychiatrique afin que les médecins puissent y adresser les patients qui en ont l'indication et ainsi garantir une égalité d'accès à ce soin (116). De plus, les croyances et représentations négatives de l'ECT dans la population générale et soignante diminuent le recours à ce traitement (47,117). Une meilleure information permettrait aux professionnels de santé d'en favoriser l'indication (118–120) et améliorer l'acceptation auprès des patients et de leur entourage.

Concernant les paramètres qui pourraient être envisagés, l'utilisation d'une stimulation en RUL-UB semble à privilégier par rapport aux stimulations en BT car leur efficacité serait similaire tout en offrant une meilleure tolérance cognitive (106,121). En cas d'absence de réponse, la stimulation en BT pourrait alors être proposée. Enfin, dans le futur, des perspectives nouvelles comme la FEAST ou le placement des électrodes en frontopariétal seraient également à discuter, du fait d'une possible meilleure tolérance cognitive (50,66).

4 Conclusion

Malgré le nombre restreint d'études traitant spécifiquement du sujet, ce travail de thèse a permis de mettre en évidence des données préliminaires d'efficacité et de tolérance prometteuses concernant l'application de l'ECT et de la rTMS sur les SPCD. L'ECT permettrait ainsi de réduire l'intensité des symptômes d'agressivité et d'agitation. La rTMS offrirait un effet thérapeutique sur l'agressivité, l'agitation, l'apathie, l'anxiété et l'inversion du rythme nyctéméral. Ces résultats appuient l'hypothèse que ces deux techniques pourraient s'inclure dans les stratégies thérapeutiques futures de prise en charge des SPCD, en association à un traitement pharmacologique. La rTMS pourrait être proposée dès la deuxième ligne thérapeutique, en cas d'efficacité insuffisante des mesures environnementales et comportementales. L'ECT quant à elle, pourrait être réservée aux situations réfractaires, en troisième intention. Mais ces données appellent à être confirmées par de nouvelles études aux protocoles reproductibles, utilisant des échelles qui permettent une mesure de l'intensité des SPCD de façon dimensionnelle et prenant en compte les antécédents et/ou comorbidités psychiatriques ainsi que les traitements associés. De plus, elles encouragent la recherche à porter son intérêt sur l'application d'autres techniques de neurostimulation comme la tDCS ou la FEAST dont l'efficacité devra être validée dans les SPCD.

5 *Références*

1. Isabelle LP. Haute Autorité de santé - Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. 2018;
2. International Psychogeriatric Association. The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. 2012.
3. Grand JH, Caspar S, MacDonald SW. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J Multidiscip Healthc*. 15 mai 2011;4:125-47.
4. Masson E. Manifestations psychiatriques des affections neurodégénératives : approche clinique et thérapeutique [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2454/manifestations-psychiatriques-des-affections-neuro>
5. Radue R, Walaszek A, Asthana S. Neuropsychiatric symptoms in dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:437-54.
6. Cloak N, Al Khalili Y. Behavioral And Psychological Symptoms In Dementia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/>
7. Robert P, David R. Symptômes psychologiques et comportementaux liés aux démences. John Libbey Eurotext. 2015.
8. Haupt M, Kurz A, Jänner M. A 2-Year Follow-Up of Behavioural and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 19 avr 2000;11(3):147-52.
9. Bartels SJ, Horn SD, Smout RJ, Dums AR, Flaherty E, Jones JK, et al. Agitation and Depression in Frail Nursing Home Elderly Patients With Dementia: Treatment Characteristics and Service Use. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1 mars 2003;11(2):231-8.
10. Burgut FT, Popeo D, Kellner CH. ECT for agitation in dementia: Is it appropriate? *Med Hypotheses*. juill 2010;75(1):5-6.
11. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xlv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed).

12. Engelborghs S, Vloeberghs E, Le Bastard N, Van Buggenhout M, Mariën P, Somers N, et al. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochem Int.* mai 2008;52(6):1052-60.
13. Lanctôt KL, Herrmann N, Rothenburg L, Eryavec G. Behavioral correlates of GABAergic disruption in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* févr 2007;19(1):151-8.
14. Tang L, Wang Y, Chen Y, Chen L, Zheng S, Bao M, et al. The Association between 5HT2A T102C and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:5320135.
15. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic System, Cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 21 juin 2019;704:36-44.
16. Parnetti L, Amici S, Lanari A, Gallai V. Pharmacological treatment of non-cognitive disturbances in dementia disorders. *Mech Ageing Dev.* nov 2001;122(16):2063-9.
17. Woodbridge R, Sullivan M, Harding E, Crutch S, Gilhooly K, Gilhooly M, et al. Use of the physical environment to support everyday activities for people with dementia: A systematic review. *Dement Lond Engl.* juill 2018;17(5):533-72.
18. Aksay SS, Hausner L, Frölich L, Sartorius A. Severe agitation in severe early-onset Alzheimer's disease resolves with ECT. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2147-51.
19. Djekovic K, Clowes K, Spalding N, Waite L. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of dementia in patients admitted to a Specialist Dementia Care Unit. *Australas J Ageing.* 21 mars 2022;
20. Kang Y, Hur Y. Nurses' Experience of Nursing Workload-Related Issues during Caring Patients with Dementia: A Qualitative Meta-Synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 4 oct 2021;18(19):10448.
21. Haute Autorité de Santé. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs, Argumentaire.* 2009.
22. Pahin, A H E; Sechter, D; Vandiel, P. *Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans la démence [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/287668/strategies-therapeutiques-des-troubles-psychocompo>*
23. Benoit M, Brocker P, Clement JP, Cnockaert X, Hinault P, Nourashemi F, et al. [Behavioral and psychological symptoms in dementia: description and management]. *Rev Neurol (Paris).* mars 2005;161(3):357-66.

24. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open*. 16 mars 2017;7(3):e012759.
25. Lebert F, Stekke W, Hasenbroeckx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):355-9.
26. Kwon CY, Lee B. Acupuncture for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 13 juill 2021;10(14):3087.
27. Raglio A, Bellandi D, Manzoni L, Grossi E. Communication improvement reduces BPSD: a music therapy study based on artificial neural networks. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. mai 2021;42(5):2103-6.
28. Mascherona I, Ferretti M, Soldini E, Biggiogero M, Maggioli C, Fontana PE. Essential oil therapy for the short-term treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a monocentric randomized pilot study. *Aging Clin Exp Res*. août 2021;33(8):2251-9.
29. Chen H, Wang Y, Zhang M, Wang N, Li Y, Liu Y. Effects of animal-assisted therapy on patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 10 mai 2022;314:114619.
30. Emblad SYM, Mukaetova-Ladinska EB. Creative Art Therapy as a Non-Pharmacological Intervention for Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep*. 3 mai 2021;5(1):353-64.
31. Sampaio A, Marques-Aleixo I, Seabra A, Mota J, Carvalho J. Physical exercise for individuals with dementia: potential benefits perceived by formal caregivers. *BMC Geriatr*. 6 janv 2021;21(1):6.
32. Tadokoro K, Yamashita T, Kawano S, Sato J, Omote Y, Takemoto M, et al. Immediate Beneficial Effect of Makeup Therapy on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and Facial Appearance Analyzed by Artificial Intelligence Software. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;83(1):57-63.
33. Kim JH, Park S, Lim H. Developing a virtual reality for people with dementia in nursing homes based on their psychological needs: a feasibility study. *BMC Geriatr*. 7 mars 2021;21(1):167.

34. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 mars 2018;2018(3):CD001120.
35. ANAES. Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés. 2003.
36. Guidelines for the Support and Management of People with Dementia.
37. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 22 oct 1997;278(16):1363-71.
38. Janzen S, Zecevic AA, Kloseck M, Orange JB. Managing agitation using nonpharmacological interventions for seniors with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. août 2013;28(5):524-32.
39. Magierski R, Sobow T, Schwertner E, Religa D. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. *Front Pharmacol*. 31 juill 2020;11:1168.
40. D'Antonio F, Tremolizzo L, Zuffi M, Pomati S, Farina E. Clinical Perception and Treatment Options for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Italy. *Front Psychiatry*. 1 avr 2022;13:843088.
41. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. janv 2008;4(1):49-60.
42. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2 févr 2005;293(5):596-608.
43. Tsoucalas G, Karamanou M, Lymperi M, Gennimata V, Androutsos G. The "torpedo" effect in medicine. *Int Marit Health*. 2014;65(2):65-7.
44. Gordon F. French psychiatry and the new woman: the case of Dr Constance Pascal, 1877–1937. *Hist Psychiatry*. 1 juin 2006;17(2):159-82.
45. Patriarca C, Clerici CA, Zannella S, Fraticelli C. Ugo Cerletti, Pathologica and electroconvulsive therapy. *Pathologica*. 23 sept 2021;113(6):481-7.
46. Karlović D, Badžim VA, Vučić M, Krolo Videka H, Horvat A, Peitl V, et al. EIGHTY YEARS OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN CROATIA AND IN SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE. *Acta Clin Croat*. sept 2020;59(3):489-95.

47. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *World J Psychiatry*. 4 janv 2019;9(1):1-6.
48. Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SarahH. ECT Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. *J ECT*. sept 2010;26(3):159-74.
49. Taylor SM. Electroconvulsive Therapy, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Possible Neurorestorative Benefit of the Clinical Application of Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. juin 2008;24(2):160.
50. Martin DM, Bakir AA, Lin F, Francis-Taylor R, Alduraywish A, Bai S, et al. Effects of modifying the electrode placement and pulse width on cognitive side effects with unilateral ECT: A pilot randomised controlled study with computational modelling. *Brain Stimulat*. nov 2021;14(6):1489-97.
51. Jalenques I, Legrand G, Szekely D, Poulet E. *L'électroconvulsivothérapie De l'histoire à la pratique clinique : principes et applications*. Solal éditeur; 2012.
52. Quiles C, Micoulaud-Franchi JA. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie | Livre | 9782294740862* [Internet]. Elsevier Masson SAS. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/neurophysiologie-clinique-en-psychiatrie-9782294740862.html>
53. Salik I, Marwaha R. Electroconvulsive Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538266/>
54. Clément JP, Fabre I, Malauzat D, Glénisson L. Electroconvulsivothérapie et stimulation magnétique transcrânienne. *Psychiatr Pers Âgée*. 2010;p.475-483.
55. Quentin S, Voyer M, Daniel ML, Rachid F, Paillard C, Wassouf I, et al. Intérêt de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les sujets âgés souffrant d'une pathologie démentielle : une revue de la littérature. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 oct 2010;10(59):204-14.
56. Mikellides G, Michael P, Tantele M. Repetitive transcranial magnetic stimulation: an innovative medical therapy. *Psychiatriki* [Internet]. 2021 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur : https://www.psychiatriki-journal.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=1643&lang=en
57. Höflich A, Baldinger P, Savli M, Lanzenberger R, Kasper S. Imaging treatment effects in depression. *Rev Neurosci*. 2012;23(3):227-52.

58. Zolj A, Makarov SN, de Lara LN, Nummenmaa A. Electrically Small Dipole Antenna Probe for Quasistatic Electric Field Measurements in Transcranial Magnetic Stimulation. *IEEE Trans Magn.* janv 2019;55(1):5800110.
59. Mann SK, Malhi NK. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568715/>
60. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 27 mars 2019;364:11079.
61. Lioumis P, Rosanova M. The role of neuronavigation in TMS–EEG studies: Current applications and future perspectives. *J Neurosci Methods.* 1 oct 2022;380:109677.
62. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* avr 2004;126(2):123-33.
63. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juill 2011;82(7):794-7.
64. Devi G, Voss HU, Levine D, Abrassart D, Heier L, Halper J, et al. Open-label, short-term, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Alzheimer’s disease with functional imaging correlates and literature review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* mai 2014;29(3):248-55.
65. Spellman T, Peterchev AV, Lisanby SH. Focal Electrically Administered Seizure Therapy (FEAST): A novel form of ECT illustrates the roles of current directionality, polarity, and electrode configuration in seizure induction. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juill 2009;34(8):2002-10.
66. Sahlem GL, McCall WV, Short EB, Rosenquist PB, Fox JB, Youssef NA, et al. A Two-Site, Open-Label, Non-Randomized Trial Comparing Focal Electrically-Administered Seizure Therapy (FEAST) and Right Unilateral Ultrabrief Pulse Electroconvulsive Therapy (RUL-UBP ECT). *Brain Stimulat.* 2020;13(5):1416-25.
67. Sahlem GL, Short EB, Kerns S, Snipes J, DeVries W, Fox JB, et al. Expanded Safety and Efficacy Data for a New Method of Performing Electroconvulsive Therapy. *J Ect.* sept 2016;32(3):197-203.

68. Heeren A, Coussement C, Colon É. La stimulation transcrânienne à courant continu en psychiatrie - Vers de nouvelles perspectives d'interventions. *médecine/sciences*. 1 août 2016;32(8-9):752-7.
69. Nardone R, Bergmann J, Christova M, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, et al. Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review. *Int J Alzheimer's Dis*. 25 oct 2011;2012:e687909.
70. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat*. avr 2020;236(4):588-611.
71. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(3):174-81.
72. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*. sept 2008;110(1-2):1-15.
73. Merrill CA, Jonsson MAG, Minthon L, Ejnell H, Silander HC son, Blennow K, et al. Vagus Nerve Stimulation in Patients With Alzheimer's Disease: Additional Follow-Up Results of a Pilot Study Through 1 Year. *J Clin Psychiatry*. 15 août 2006;67(8):22052.
74. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-Coil. *Clin Neurophysiol*. avr 2005;116(4):775-9.
75. Daskalakis ZJ, Dimitrova J, McClintock SM, Sun Y, Voineskos D, Rajji TK, et al. Magnetic seizure therapy (MST) for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. janv 2020;45(2):276-82.
76. Bari AA, Mikell CB, Abosch A, Ben-Haim S, Buchanan RJ, Burton AW, et al. Charting the road forward in psychiatric neurosurgery: proceedings of the 2016 American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery workshop on neuromodulation for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 2018;89(8):886-96.
77. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2010;68(4):521-34.
78. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry*. oct 2015;27(5):280-8.

79. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigreht M. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm*. mai 2013;120(5):813-9.
80. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Jackson AN, Hunter CR, Parkes CM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res*. mars 2018;261:312-8.
81. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, Parkes CM, Hunter CR, Dennis RA, et al. Neuromodulation for Apathy in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;77(4):1483-93.
82. Ujkaj M, Davidoff DA, Seiner SJ, Ellison JM, Harper DG, Forester BP. Safety and efficacy of electroconvulsive therapy for the treatment of agitation and aggression in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. janv 2012;20(1):61-72.
83. Zhang F, Qin Y, Xie L, Zheng C, Huang X, Zhang M. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2019;126(8):1081-94.
84. Acharya D, Harper DG, Achtyes ED, Seiner SJ, Mahdasian JA, Nykamp LJ, et al. Safety and utility of acute electroconvulsive therapy for agitation and aggression in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. mars 2015;30(3):265-73.
85. McManus KR, Lapid MI, Forester BP, Mueller M, Hermida AP, Nykamp L, et al. Simulated Electroconvulsive Therapy: A Novel Approach to a Control Group in Clinical Trials. *J ECT*. 1 sept 2022;38(3):165-70.
86. Rosen J, Burgio L, Kollar M, Cain M, Allison M, Fogleman M, et al. A user-friendly instrument for rating agitation in dementia patients. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 1994;2(1):52-9.
87. Micas M, Ousset PJ, Vellas B. Évaluation des troubles du comportement. Présentation de l'échelle de Cohen- Mansfield. *Rev Fr Psychiatr Psychol Médicale*. 1997;p.151-157.

88. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. 1976. Rockville, Md: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. 603 p.
89. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Masson. 2005.
90. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) Rating Scale. *Int Psychogeriatr*. mai 1997;8(S3):301-8.
91. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. déc 1994;44(12):2308-14.
92. Hermida AP, Tang YL, Glass O, Janjua AU, McDonald WM. Efficacy and Safety of ECT for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Retrospective Chart Review. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. févr 2020;28(2):157-63.
93. Burton MC, Koeller SL, Brekke FM, Afonya AT, Sutor B, Lapid MI. Use of Electroconvulsive Therapy in Dementia-Related Agitation: A Case Series. *J ECT*. déc 2017;33(4):286-9.
94. Isserles M, Daskalakis ZJ, Kumar S, Rajji TK, Blumberger DM. Clinical Effectiveness and Tolerability of Electroconvulsive Therapy in Patients with Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;57(1):45-51.
95. Shub D, Ball V, Abbas AAA, Gottumukkala A, Kunik ME. The Link Between Psychosis and Aggression in Persons with Dementia: A Systematic Review. *Psychiatr Q*. 1 juin 2010;81(2):97-110.
96. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Neurol Seoul Korea*. janv 2016;12(1):57-64.
97. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol*. janv 2012;259(1):83-92.
98. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res*. déc 2012;142(1-3):40-5.

99. Siebner H, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.* 1 janv 2003;148(1):1-16.
100. Li X, Qi G, Yu C, Lian G, Zheng H, Wu S, et al. Cortical plasticity is correlated with cognitive improvement in Alzheimer's disease patients after rTMS treatment. *Brain Stimulat.* mai 2021;14(3):503-10.
101. Xie Y, Li Y, Nie L, Zhang W, Ke Z, Ku Y. Cognitive Enhancement of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Dev Biol.* 10 sept 2021;9:734046.
102. Chou Y hui, That VT, Sundman M. A Systematic Review and Meta-Analysis of rTMS Effects on Cognitive Enhancement in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging.* févr 2020;86:1-10.
103. Yin M, Liu Y, Zhang L, Zheng H, Peng L, Ai Y, et al. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Neural Circuits.* 30 sept 2020;14:563777.
104. Begemann MJ, Brand BA, Čurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* nov 2020;50(15):2465-86.
105. Landry M, Moreno A, Patry S, Potvin S, Lemasson M. Current Practices of Electroconvulsive Therapy in Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short and Long-Term Cognitive Effects. *J ECT.* 1 juin 2021;37(2):119-27.
106. Narchal S, Harris AW, Allen B. A comparison between Right Unilateral Ultrabrief electroconvulsive therapy and bilateral electroconvulsive therapy in the elderly: a pilot naturalistic observational study. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr.* août 2018;26(4):394-7.
107. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of Bilateral and Right Unilateral Electroconvulsive Therapy at Different Stimulus Intensities. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mai 2000;57(5):425-34.
108. Verwijk E, Spaans HP, Comijs HC, Kho KH, Sienaert P, Bouckaert F, et al. Relapse and long-term cognitive performance after brief pulse or ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy: A multicenter naturalistic follow up. *J Affect Disord.* 15 sept 2015;184:137-44.

109. Loo CK, Katalinic N, Smith DJ, Ingram A, Dowling N, Martin D, et al. A Randomized Controlled Trial of Brief and Ultrabrief Pulse Right Unilateral Electroconvulsive Therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 15 déc 2014;18(1):pyu045.
110. Mayur P, Byth K, Harris A. Acute antidepressant effects of right unilateral ultra-brief ECT: A double-blind randomised controlled trial. *J Affect Disord*. juill 2013;149(1-3):426-9.
111. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2007;62(11):1208-16.
112. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2010;67(5):507-16.
113. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegeting H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2018;89:111-8.
114. Biondo F, Jewell A, Pritchard M, Aarsland D, Steves CJ, Mueller C, et al. Brain-age is associated with progression to dementia in memory clinic patients. *NeuroImage Clin*. 30 août 2022;36:103175.
115. Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. juill 2007;118(7):1617-25.
116. Lecarpentier P, Gandré C, Coldefy M, Ellini A, Trichard C. Use of electroconvulsive therapy for individuals receiving inpatient psychiatric care on a nationwide scale in France: Variations linked to health care supply. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation*. 1 janv 2022;15(1):201-10.
117. Wilkinson ST, Kitay BM, Harper A, Rhee TG, Sint K, Ghosh A, et al. Barriers to the Implementation of Electroconvulsive Therapy (ECT): Results From a Nationwide Survey of ECT Practitioners. *Psychiatr Serv*. juill 2021;72(7):752-7.
118. Kitay B, Martin A, Chilton J, Amsalem D, Duvivier R, Goldenberg M. Electroconvulsive Therapy: a Video-Based Educational Resource Using Standardized Patients. *Acad Psychiatry*. 2020;44(5):531-7.

119. Pawlak S, Wathelet M, Olivier F, Fovet T, Amad A. Impact d'une vidéo pédagogique sur les croyances et représentations relatives à l'électro-convulsivothérapie chez les psychiatres des Hauts-de-France et d'Occitanie. *L'Encéphale*. 1 oct 2021;47(5):441-4.
120. Pierrat L, Schwan R, Gross G. Facteurs limitant la prescription de l'électroconvulsivothérapie : enquête nationale auprès de psychiatres français. Université de Lorraine; 2022.
121. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of Stimulus Intensity and Electrode Placement on the Efficacy and Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy. *N Engl J Med*. 25 mars 1993;328(12):839-46.

VU

NANCY, le **02 mai 2023**

Le Président de Thèse

NANCY, le **04 mai 2023**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Raymund SCHWAN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12958C**

NANCY, le **12 mai 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les maladies neurodégénératives s'accompagnent fréquemment de symptômes psychocomportementaux liés aux démences (SPCD). Ces symptômes majorent le risque d'hospitalisation et d'institutionnalisation et mettent en difficulté l'entourage mais aussi les professionnels de santé. Actuellement, les traitements utilisables dans cette indication peuvent parfois se montrer insuffisants et être mal tolérés lorsqu'il s'agit de traitements médicamenteux. Or, de nouvelles thérapeutiques comme la neurostimulation pourraient permettre d'améliorer ces symptômes. L'objectif de ce travail de thèse était de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles concernant l'intérêt de l'électroconvulsivothérapie (ECT) et de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans la prise en charge des SPCD chez les patients porteurs de maladies neurodégénératives. Cinq études portant sur l'ECT et sept études sur la rTMS ont été identifiées. Les populations étudiées étaient atteintes de maladies neurodégénératives compliquées de SPCD. Ces derniers ont été évalués par diverses échelles génériques et spécifiques à plusieurs reprises au cours des études. Ces techniques ont montré un bon profil de tolérance et semblent présenter une efficacité dans cette indication. Ces résultats suggèrent que les techniques de neurostimulation pourraient s'inscrire dans la prise en charge des patients atteints de démences compliquées de SPCD lorsque ceux-ci sont notamment réfractaires aux thérapeutiques habituelles. Les données actuelles de la littérature semblent prometteuses mais elles devront être confirmées par des études futures.

TITRE EN ANGLAIS : Neurostimulation and behavioral and psychological symptoms of dementia : a narrative review of recent data from the literature

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2023

MOTS CLÉS : ECT, rTMS, neurostimulation, neuromodulation, BPSD, neuropsychiatric symptoms, neurodegenerative diseases

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye BP 20199

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX
