



HAL
open science

Intérêt de la TMS au long cours au sein d'une population de patients âgés déprimés résistants

D. Januel, R. Benadhira, S. Braha, D. Gastal, I. Zodi

► **To cite this version:**

D. Januel, R. Benadhira, S. Braha, D. Gastal, I. Zodi. Intérêt de la TMS au long cours au sein d'une population de patients âgés déprimés résistants. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 2010, 168 (3), pp.179. 10.1016/j.amp.2007.11.021 . hal-00632290

HAL Id: hal-00632290

<https://hal.science/hal-00632290>

Submitted on 14 Oct 2011

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.

Accepted Manuscript

Title: Intérêt de la TMS au long cours au sein d'une population de patients âgés déprimés résistants

Authors: D. Januel, R. Benadhira, S. Braha, D. Gastal, I. Zodi

PII: S0003-4487(09)00121-8
DOI: doi:10.1016/j.amp.2007.11.021
Reference: AMEPSY 1008

To appear in: *Annales Médico-Psychologiques*

Received date: 21-10-2007
Accepted date: 22-11-2007

Please cite this article as: Januel D, Benadhira R, Braha S, Gastal D, Zodi I, Intérêt de la TMS au long cours au sein d'une population de patients âgés déprimés résistants, *Annales medico-psychologiques* (2008), doi:10.1016/j.amp.2007.11.021

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



*Mémoire***Intérêt de la TMS au long cours au sein d'une population de patients âgés déprimés résistants****Six month TMS treatments in elderly resistant depressed patients****D. Januel, R. Benadhira, S. Braha, D. Gastal, I. Zodi**

Unité de Recherche Clinique (URC), Secteur G03, EPS de Ville-Evrard à Saint-Denis, 5 rue du Dr Delafontaine, 93200 Saint-Denis, France

Auteur correspondant : D. Januel

Email : urcve@freesurf.fr

Tel : 00 33 1 49 71 71 59

Fax : 00 33 1 49 71 71 09

Reçu le 21 octobre 2007 ; accepté le 22 novembre 2007

Résumé :

Le traitement des patients déprimés âgés présente des difficultés spécifiques liées à la fréquence dans cette population des comorbidités somatiques, des effets indésirables des antidépresseurs et de la chimio-résistance. Dans ce contexte, la TMS pourrait présenter un certain nombre d'avantages par rapport aux ECT notamment en raison de la rareté de ses contre-indications (hormis l'épilepsie) et de l'absence d'effets secondaires cognitifs. Cependant, peu d'études ont évalué l'intérêt de la TMS dans cette population et aucune ne l'a fait sur une période supérieure à un mois. Nous rapportons les résultats d'une étude ouverte portant sur 12 patients âgés de 70 ans ($\pm 6,24$), déprimés résistants traités par quatre semaines consécutives de TMS du lundi au vendredi (10 Hz sur le cortex dorso-latéral préfrontal gauche [DLPFC], à 80 % du seuil moteur, 26 trains de 6 secondes avec un intervalle inter-train de 30 secondes) suivies de cinq mois de séances de maintenance. Une évaluation cognitive a été réalisée avant le début du traitement et à la fin des six mois. La moyenne des scores de l'HDRS est passée de $22,50 \pm 2,84$ avant traitement à $10,25 \pm 4,18$ après un mois et s'est maintenue sur les six mois ($9,81 \pm 7,6$). Aucun effet secondaire cognitif ou somatique n'a été observé. Les deux principales limites de cette étude sont le petit nombre de patients inclus et l'absence de groupe contrôle. Ces résultats suggèrent un bénéfice thérapeutique de l'association TMS-antidépresseurs dans le traitement des dépressions résistantes du sujet âgé

et un intérêt des TMS de maintenance dans la prévention des rechutes dépressives. Cependant, ces résultats préliminaires doivent être confirmés par des études en double aveugle.

Abstract

Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment (rTMS) in elderly depressed subjects (> 60 years) should be assessed in view of the absence of severe side effects. But most of the results in the literature were negative probably due to too short a duration of TMS treatment in this particular population.

In this article, the authors report the results of an open study over a six month period : one month of curative treatment followed by an average of five months of maintenance sessions. 12 refractory elderly depressed patients were included (5 men and 7 women, 9 unipolar and 3 bipolar according to the DMS-IV criteria), aged between 60 and 78 years (70 ± 6.24) and no responders to at least two different antidepressants over 6 weeks. The average duration of depressive disease was 10.88 years (10.13) with an average of 3.82 (3.28) number of hospitalizations). All patients provided informed consent.

During the first period, patients received a daily session of rTMS, 5 days a week for the first and second week then three sessions a week for the third and fourth week. The stimulation was performed on the left dorsolateral prefrontal cortex (10 Hz, 80 % of the motor threshold, 26 trains of 6 seconds with an interval of 30 seconds)

In the second period, patients received one weekly session during the second month (M2), then one rTMS session each fortnight the following months. The Hamilton depression rating scale (17 items) was used to assess the intensity of depressive symptoms. Clinical ratings were assessed at baseline, each week during the first month and monthly for five months (M6). The authors used a 50 % reduction criteria in HDRS scores following treatment compared to baseline for responders, and HDRS < 8 for patients in remission.

The results show a significant drop in HDRS scores after one month of rTMS : at baseline 22.50 ± 2.84 versus at M1 10.25 ± 4.18 , $p < 0.001$).

Two no responders received only one month of rTMS treatment. The other responder patients (N=10) had the possibility of receiving the treatment by rTMS maintenance for five months. The HDRS score showed no difference between the mean HDRS score at M1 and M6 ($p > 0.05$). We noted a high score in compliance to the TMS treatment in this sample : 75 % (N=9) at M6 with only 3 drop-outs. No side effect was reported, except headache.

The absence of cognitive effects is a strong argument in favor of TMS use in this population.

Nevertheless, new double blind studies are needed to confirm this therapeutic tool and the benefits of rTMS in the treatment of elderly resistant depressed people.

Mots-clés : Cognition ; Dépression résistante ; Population âgée ; TMS d'entretien

Keywords : Cognition; Elderly People; Maintenance TMS; Resistant Depression

1. Introduction

La prescription d'antidépresseurs chez le sujet âgé nécessite un certain nombre de précautions en raison de la fréquence dans cette population des comorbidités somatiques (cardiovasculaire, maladies neurologiques comme le parkinson, cancers, endocrinologiques comme le diabète) nécessitant des précautions particulières d'emploi. La préservation et la restauration des fonctions cognitives demandent également des adaptations thérapeutiques particulières. Dans cette population vulnérable, le rapport bénéfice/risque des traitements médicamenteux habituels doit être correctement évalué en raison de la potentielle gravité des effets indésirables (chutes, constipation ou occlusion, confusion) et de leurs conséquences en terme de pronostic. Dans ces conditions, le traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) peut être une option thérapeutique en raison de l'absence d'effets secondaires indésirables sévères [12].

La rTMS est un outil d'investigation non invasif de la cartographie cérébrale et de l'étude de la neuroexcitabilité. Les données de la littérature démontrent l'excellente tolérance de cette méthode d'investigation [12]. Plusieurs études randomisées ont montré une efficacité thérapeutique de la TMS dans les troubles de l'humeur [7,8,12,15]. Huit méta-analyses sur neuf ont montré une efficacité de la TMS dans la dépression [5,14]. Cependant, ces études n'incluaient que des patients âgés de 18 à 65 ans et un nombre plus réduit d'études concernait les patients âgés de plus de 65 ans. Nous n'avons recensé que six études dans la littérature pour cette population âgée, dont quatre études ouvertes et deux en double aveugle (table 1 : [6,4,9,10,11,13]). Malheureusement, la comparaison des résultats de ces différentes études reste difficile en raison de la variété des paramètres de stimulation et des méthodologies utilisées :

- critères d'inclusion des patients variable : dépression vasculaire ou résistante, épisode simple ou récurrent ;

- faible taille des échantillons (3 à 20 patients) avec une durée moyenne de traitement de 15 jours. Seule une étude propose un traitement d'un mois [6] ;

- si le site de stimulation dans ces études est toujours le cortex dorsolatéral préfrontal gauche, les autres paramètres de stimulation sont variables (fréquence, intensité de la stimulation, nombre de stimuli...);

- enfin, seules trois études sur les six évaluent les fonctions cognitives : elles ne montrent aucun effet secondaire indésirable, une étude suggérant même une amélioration de la fluence verbale [5].

En plus de la résistance au traitement chez le patient déprimé âgé, quelques études négatives ont émis l'hypothèse d'un facteur spécifique de résistance lié à l'atrophie corticale fréquemment retrouvée chez les patients âgés [1].

En conclusion, peu d'études ont évalué l'efficacité thérapeutique de la TMS chez le sujet âgé déprimé et ont estimé son impact cognitif. Par analogie avec les traitements antidépresseurs médicamenteux, nous faisons l'hypothèse que l'obtention dans cette population d'une réponse thérapeutique minimale par la TMS nécessiterait une durée de traitement plus longue que celle proposée habituellement dans les études.

Dans cet article nous rapportons les résultats d'une étude pilote ouverte portant sur 12 sujets âgés déprimés résistants, traités par une cure d'un mois de rTMS suivie de cinq mois de traitement de maintenance.

2. Méthode

Il s'agit d'une étude ouverte dont l'objectif est d'évaluer l'effet à long terme d'un traitement par rTMS sur une population de 12 patients déprimés âgés résistants. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé après une explication détaillée de l'étude. L'évaluation était effectuée par le même psychiatre tout au long de l'étude.

Douze patients droitiers déprimés (cinq hommes et sept femmes, neuf unipolaires et trois bipolaires selon les critères du DMS-IV), âgés de 60 à 78 ans (moyenne de $70 \pm 6,24$), n'ayant pas répondu à au moins deux séquences d'au moins six semaines d'antidépresseurs de classe différente à posologie efficace ont été inclus dans cette étude. Les pathologies neurologiques (notamment antécédent de comitialité) et les antécédents de traumatisme crânien étaient des facteurs d'exclusion.

La durée moyenne de la maladie dépressive était de 10,88 ans (10,13) avec un nombre moyen d'hospitalisations de 3,82 (3,28). Neuf patients présentaient une comorbidité

somatique, facteur potentiel de résistance au traitement antidépresseur : atrophie corticale pour sept patients, hypothyroïdie sous traitement pour trois, insuffisance rénale chronique pour un et cancers pour deux (cancer colique et du sein en rémission avec un suivi régulier). Enfin, trois patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension et diabète type II, infarctus du myocarde, obésité, tableau 2). Ces patients étaient souvent traités par une association de plusieurs antidépresseurs (trois patients) ou thymorégulateurs (un patient), trois avaient un antipsychotique (risperidone, olanzapine). Après quatre semaines au moins sans résultat d'un nouvel antidépresseur, la TMS était proposée comme traitement adjuvant, sans modification des posologies d'antidépresseurs.

Les patients ont été stimulés à l'aide d'une sonde en forme de 8 de 70 mn avec un appareil Magstim Super Rapid stimulator (Inomed). Durant la première phase de traitement les patients recevaient une session de stimulation par TMS cinq jours par semaine pendant deux semaines puis trois sessions par semaine les deux semaines suivantes. Le site de stimulation était le cortex dorsolatéral préfrontal gauche (10 Hz, 80 % du seuil moteur, 26 trains de 6 secondes avec un intervalle intertrain de 30 secondes). Le seuil moteur était déterminé avant chaque séance. Le seuil moteur est défini par l'intensité minimale de stimulation du cortex moteur primaire gauche, nécessaire pour obtenir au moins cinq réponses motrices du muscle abducteur du pouce controlatéral. La stimulation était ensuite effectuée sur un point situé 5 cm en avant de l'aire motrice principale correspondant au cortex dorsolatéral préfrontal [12].

Durant la seconde phase, les patients recevaient une session hebdomadaire pendant un mois puis une tous les 15 jours pendant les mois suivant. Cette seconde période constituait la phase d'entretien du traitement.

Pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs, nous avons utilisé l'échelle de depression d'Hamilton à 17 items (HDRS 17). Les évaluations cliniques étaient effectuées avant le début du traitement pour définir un niveau de base, chaque semaine le premier mois puis tous les mois jusqu'au sixième mois. La réponse était définie par une baisse d'au moins 50 % au score de l'HDRS et la rémission par un score inférieur à 8 à cette échelle.

Un bilan biologique, un EEG et une imagerie cérébrale (IRM) étaient effectués au moment de l'inclusion.

Enfin, une évaluation neuropsychologique d'une durée de 130 mn environ était effectuée avant le début du traitement et à la fin des six mois.

Pour l'analyse statistique nous avons utilisé le logiciel Prims 3 Graph Pad (Graph Pad software Inc. San Diego, USA) et le test de Tukey Kramer, ANOVA, avec un seuil de significativité de 5 % ($p < 0,05$).

3. Résultats

Dix patients sur 12 inclus au départ ont terminé l'étude. Les résultats à un mois ont montré une diminution statistiquement significative des scores à l'HDRS : $22,50 \pm 2,84$ à J0 versus M1 $10,25 \pm 4,18$, $p < 0,001$. Sept patients sur 12 étaient répondeurs ou en rémission et cinq étaient répondeurs partiels. Aucun effet indésirable sévère n'a été observé durant toute la durée du traitement. Après le premier mois et jusqu'au sixième mois, deux non répondeurs parmi les 12 patients ont reçu seulement un mois de TMS. Les autres patients répondeurs (N=10) avaient la possibilité de bénéficier d'un traitement de maintenance. Finalement sept patients étaient en rémission au bout des six mois, un répondeur et quatre perdus de vue (dont trois non répondeurs et un patient ayant arrêté le traitement après le premier mois). La moyenne des scores de l'HDRS ne montrait pas de différence significative entre le premier et le sixième mois ($p > 0,05$, ANOVA, tableau 3). Nous avons noté un score de compliance élevé dans cet échantillon de 75 % (N=9) à M6 avec seulement trois perdus de vue (deux rechutes à M1 avec un score HDRS > 18 et un patient qui a refusé de poursuivre le traitement après le deuxième mois. Hormis quelques céphalées répondant bien aux antalgiques habituels, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Neuf patients sur 12 ont accepté les évaluations cognitives à l'inclusion et à six mois. Cet intervalle de six mois a été choisi pour éviter un effet d'apprentissage. Les résultats ne montrent pas de différence significative dans les performances cognitives pour ces deux évaluations ($p > 0,05$, ANOVA).

4. Discussion

Les résultats que nous rapportons dans cet article suggèrent un bénéfice thérapeutique de la TMS pour les patients âgés déprimés résistants à la fois en traitement curatif et de maintenance. En fait, quatre à six semaines de traitement sont probablement nécessaires dans cette population pour évaluer l'efficacité de la TMS. Ce délai pourrait expliquer les faibles résultats obtenus dans les autres études qui utilisaient une durée moyenne de traitement de deux semaines, probablement insuffisante. Il semble en effet qu'en plus de l'atrophie corticale et des comorbidités somatiques, le taux de réponse dans cette population dépende plus

particulièrement de la durée du traitement. Concernant les performances cognitives, nos résultats confirment les données des études précédentes qui montrent l'innocuité, voire l'effet procognitif de la TMS dans cette population de patients déprimés de plus de 60 ans [2,4,9]. Nous faisons l'hypothèse que le bénéfice clinique obtenu pourrait être lié à l'action sur la neuroplasticité cérébrale de la TMS sur le cortex préfrontal, en raison de l'implication de cette région dans les processus dégénératifs liés à l'âge. Cependant nous pouvons relever quatre limites dans cette étude :

1. L'absence de traitement placebo qui ne permet pas la comparaison avec un groupe contrôle.
2. Le faible nombre de patients inclus dans l'étude.
3. L'hétérogénéité du groupe en terme clinique (unipolaire et bipolaire), thérapeutique (antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques) et des comorbidités somatiques associées caractéristiques des patients psychiatriques âgés.
4. Le choix des paramètres de stimulation utilisés peut être critiqué puisque des auteurs comme Nahas et al. ont montré que l'activation cérébrale était proportionnelle à l'intensité de la stimulation [11]. Il n'existe cependant pas de consensus international sur ce point.

En conclusion, la TMS pourrait constituer une alternative thérapeutique en cas de résistance au traitement dans la dépression et potentialiser l'effet des traitements qui restent inefficaces lorsqu'ils sont utilisés seuls. De plus, l'absence d'effets cognitifs indésirables, voire l'effet procognitif, est un argument fort en faveur de l'utilisation de la TMS dans cette population fragilisée, notamment en comparaison des ECT ou de certains antidépresseurs (tricycliques particulièrement). Enfin, ces résultats pourraient ouvrir des perspectives thérapeutiques dans d'autres indications (tableau prédémentiel, ou troubles cognitifs légers). Cependant, des études en double aveugle sont nécessaires pour confirmer l'intérêt et le bénéfice de cet outil thérapeutique dans la population spécifique des sujets âgés déprimés résistants.

Tableau 1. Etudes de personnes âgées déprimées résistantes traitées par TMS (âge > 60ans)

Auteurs	Type d'étude	Patients	Échelle	Site de stimulation	- Stimulation - durée de traitement (en jours) - Fréquence (Hz) - Seuil moteur (%)	ATD	Résultats cognition	Résultats cliniques
Januel <i>et al.</i>	Études ouverte	N=3 67± 9,64 années (3H)	HDRS	DLPFCG	- 1600 - 20 jours - 10Hz -80 % SM	+	+	+
Fabre <i>et al.</i> 2004 2004	Etude ouverte	N= 11 67,9 ± 6,7 années (5F/6H)	HDRS	DLPFCG	- 1600 - 10 jours - 10Hz -100%SM	0	FV NS	- 5R /11
Nahas <i>et al.</i> 2004	Etudes ouverte	N=18 61,2 ± 7,3 années (11F/7H) RMD UP et BIP	HDRS	DLPFCG	- 2400 - 15 jours - 10Hz - 114 % SM -100 %SM	+	Non	- 5/18 4 rémission
Mosimann <i>et al.</i> 2004	Double aveugle	N=24 62 ± 12 années (10F/14H) EDMUP	BDI-21 HDRS	DLPFCG	- 1600 - 10 jours - 20Hz - 100 %SM-	+	Non significatif test	- NS 20 %/17%
Manes <i>et al.</i> 2001	Double aveugle	N=20 60,7 ± 9,8 années (10F10/H) EDMR	HDRS	DLPFCG	- 800S - 5 jours - 20Hz - 80 %SM	0	Non testé	- NS 3R dans chaque groupe
Rektokova <i>et al.</i> 2004	Etude ouverte Cross over 2 sites de stimulation	N=7 72 ,9 ± 3,4 années (2F/ 5H) Maladie cérébrovasculaire	HDRS	DLPFCG CMG (control)	- 450 - 2jours - 10Hz - 100 %SM	Pas d'information	+ Stroop et digit symbol	HDRS à D0=7.3 (9.1) Pas de modification

Abréviations : H :Homme; F : femme; HDRS : Hamilton Depression Rating Scale ; CDLPFG : Cortex Dorso-lateral Prefrontal Gauche ; CMG : Cortex Moteur Gauche ; NS : No Significatif ; EDMR : Episode Dépressif Majeur Résistante ; EDMVAS : Episode Dépressif Majeur Vasculaire; EDM-UP : Episode Dépressif Majeur Unipolaire ; R : répondre ; Jours de TT : jours de traitement; ATD :antidépresseurs; SM : Seuil Moteur ; FV : Fluence verbale

Tableau II : Données et résultats de l'échantillon.

Patients	Durée de la maladie (année)	Âge, sexe	Type de dépression	HDRS		BL vs M1 BL vs M6	Anova M1 vs M6
				BL, M1, M6			
N= 12	10,88 (10.13)	70 (6,24) 5 M / 7F	9UP / 3 BIP	22,50 (2,84) (4,18) 9,81.(6)	10,25	P<<0,001 P<<0,001	p>0,05,

Abréviations : BL : baseline, UP : Unipolaire ; Bip bipolaire; M1 :1 mois de traitement; M6 : six mois de traitement

Références

- [1] Baldwin RC. Prognosis and outcome studies in late-life depression. *Clinical Neurosciences* 1997;4:16-22.
- [2] Barnes RC. Maintenance electroconvulsive therapy and cognitive function. *Br J Psychiatry* 1997;170:295-87.
- [3] Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve, and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20:110-6.
- [4] Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder JF, De Montigny C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *International journal of Geriatric Psychiatry* 2004;19:833-42.
- [5] Herrman LL, Ebmeir KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1870-6.
- [6] Januel D, Saba G, Rocamora JF, Stamatiadis L, Kalalou K, Dumortier G. Recurrent episode in three older patients suffering from resistant depression: positive response to TMS treatment. *International journal of Geriatric Psychiatry* 2004;19: 493-4.
- [7] Klein E, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double- blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315-20.
- [8] Loo CK. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord* 2005;88:255-67.
- [9] Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg D, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Research* 2004;126:123-33.
- [10] Manes F, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *International Psychogeriatrics* 2001;13:226-31.
- [11] Nahas Z, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K, Yamanaka K, et al. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depression and Anxiety* 2004;19:249-56.
- [12] Pascual-Leone AWE, Grafman J, Hallett M. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp Brain Res* 1996;107:479-85.
- [13] Rektorova I, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *Journal of neurology Sciences* 2005;15:157-61.
- [14] Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiologie Clinique* 2006;36:157-83.
- [15] Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:162-6.