



HAL
open science

Effets de la tDCS sur les principaux symptômes neuropsychiatriques (apathie, dépression) chez des patients atteints d'un trouble neurocognitif mineur

Johanna Cabane

► **To cite this version:**

Johanna Cabane. Effets de la tDCS sur les principaux symptômes neuropsychiatriques (apathie, dépression) chez des patients atteints d'un trouble neurocognitif mineur. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03463888

HAL Id: dumas-03463888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463888v1>

Submitted on 2 Dec 2021

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.

UNIVERSITE CÔTE D'AZUR

ANNEE 2020



THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

**EFFETS DE LA tDCS SUR LES PRINCIPAUX SYMPTOMES
NEUROPSYCHIATRIQUES (APATHIE, DEPRESSION) CHEZ DES
PATIENTS ATTEINTS D'UN TROUBLE NEUROCOGNITIF MINEUR**

Présentée et soutenue le 21 octobre 2021,

A la faculté de Médecine de Nice

Par **Johanna CABANE**

Née le 17 juillet 1990, à Nice (06)

MEMBRES DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Faredj CHERIKH

Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA

Monsieur le Docteur Kevin RIVIERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Philippe ROBERT

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel BENOIT,

Vous me faites l'immense honneur de présider ce jury de thèse.

Vos compétences professionnelles et votre finesse clinique font de vous un exemple.

Je mesure le privilège d'avoir pu bénéficier de votre savoir-faire et de votre bienveillance durant ces quatre années d'internat.

Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Faredj CHERIKH,

Vous avez accepté de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Votre appui constant, votre dévouement bienveillant et votre altruisme permanent à mon égard m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je garderai toujours en mémoire la chance qui a été la mienne de pouvoir compter à tout moment sur vous, vous qui êtes, au-delà de tout professionnalisme, un homme empreint d'une rare compassion.

Votre façon d'exercer fait de vous un modèle. Vous m'avez transmis votre passion pour la psychiatrie.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma plus profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA,

Tu me fais l'honneur d'évaluer ce travail de thèse et je te remercie de m'avoir laissé prendre part à ce projet.

Je te remercie pour ton expertise dans la réalisation de ce travail. Ton savoir, ta rigueur scientifique et ta passion pour la psychiatrie rendaient ta présence évidente.

Sois assuré de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Kevin RIVIERE,

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de prendre part à ce jury.

Je te remercie pour tes qualités pédagogiques et ta disponibilité constante.

Ton écoute et les conseils que tu m'as prodigués m'ont été précieux.

Sois assuré de ma plus sincère reconnaissance et de ma toute ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Philippe ROBERT,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse, je vous suis très reconnaissante de m'avoir confié ce travail qui vous tient à cœur et j'espère être à la hauteur de la tâche.

Je vous remercie pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard dès le premier jour. J'ai beaucoup appris durant ces deux semestres à vos côtés.

Votre rigueur scientifique et vos compétences cliniques sont reconnues de tous, et je vous suis reconnaissante de les avoir partagées avec moi.

Votre disponibilité constante m'a permis de mener à bien ce travail.

Soyez assuré de ma plus haute considération et de mon plus profond respect.

A mon Chat. Tu es incontestablement le mari dont j'ai toujours rêvé, toi qui me combles au quotidien de tout ton amour, je suis tellement fière d'être ton épouse. Tu es toujours là pour moi dans les (très) bons comme dans les mauvais moments, et je ne t'en remercierai jamais assez. Tu es mon double, mon meilleur ami, mon âme sœur, et, le meilleur pour la fin, le père adoptif de Nala ! Je remercie, la vie de t'avoir mis sur mon chemin en ce 15 avril 2017, car tu es la meilleure chose qui me soit arrivée. Je t'aime plus qu'hier et moins que demain.

A mon papa, qui me couvre de son amour depuis le jour de ma naissance. Merci (et le mot est faible) pour ce que tu as fait et continues à faire pour moi. Merci pour ton soutien indéfectible, sans ne jamais m'avoir jugée. Tu me disais « tu danseras dans les bras de papa », et j'ai été très fière de le faire en ce plus beau jour de ma vie.

A ma maman. Merci pour ton amour infini, pour ta dévotion, pour toujours te plier en 4 pour moi et pour tous ceux que tu aimes. Sans toi, ma vie n'aurait pas la même saveur. Tu es la meilleure maman dont je puisse rêver, je ne te changerais pour rien au monde Tu es un modèle et j'espère t'arriver à la cheville un jour.

A mon petit frère, Cédric. Je suis très fière de l'homme que tu es devenu, malgré mes tortures quand tu étais petit ! Drôle, gentil, généreux, serviable, dévoué, et toujours prêt à tout pour ceux que tu aimes. Merci pour ton soutien sans failles, pour ta bonne humeur, tu es un rayon de soleil et je suis fière que tu sois mon frère.

A Ned, notre musicien. Je suis très heureuse que tu fasses partie de la famille. Merci pour ta positivité à toute épreuve.

A mon parrain, François. Comme tu l'as si bien dit lors de ton magnifique discours, nous avons tous les deux cette connexion si spéciale, qui rend si agréable le fait de me confier à toi et qui rend ton avis si important pour moi. Merci de m'avoir tenu la main ces 31 années et d'avoir été autant présent durant les épreuves. Tu es un deuxième papa.

A Mireille. Merci pour tout ton amour. Tu es à mes yeux un exemple de gentillesse, de générosité, de dévouement et de bienveillance. Je suis tellement heureuse de t'avoir dans ma vie, et je sais que tu seras toujours là pour moi, comme tu me l'as déjà prouvé.

A Ambre, ma cousine, mon témoin de mariage, mais surtout ma sœur de cœur. Tant de souvenirs partagés, de fous rires, d'expériences, de premières fois, de rôles de cinéma... nous avons véritablement grandi ensemble. Tu excelles dans ta passion et je suis persuadée qu'une grande carrière t'attend. Je suis certaine que des tonnes de bons moments nous attendent encore et j'ai hâte qu'on les partage. Merci d'être toi.

A Leslie, ma grande cousine qui a toujours veillé sur moi. Vous avez eu avec ton merveilleux mari Bertrand le plus beau des cadeaux du monde avec l'arrivée de Maxence, et tu mérites tellement ce bonheur ! Ton extrême bonté de cœur est une qualité rare qui m'épate chaque jour davantage.

A Ophélie. Je suis si heureuse qu'on rattrape le temps perdu avec tous ces bons moments que l'on passe ensemble. Ton naturel et ta sincérité font de toi une personne rare et précieuse, sans oublier ton humour et nos fous rires. Reste comme tu es (et honore mes cadeaux).

Bernard et Véro, toujours là pour me faire rire et me soutenir. Je suis très heureuse que vous soyez revenus en France et que l'on ait pu se rapprocher. Bernard, malgré ta pudeur, tu es un homme au grand cœur sur qui je sais que je pourrai toujours compter.

A Norman, notre mannequin footballeur. Je te souhaite le meilleur tant sur le plan personnel que professionnel.

A Annie, avec qui j'ai fait les 400 coups ! Merci pour ton optimisme légendaire et ta joie de vivre contagieuse. Tu es pour moi comme une seconde mamie (avec bien sûr 10 ou 20 ans de moins !). Merci de me transmettre ton bonheur, merci pour tous ces moments de fous rires, pour nos voyages et nos frasques à l'aéroport. Merci d'être toujours une oreille attentive et merci pour ta présence à mes côtés, toi qui es toujours là.

A Papi, avec qui j'ai tant de souvenirs à la Bollinette.

A Mamie, qui je le sais aurait tant aimé partager ce grand jour. Tu vis et vivras toujours dans mon cœur, tu as marqué ma vie et tu me manques beaucoup.

A Maryline, qui m'a toujours soutenue et qui est toujours prête à partager des moments de joie et de rires. Merci d'être toujours là pour moi, tu es ma cousine sur qui je peux toujours compter, et qui m'a toujours fait tellement rire (avec tes magazines de l'Equipe) ! Je suis très heureuse que tu vives de ta passion depuis toujours et que tu partages ta vie avec Baptiste.

A Romain, qui est devenu un homme incroyable plein de qualités. Merci pour ta présence dans les moments difficiles et bien sûr dans les bons moments. Je te souhaite le meilleur et beaucoup de bonheur avec Aude.

A Laura et Ghis. Félicitations pour la jolie famille que vous formez avec Manon et Malo, sans oublier vos compétences médicales.

A Mathilde, Emerson, Julien, pour leur bonheur contagieux. Je n'oublierai jamais tous les moments partagés chez Papito et Mamita, et j'espère que l'on ne vous a pas trop torturé !

A Ines, Pauline et Marc-Antoine, les « petits derniers ». Je vous souhaite de continuer à vous épanouir dans vos vies et de garder ce grain de folie que vous avez tous les trois.

A mes beaux cousins, Christian et Claire.

A Marie-Christine, ma marraine, et Pierre, toujours prêts à nous accueillir la porte grande ouverte.

A Sylvie et Jean-Philippe, chez qui j'ai passé tant de bons moments, tant à Antibes qu'à Méribel.

A Jean-Pierre, notre médecin.

A Papito et Mamita, pour tous ces souvenirs d'enfance chez vous, où nous nous retrouvions entre cousins tous les mercredis.

A mes amis,

A Manon, qui m'est si chère. Ton amitié et ta bonté de cœur sont tellement importantes pour moi. Nous avons tant de souvenirs ensemble depuis le lycée, et j'espère plein d'autres à venir. Merci pour ton soutien permanent et ta bienveillance, tu as tant d'amour à donner. Vous formez une magnifique famille avec Ellie et Joseph, et je vous souhaite plein de bonheur.

A Martin, qui nous a fait l'immense honneur de jouer le canon de Pachelbel lors de notre entrée dans l'Eglise. Quel talent ! Félicitations pour être devenu un oncle, qui je suis sûre que tu seras (et que tu es déjà) parfait dans ce rôle. A toutes nos longues conversations que j'apprécie tant.

A Caro, pour sa constante bonne humeur et sa capacité à se mettre dans les situations les plus improbables. Merci de me faire toujours autant rire, chaque moment passé avec toi est une bouffée d'air frais. Je suis heureuse que tu m'aies fait rencontrer Shahab, même si je galère toujours en anglais !

A Camille, qui m'accompagne depuis le lycée, toujours partante pour faire des folies. Merci pour tous ces bons moments partagés, à Nice Tourette ou Saint-André ! Sans oublier la super maman que tu es avec tes amours Louise et Zoé.

A Anne-So, mon architecte et ma rugbywoman préférée, qui est aussi la personne avec la plus grande force de caractère que je connaisse et qui force mon admiration, mais aussi une amie qui arrive toujours à me donner le sourire. Dommage que mes prédictions pour le mariage ne se soient pas produites, et ce n'est pas faute de t'avoir encouragée !

A Sarah et David, ce si joli couple que j'ai vu évoluer. Merci pour votre bonne humeur, et continuez sur cette belle route !

A Julien, notre juju international mais aussi notre Maître Prandi ! Tu t'es transformé ces dernières années mais tu restes toujours aussi drôle et c'est vraiment agréable de passer des moments avec toi. Qu'est-ce qu'on a pu rigoler durant nos années lycée. Tu es aujourd'hui devenu un brillant avocat, ce qui force mon respect.

A Jonathan, Johnny John, avec qui j'ai partagé tant de bons moments depuis notre mémorable semestre à Fréjus. Je suis très fière de ton parcours professionnel et je te souhaite le meilleur dans ta vie. Je suis heureuse de te compter parmi mes amis.

A Nico, mon compagnon (caractériel !) du B4, avec qui j'ai tant de souvenirs. Tout a commencé par un apéro à l'internat avec un lendemain difficile... Garde ce grain de folie que j'aime tant. Par contre, il faudrait que tu viennes à Nice plus souvent !

Liste des abréviations

AI : Apathy Inventory

AES : Apathy Evaluation Scale

AES-C: Apathy Evaluation Scale – Clinician

AMI : Apathy Motivation Index

AMI BA : Behavioural Activation

AMI ES : Emotional Sensitivity

AMI SM : Social Motivation

AVQ : Activités de la Vie Quotidienne

BDI : Beck's Depression Inventory

BNP : Bilan Neuropsychologique

BREF : Batterie Rapide d'Effcience Frontale

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CGI : Clinical Global Impression

CGI-I : CGI-Improvement

CGI-S : CGI-Severity

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

CPF : Cortex PréFrontal

COF : Cortex OrbitoFrontal

DAS : Dimension Apathy Scale

DBS : Stimulation cérébrale profonde

DLPFC : Cortex Dorsolatéral Préfrontal

EDC : Épisode Dépressif Caractérisé

ESA : Équipes Spécialisées d'Alzheimer

FDA: Food and Drug Administration

HD-tDCS: High-Definition transcranial Direct Current Stimulation

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

IRS : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine

LARS : Lille Apathy Rating Scale

mA : Milliampère

MA : Maladie d'Alzheimer

MBI: Mild Behavioural Impairment

MCI: Mild Cognitive Impairment

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale

MMSE: Mini-Mental State Evaluation

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

NIBS : Non Invasive Brain Stimulation

NPI: Inventaire Neuropsychiatrique

NPS : Symptômes Neuropsychiatriques

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive

SHAPS : Snaith Hamilton Pleasure Scale

SLUMS: Saint Louis University Mental Status

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

tDCS: Stimulation transcrânienne à Courant Direct TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM : Tomographie par Émission de Positons

TNC : Trouble Neurocognitif

VmPFC : Cortex Préfrontal Ventromédian

VNS : Stimulation du nerf vague

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	1
SOMMAIRE.....	3
1. INTRODUCTION	6
2. CONTEXTE CLINIQUE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	9
2.1. CLASSIFICATION DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS.....	9
2.1.1. <i>Trouble neurocognitif mineur</i>	9
Généralités.....	9
Critères diagnostiques	11
Classification des MCI	13
Thérapeutiques actuelles	14
2.1.2. <i>Trouble neurocognitif majeur</i>	14
2.2. MALADIE D'ALZHEIMER ET DEMENCE VASCULAIRE : DEUX ETIOLOGIES PRINCIPALES DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS	15
2.2.1. <i>Maladie d'Alzheimer</i>	15
Epidémiologie	15
Aspects cliniques.....	15
Diagnostic.....	18
Traitements.....	20
2.2.2. <i>Démence vasculaire</i>	20
3. PLACE DES TROUBLES DE LA MOTIVATION ET DE L'HUMEUR DANS LE CADRE DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS.....	22
3.1. APATHIE	22
3.1.1. <i>Historique</i>	22
3.1.2. <i>Aspects neurobiologiques</i>	23
3.1.3. <i>Critères diagnostiques</i>	25
3.1.4. <i>Traitements</i>	28
Approches pharmacologiques.....	28
Approches non pharmacologiques.....	30
3.2. DEPRESSION	33
4. LA tDCS, UNE TECHNIQUE DE STIMULATION CEREBRALE	34
4.1. BASES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA tDCS	34
4.1.1. <i>Principes généraux</i>	34
4.1.2. <i>Historique</i>	35
4.1.3. <i>Description Technique</i>	37
4.1.4. <i>Mécanismes d'action</i>	38
4.2. APPLICATIONS CLINIQUES	40
4.2.1. <i>tDCS et troubles neurocognitifs</i>	40

tDCS et maladie d'Alzheimer.....	40
4.2.2. <i>tDCS et symptômes neuropsychiatriques</i>	41
Apathie.....	41
Dépression.....	42
Relations entre apathie et dépression.....	43
4.2.3. <i>Indications et intérêt dans les pathologies psychiatriques</i>	44
tDCS et schizophrénie.....	44
tDCS et addictions.....	45
tDCS et troubles du comportement alimentaire.....	46
4.2.4. <i>tDCS associée à un entraînement cognitif</i>	46
5. TRAITEMENTS A L'ETUDE.....	47
5.1. tDCS.....	47
5.2. ASAP.....	51
5.3. MEMO.....	52
6. CAS CLINIQUE.....	54
7. MATERIEL ET METHODES.....	62
7.1. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	62
7.1.1. <i>Objectif principal</i>	62
7.1.2. <i>Objectifs secondaires</i>	62
7.2. PLAN EXPERIMENTAL.....	63
7.2.1. <i>Sélection des patients</i>	64
Critères d'inclusion :.....	64
Critères de non-inclusion :.....	64
Critères d'exclusion.....	65
7.2.2. <i>Critères de jugement</i>	65
Critère de jugement principal.....	65
Critères de jugement secondaires.....	65
7.2.3. <i>Déroulement de l'étude</i>	66
Visite d'inclusion (V0).....	66
Phase de traitement (J1 à J12).....	67
Visite V1 (J12).....	69
Visite V2 (J28 +/- 7 jours).....	69
Visite V3 (J168 +/- 7 jours).....	70
7.2.4. <i>Calcul du nombre de sujets nécessaire</i>	70
7.3. BALANCE BENEFICES RISQUES.....	71
7.4. FAISABILITE ET EXPERIENCE ANTERIEURE DE L'EQUIPE.....	72
Expérience de la tDCS.....	72
7.5. EVENEMENTS INDESIRABLES.....	73
7.6. RECUEIL DES DONNEES.....	73
7.7. MODALITES ADMINISTRATIVES.....	73
7.7.1. <i>La réglementation</i>	73

7.7.2.	<i>Les principaux points éthiques.</i>	74
7.7.3.	<i>L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence.</i>	75
7.7.4.	<i>Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet</i>	75
7.7.5.	<i>Réalisation du projet et résultats.</i>	76
8.	DISCUSSION	78
8.1.	VALIDITE DES ECHELLES UTILISEES	78
8.1.1.	<i>MMSE</i>	78
8.1.2.	<i>Échelles évaluant l'apathie</i>	79
8.1.3.	<i>MBI-C</i>	84
8.2.	VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE	85
8.2.1.	<i>Paramètres intrinsèques</i>	85
8.2.2.	<i>Paramètres extrinsèques</i>	86
8.2.3.	<i>Effets de la stimulation du CPFLD chez les sujets sains comparativement aux sujets atteints d'un trouble neuropsychiatrique</i>	89
9.	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	91
9.1.	GENERALITES	91
9.2.	DEPRESSION ET TDCS	91
9.3.	APATHIE ET TDCS	94
10.	CONCLUSION	97
	BIBLIOGRAPHIE	98

1. Introduction

Le pourcentage de personnes âgées augmente avec les années dans tous les pays industrialisés : en 2017, 13% de la population mondiale avait plus de 60 ans. L'avancée en âge est l'un des principaux facteurs de risque de déficit des fonctions cognitives et de survenue d'un trouble neurocognitif.

Le Mild Cognitive Impairment (MCI), équivalent d'un trouble neurocognitif (TNC) mineur, représente un état intermédiaire entre la cognition normale et la démence, selon un continuum. Il s'agit d'un état pré-démence symptomatique. Ce terme a été introduit en 1988 par Peterson et al. à la Mayo Clinic de Rochester.

D'un point de vue épidémiologique, les données sont difficiles à établir avec précision compte tenu notamment de la variabilité des seuils pathologiques utilisés dans les études.

On constate que 13% des plus de 60 ans en 2017 présentent un MCI soit 962 millions de personnes (Jongsiriyanyong et al. 2018). Cette prévalence double tous les vingt ans.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la pathologie neurodégénérative la plus commune affectant la cognition. 24 millions de personnes souffrent d'une pathologie neurodégénérative, prévalence qui double tous les cinq ans.

Ces vingt dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux techniques de stimulation cérébrale non invasives, NIBS (Non Invasive Brain Stimulation), plus précisément la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation à courant continu (tDCS), laquelle est l'objet de cette thèse.

Les facteurs de risque des sujets susceptibles de développer une pathologie neurodégénérative ont été identifiés, permettant de mettre en évidence les patients qui tireraient le plus de bénéfices d'un traitement par NIBS.

Cette recherche a été guidée par l'avènement de la tDCS, technique de stimulation cérébrale non invasive, qui permet d'appliquer sur le crâne un courant de faible intensité grâce à des électrodes.

Dans les années 1960, plusieurs études se sont centrées sur ses effets sur la dépression chez les humains et les animaux. Mais l'avènement des psychotropes a conduit à un abandon précoce de cette méthode.

La recherche a repris au début du XXIème siècle avec les travaux de Nitsche et Paulus, qui ont étudié l'excitabilité du cortex cérébral avec des stimulations anodiques et cathodiques.

La tDCS a été utilisée dans le contexte de la dépression chez les sujets MCI principalement au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal (CPFLD), et a permis de montrer une amélioration sur la reconnaissance visuelle, l'apprentissage verbal, et le MMSE pour au moins 1 à 2 mois (Bystad et al. 2015 ; Khedr et al. 2014).

En 2020, Gangemi et al. ont appliqué une stimulation anodale sur le CPFLD gauche au rythme de 10 séances par mois pour une durée totale de 8 mois. Une diminution du déclin cognitif a été retrouvée par rapport à la sham-tDCS (forme inactive de stimulation). A noter que les effets de la stimulation dans les TNC dépendent du niveau de déclin cognitif (stade de la maladie).

L'apathie est le plus commun des symptômes des TNC. Elle se définit comme une perte de motivation et d'intérêt pour les activités de la vie quotidienne (AVQ). Dans les TNC, elle est associée à une dégradation de la qualité de vie, un déclin fonctionnel, une augmentation de la charge pour les accompagnants, et un risque d'institutionnalisation précoce. Il s'agit donc d'une cible thérapeutique importante.

La prévalence de la dépression chez les sujets MCI est de 32% (IC 95% ; 27-37) dans une méta-analyse de Ismail et al. (2017). La plupart des études retrouvent des résultats hétérogènes. Les critères diagnostics utilisés pour la dépression et le MCI n'influencent pas cette prévalence, ni l'âge.

La dépression confère un risque plus élevé de progression du MCI vers la démence (risque relatif : 1,28 ; $p=0,003$).

Les syndromes d'apathie et de dépression partagent des symptômes communs, mais il a été démontré selon plusieurs études de neuroimagerie qu'ils ont des voies neuronales distinctes.

La dépression fait partie des comorbidités psychiatriques les plus fréquentes dans la démence. Pour 30 % des personnes soignées pour dépression, les traitements ont des effets limités, voire nuls. Ce taux de résistance élevé encourage à reconsidérer sous un nouveau jour les techniques non médicamenteuses.

Dans ce travail de thèse, nous proposons d'étudier l'efficacité de la tDCS dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques les plus fréquents : dépression et apathie, chez les patients atteints d'un TNC mineur.

Nous proposerons dans ce travail d'exposer un protocole, auquel j'ai participé à la rédaction, étudiant plusieurs procédures d'évaluation de l'apathie et une perspective thérapeutique chez les patients atteints de TNC mineur, consistant en une combinaison de tDCS et d'entraînement cognitif, basée sur les dernières lignes directrices pour la conception d'essais thérapeutiques dans ce domaine. Nous évaluerons également, en plus de l'apathie, les fonctions cognitives et les symptômes affectifs et comportementaux.

Enfin, nous discuterons des perspectives thérapeutiques pour le traitement de la dépression et de l'apathie chez cette population.

2. Contexte clinique et justification scientifique

2.1. Classification des troubles neurocognitifs

Les TNC, incluant les MCI, les démences et les déliriums sont caractérisés par un déclin cognitif et fonctionnel. Les étiologies les plus fréquentes sont la MA, les événements cérébrovasculaires, la démence à corps de Lewy, la démence frontotemporale, les traumatismes crâniens, les infections, et l'alcoolisme.

2.1.1. Trouble neurocognitif mineur

Généralités

Le trouble cognitif (TNC) mineur équivalent d'un Mild Cognitive Impairment (MCI), représente un état intermédiaire entre la cognition normale et la démence. Il s'agit d'un état pré-démontiel symptomatique, dans un continuum où on peut distinguer :

- Le déclin cognitif normal pour l'âge
- Le déclin cognitif subjectif (tests neuropsychologiques normaux)
- Le MCI
- La démence

Le MCI est un syndrome défini comme un déclin subjectif et objectif de la cognition plus important que celui prévu pour l'âge et le niveau d'éducation chez un individu qui ne répond pas aux critères d'un diagnostic de démence.

Reisberg et al. ont introduit le terme MCI à la fin des années 1980.

En général, les patients souffrant de MCI font état de difficultés à apprendre de nouvelles informations, ou de difficultés de rappel des informations stockées. Six domaines peuvent être affectés : l'apprentissage et la mémoire, le fonctionnement social, les capacités visuospatiales, les fonctions exécutives, le langage, et l'attention complexe.

Le MCI, en plus de caractériser un état de déclin cognitif, a un pronostic défavorable pour l'évolution vers la démence. Les facteurs de risque d'évolution vers la démence sont : le degré de déclin, la sévérité des résultats du bilan neuropsychologique (BNP), la présence et l'importance de troubles du comportement à l'inventaire neuropsychiatrique (NPI), et les anomalies à l'IRM.

L'évolution peut se faire vers la régression, la stabilisation ou la démence. Les critères favorisant une amélioration sont (Sanford et al. 2017) :

- « Single domaine » MCI (voir ci-dessous)
- Présence d'une dépression
- Absence d'allèle apolipoprotéine E
- Bon volume hippocampique à l'IRM
- Scores élevés aux tests cognitifs
- Médicaments anticholinergiques

En revanche, même en cas de régression des symptômes de MCI, cette population de patients aura plus de risques d'évoluer plus tard vers un nouveau MCI ou vers une démence. Summers and Saunders ont suivi, à l'université de Tasmanie, en 2012, 81 patients présentant un MCI pendant 20 mois : 12,3% se sont convertis en démence, 24,7% ont régressé, et 62,9% sont restés stables.

L'évolution peut être ralentie voire stoppée en traitant les causes réversibles et en améliorant la qualité de vie. Les étiologies réversibles du MCI sont résumées dans la figure 1.

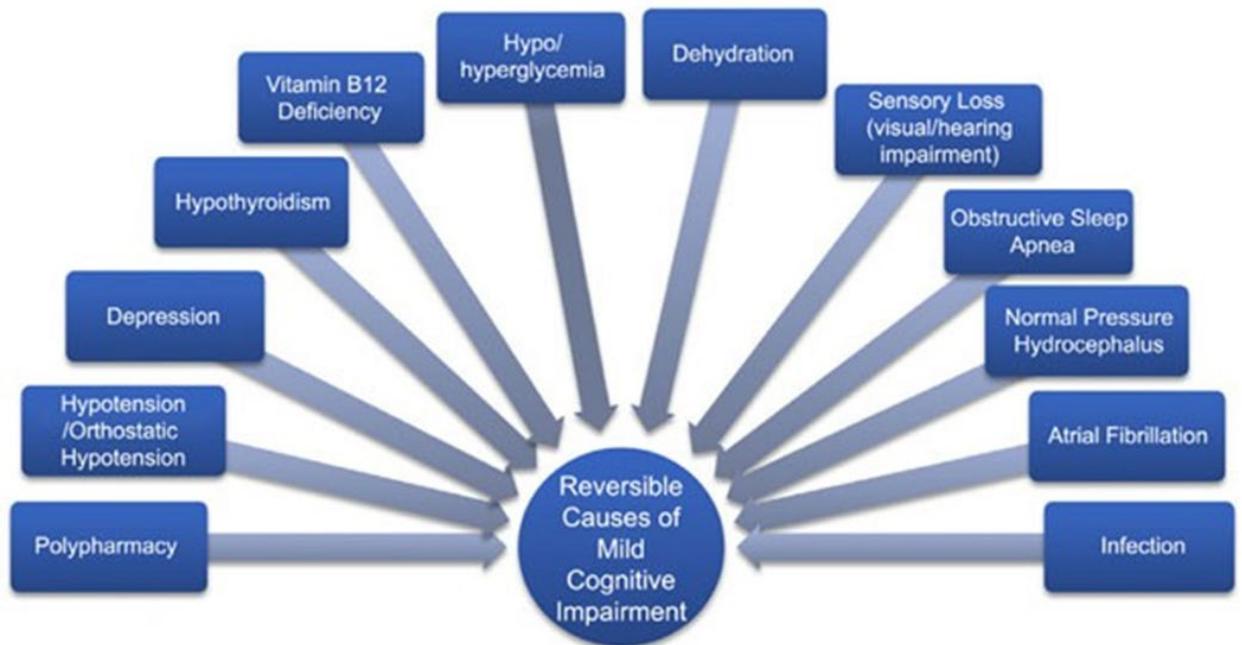


Figure 1 : Causes réversibles de MCI

Les MCI sont sous-diagnostiqués (50% ne le seraient pas à la première consultation), principalement en raison de la minimalisation des troubles par le patient, et de leur attribution à l'âge. Il conviendrait de donner plus de valeur aux avis des accompagnants et des soignants.

Critères diagnostics

Pour les MCI, on retrouve les critères diagnostics suivants :

- Plainte cognitive du patient et/ou d'un accompagnant et/ou d'un soignant
- Déclin cognitif dans un ou plusieurs domaines compte tenu de l'âge et du niveau d'éducation
- Indépendance pour les AVQ
- Absence de démence

A noter que la présence de troubles mnésiques n'est pas obligatoire.

Selon le DSM-5, le MCI est défini comme :

- 1) Évidence d'un modeste déclin cognitif par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
 - a) D'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin léger de la fonction cognitive ; et
 - b) D'un modeste déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée.
- 2) Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (c.-à-d., les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments sont préservées, mais des efforts plus grands, des stratégies compensatoires, ou une accommodation peuvent être nécessaires).
- 3) Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement, dans le cadre d'un délirium.
- 4) Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, le trouble dépressif majeur, la schizophrénie).



Figure 2: Caractéristiques du MCI

Ce schéma souligne qu'il doit y avoir un déclin subjectif et objectif.

Classification des MCI

Avant, le MCI représentait un déclin cognitif au niveau de la mémoire. Aujourd'hui, il est admis que le MCI peut toucher un ou plusieurs domaines cognitifs, liés ou non à la mémoire.

On distingue les MCI amnésiques (aMCI), les MCI non amnésiques (naMCI) ainsi que les MCI « single-domain » et « multiple-domain ».

Category	Types	Details
1	MCI amnesic	MCI with only memory deficit
2	MCI single-domain nonamnesic	MCI without memory deficit and only 1 domain of deficit such as attention deficits, language impairments, visuospatial impairment, or dysexecutive functions
3	MCI multiple-domain amnesic	MCI with memory deficit and 1 or more domain(s) of deficit
4	MCI multiple-domain nonamnesic	MCI with more than 1 domain of deficit but preserved memory

Abbreviation: MCI, mild cognitive impairment.

Tableau 1: Classification des sous-types de MCI

Selon les critères révisés de la Mayo Clinic, les patients atteints de MCI étaient classés comme MCI amnésique s'ils présentaient des déficits de performance aux tests neuropsychologiques de la mémoire épisodique, ou MCI non amnésique s'ils présentaient des déficits de performance aux tests neuropsychologiques ne faisant pas référence aux domaines cognitifs liés à la mémoire. La déficience pourrait être limitée à un domaine cognitif (« MCI single-domain ») ou à plusieurs domaines (« MCI multiple-domain »).

Les aMCI ont un risque de progression vers la MA en cas de cause neurodégénérative.

10 à 15% des aMCI évoluent en MA chaque année, contre 1 à 2% en population saine, d'autant plus que l'âge est avancé, que le niveau d'éducation est bas et qu'il s'agit d'un patient de sexe masculin (Anderson et al. 2019).

Thérapeutiques actuelles

Des thérapeutiques non pharmacologiques ont été étudiées :

- Modification des facteurs de risque
- Activité physique, davantage chez les femmes
- Alimentation adaptée : régime méditerranéen soit peu de graisses saturées et faible index glycémique, ce qui augmenterait la clairance de la protéine A β
- Éducation psychosociale
- Entraînement cognitif : à noter que les données sont insuffisantes cependant il est recommandé pour les praticiens de le prescrire

Les suppléments vitaminiques n'ont pas prouvé leur efficacité.

2.1.2. Trouble neurocognitif majeur

Le TNC majeur désigne les formes de démence (MA, démence vasculaire, démence frontotemporale et démence à corps de Lewy).

Le Neurocognitive Disorder Work Group, créé en 2008, décrit une altération de 6 principaux domaines cognitifs, cités précédemment.

Citons les critères diagnostics de trouble neurocognitif majeur selon le DSM-5 :

- 1) Évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
 - a) D'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive ; et
 - b) D'un déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée.
- 2) Les déficits cognitifs interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (c.-à-d., au minimum, besoin d'aide pour les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments).

- 3) Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement dans le cadre d'un délirium.
- 4) Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, le trouble dépressif majeur, la schizophrénie).

2.2. Maladie d'Alzheimer et démence vasculaire : deux étiologies principales des troubles neurocognitifs

2.2.1. Maladie d'Alzheimer

Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus courante de démence et serait à l'origine de 60-70% des cas.

Le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre 82 millions en 2030 et 152 millions d'ici 2050.

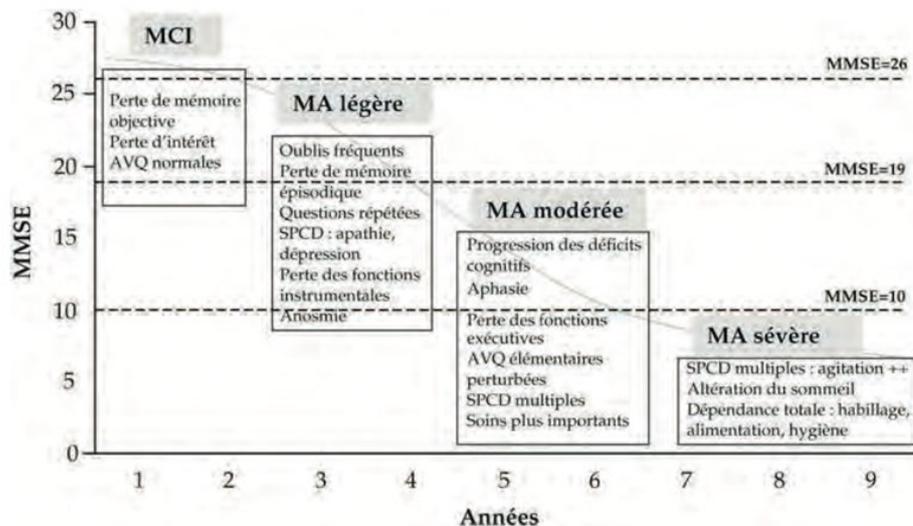
Plus de 35,6 millions de personnes dans le monde sont touchées par la maladie d'Alzheimer. Chaque année, on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de malades devrait presque doubler tous les 20 ans.

Aspects cliniques

Il existe une grande variabilité individuelle dans les signes cliniques observés. L'installation des troubles est en général insidieuse et mal repérable dans le temps. La phase de début est généralement marquée par des troubles mnésiques pouvant rester longtemps inaperçus car mis sur le compte du vieillissement normal ou dissimulés par les patients. La majorité des travaux montre en effet un délai non négligeable entre l'apparition des premiers symptômes et le moment du diagnostic, estimé en moyenne à 3 ans.

L'évaluation de la sévérité de la maladie peut être mesurée à l'aide de différentes échelles et terminologies. Le MMSE (Mini Mental State Examination) de Folstein est un moyen souvent utilisé. On classe en trois stades la sévérité de la maladie selon les résultats obtenus (figure 3) :

- MA légère : MMSE entre 20 et 24 (26 pour un haut niveau socioculturel)
- MA modérée : MMSE entre 10 et 20
- MA sévère : MMSE inférieur à 10



- AVQ : Activités de la vie quotidienne
- MA : Maladie d'Alzheimer
- MCI : Mild Cognitive Impairment (ou trouble cognitif léger)
- MMSE : Mini Mental State Examination
- SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Figure 3: Évolution des symptômes de la MA en fonction du MMSE et de la durée des symptômes (Davou et Delacourte, 1999)

Dans sa forme typique, la MA débute par un trouble de la mémoire portant sur les faits récents, difficilement diagnostiqué car s'accompagnant fréquemment d'une anosognosie.

Troubles cognitifs

L'évolution de la maladie s'accompagne de l'atteinte d'autres domaines cognitifs : désorientation d'abord temporelle puis spatiale, troubles du langage (aphasie), de la perception (agnosie) et des habiletés gestuelles (apraxie).

Troubles neuropsychiatriques

L'International Psychogeriatric Association (IPA) a proposé la dénomination de ces symptômes neuropsychiatriques (NPS) par les « symptômes psychologiques et comportementaux des démences » (SPCD, figure 4), regroupant ainsi les troubles de la perception, du contenu des pensées, de l'humeur ou encore du comportement.

L'apathie et la dépression sont les SPCD les plus fréquemment rencontrés.

Bien souvent, les patients font état de modification de leur personnalité avec des symptômes tels que l'agitation, l'agressivité, l'errance, la perte d'hygiène, l'incontinence sphinctérienne, l'altération des rythmes de sommeil. Ils peuvent entrer dans un tableau clinique d'apathie, qui a tendance à s'aggraver parallèlement au déficit cognitif. Les hallucinations et les idées délirantes de persécution surviennent à des stades plus tardifs.

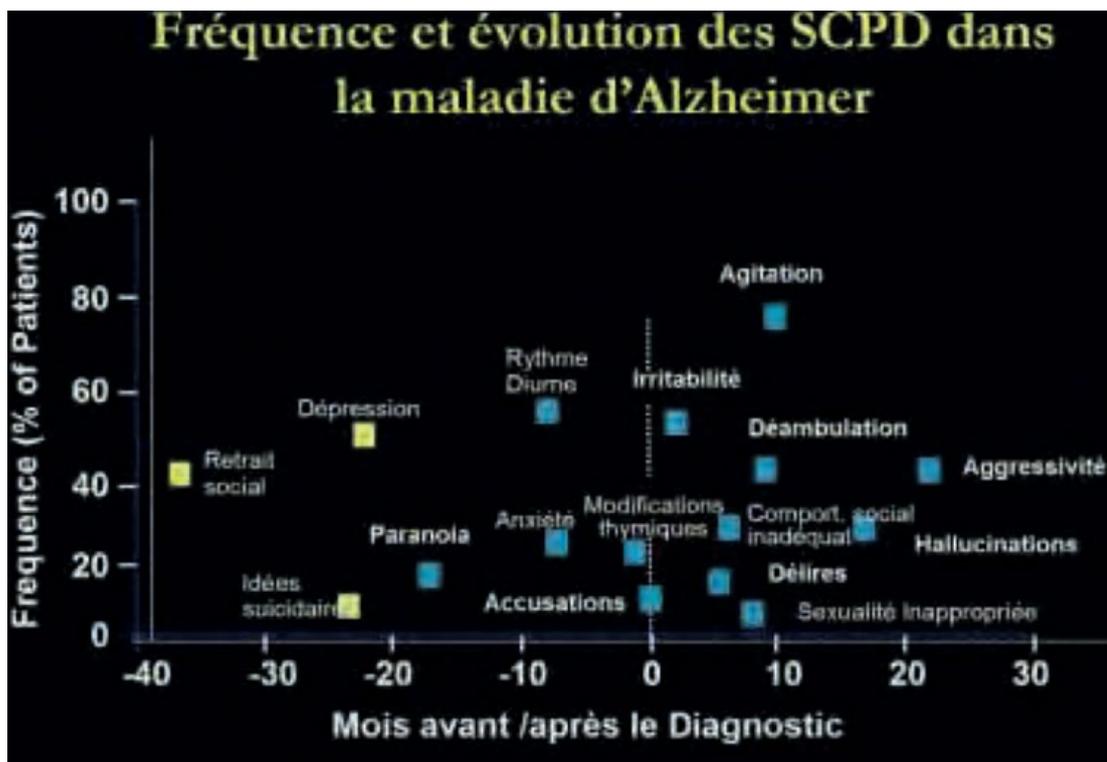


Figure 4: Fréquence et évolution des SPCD dans la MA. (Jost and Grossberg, 1996)

Diagnostic

Avec le vieillissement, alors que certaines fonctions cognitives sont préservées, d'autres ont tendance à décliner (attention divisée, apprentissage de nouvelles informations, fluence verbale et temps de réaction).

Les scores individuels en attention divisée et en tâches de manipulation sont des prédicteurs de l'évolution du MCI vers une MA.

Plus généralement, l'atteinte de la mémoire de travail et des fonctions exécutives sont des facteurs prédictifs de cette évolution, les stades très précoces de MA observant ces deux déficits.

On retrouve différents biomarqueurs évoquant une MA :

- Atrophie du lobe temporal médial à l'IRM (hippocampe, cortex entorhinal, cortex cingulaire postérieur)
- Hypométabolisme temporopariétal et cingulaire postérieur au TEP FDG
- Hypoperfusion du cortex pariétal et de l'hippocampe en SPECT
- Altérations neuronales :
 - Protéine A β abaissée dans le LCR et augmentée dans le cerveau sous forme de plaques β amyloïde, par diminution de la clairance
 - Augmentation protéines tau et phospho tau dans le LCR

Lorsque les deux biomarqueurs dans le LCR sont positifs, le risque de MA est qualifié de fort. Lorsqu'un seul des deux biomarqueurs est positif, on parle de risque intermédiaire. En l'absence de la positivité des biomarqueurs dans le LCR, le MCI n'est probablement pas dû à une MA.

Les critères diagnostics de la MA selon l'IWG-2 sont résumés dans le tableau 2.

A Specific clinical phenotype

- Presence of an early and significant episodic memory impairment (isolated or associated with other cognitive or behavioural changes that are suggestive of a mild cognitive impairment or of a dementia syndrome) that includes the following features:
 - Gradual and progressive change in memory function reported by patient or informant over more than 6 months
 - Objective evidence of an amnesic syndrome of the hippocampal type,* based on significantly impaired performance on an episodic memory test with established specificity for AD, such as cued recall with control of encoding test

B In-vivo evidence of Alzheimer's pathology (one of the following)

- Decreased $A\beta_{1-42}$ together with increased T-tau or P-tau in CSF
- Increased tracer retention on amyloid PET
- AD autosomal dominant mutation present (in *PSEN1*, *PSEN2*, or *APP*)

Exclusion criteria† for typical AD*History*

- Sudden onset
- Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, major and prevalent behavioural changes

Clinical features

- Focal neurological features
- Early extrapyramidal signs
- Early hallucinations
- Cognitive fluctuations

Other medical conditions severe enough to account for memory and related symptoms

- Non-AD dementia
- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic, inflammatory, and metabolic disorders, all of which may require specific investigations
- MRI FLAIR or T2 signal changes in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults

AD=Alzheimer's disease. *Hippocampal amnesic syndrome might be difficult to identify in the moderately severe to severe dementia stages of the disease, in which in-vivo evidence of Alzheimer's pathology might be sufficient in the presence of a well characterised dementia syndrome. †Additional investigations, such as blood tests and brain MRI, are needed to exclude other causes of cognitive disorders or dementia, or concomitant pathologies (vascular lesions).

Tableau 2: Critères diagnostics IWG-2 de la MA (Dubois et al)

Traitements

Sur le plan thérapeutique, malgré leur efficacité incertaine, 70% des médecins prescrivent des anticholinestérasiques et 39% de la mémantine. Les traitements dans la MA montrent 99,6% d'échec car les modifications cérébrales se font des années avant le diagnostic. Les symptômes sont irréversibles au moment du diagnostic.

Les anticholinestérasiques sont recommandés par la FDA pour les MA modérées à sévères, mais pas pour les MCI. On a décrit des effets indésirables sans bénéfices. L'American Academy of Neurology, en 2018, n'a pas trouvé de données suffisantes pour les recommander dans ce cas.

2.2.2. Démence vasculaire

L'atteinte cognitive d'étiologie vasculaire est la deuxième cause de démence après la MA (15 à 20% des démences en Europe et en Amérique du Nord, Wolters et al. 2019)

Les récentes publications de la VCCCIS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study) définit les VCI majeurs comme des déficits cliniquement significatifs dans au moins un domaine cognitif, suffisamment important pour entraîner une perturbation des activités de la vie quotidienne.

VICCCS Guidelines for VaD

- Clinical, neuropsychological, and imaging examination should follow the National Institute of Neurological Disorders-Canadian Stroke Network guidelines. Core domains for cognitive assessment should include executive function, attention, memory, language, and visuospatial function.
- Definition of major VCI (VaD): clinically significant deficits of sufficient severity in at least 1 cognitive domain (deficits may be present in multiple domains) and severe disruption to IADLs/ADLs (independent of the motor/sensory sequelae of the vascular event).
- Patients given a diagnosis of major VCI (VaD) are subcategorized according to the underlying pathology as appropriate
- The terms “probable” and “possible” are used to define the available evidence.
- MRI is a “gold-standard” requirement for a clinical diagnosis of VCI. Probable mild VCI or probable major VCI (VaD) is the appropriate diagnostic category if computed tomography imaging is the only means of imaging available.
- Post-stroke dementia is defined by an immediate and/or delayed cognitive decline that begins within 6 months after a stroke and that does not reverse.
- Exclusions from diagnosis: drug/alcohol abuse/dependence within the last 3 months of first recognition of impairment or delirium.

ADL = activities of daily living; IADL = instrumental activities of daily living; MRI = magnetic resonance imaging; VaD = vascular dementia; VCI = vascular cognitive impairment; VICCCS = Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study.

Tableau 3 : Critères diagnostics de démence vasculaire selon le Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study

Selon le VICCCS, la démence vasculaire peut être classée en 4 sous-types principaux : 1) la démence post-AVC ; 2) la démence vasculaire ischémique sous-corticale ; 3) la démence multi-infarctus (corticale) ; et la 4) démence mixte (figure 5).

Le délai de 6 mois du déclin cognitif après un AVC différencie la démence post-AVC des autres formes de démence vasculaire. Les patients qui ont également des preuves de pathologie comorbide représentant une cause non vasculaire établie de démence telle que la maladie d'Alzheimer ou la démence à corps de Lewy sont classés comme démence mixte.

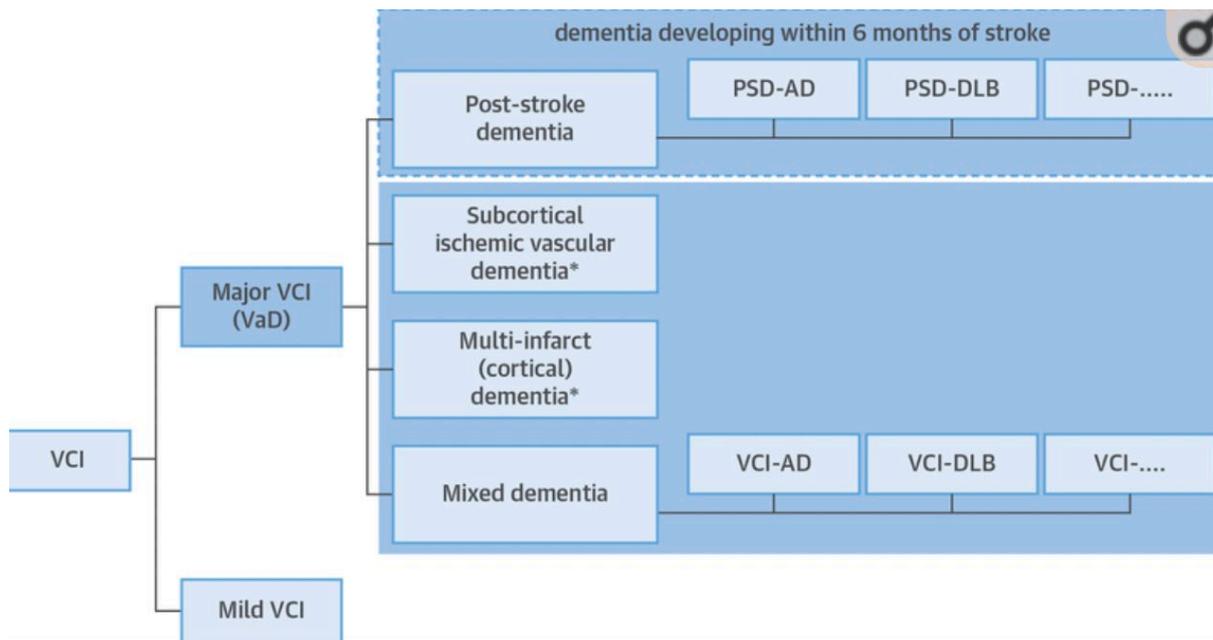


Figure 5: Classification des démences vasculaires

3. Place des troubles de la motivation et de l'humeur dans le cadre des troubles neurocognitifs

3.1. Apathie

3.1.1. Historique

En 1991, Marin et al. définissent l'apathie comme un trouble de la motivation avec une altération de trois dimensions (cognitive, sensori-motrice et affective). Suite à leurs travaux, les auteurs ont développé l'Apathy Evaluation Scale (AES).

En 1994, Cumming et al. considèrent que l'apathie est un trouble de la motivation ou de l'intérêt qui engendre un manque d'initiation, d'enthousiasme et une absence d'émotions. Ces auteurs ont quant à eux développé le Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Stuss et al. (2000) expliquent que l'apathie est une absence de réactivité aux stimuli marquée par un manque d'action auto-initiée et qui peut altérer la sphère émotionnelle, comportementale ou cognitive.

En s'appuyant sur les travaux de Marin (1990), Starkstein et al. (2001) ont établi des critères diagnostiques de l'apathie. Selon les auteurs, les principales caractéristiques de l'apathie sont la réduction de la motivation, de l'initiative et de l'intérêt ainsi que la présence d'un émoussement affectif.

Selon Robert et al. (2002), l'apathie fait référence à un trouble de la motivation associé à un émoussement affectif, un manque d'initiative et d'intérêt. Leur modèle a permis la construction d'un nouvel outil d'évaluation de l'apathie nommé l'Inventaire Apathie (IA).

Pour Sockeel et al. (2006), l'apathie correspond à un trouble de la curiosité intellectuelle, une altération dans l'initiation d'action, un déficit émotionnel et un trouble dans la prise de conscience de soi-même. Ces auteurs ont mis en place la Lille Apathy Rating Scale (LARS).

Dans la même année, Levy et Dubois (2006) expliquent que l'apathie est une réduction observable des comportements volontaires et dirigés vers un ou plusieurs buts où trois dimensions (affective, cognitive et auto-activation) sont altérées.

3.1.2. Aspects neurobiologiques

Les mécanismes neurobiologiques de l'apathie sont à ce jour mal connus.

L'apathie serait liée à une dysfonction des régions frontales, soit par lésions directes, soit par lésions de régions ayant des interconnexions avec le lobe frontal. Les circuits baso-thalamo-corticaux, en particulier le cortex cingulaire antérieur (CCA), sont également impliqués dans l'apathie. Il existe par ailleurs une déplétion cholinergique.

En effet, les symptômes précoces seraient liés à une perte des influx cholinergiques en provenance du noyau basal vers le CCA. L'aggravation aux stades plus avancés serait quant à elle en rapport avec une augmentation de la déplétion cholinergique et à la progression des lésions vers le CPF et les régions antérieures et médianes du cortex temporal.

Des études de neuroimagerie ont retrouvé un hypométabolisme SPECT dans le CCA gauche, dans le cortex orbitofrontal (COF) médial et dans le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC). Les lésions du COF chez les rats ont été associées à une augmentation de l'impulsivité, alors que les lésions du CCA ont résulté en une faible sensibilité aux récompenses.

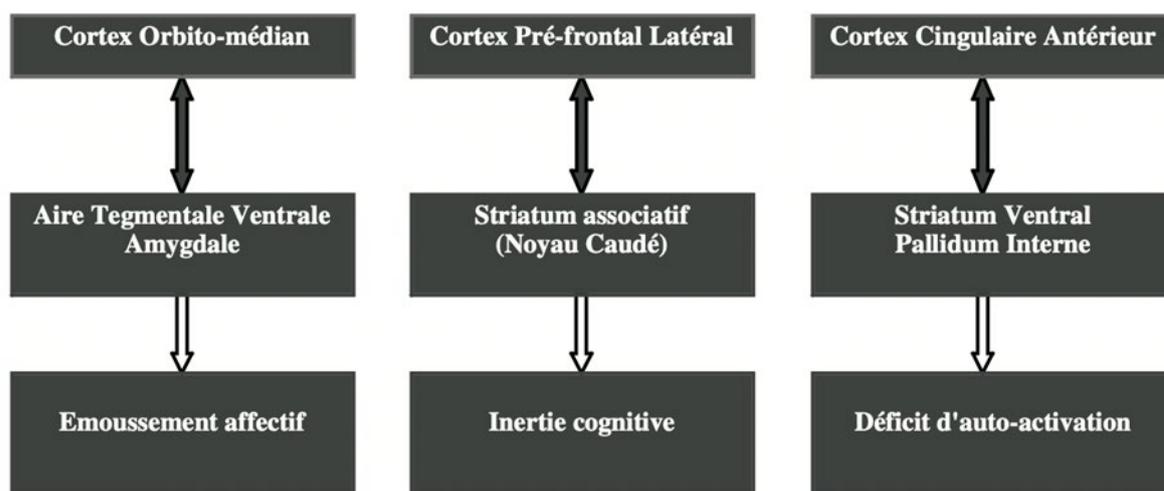


Figure 6: Boucles cortico-sous-corticales à l'origine des différentes manifestations de l'apathie (Levy et Dubois, 2005)

Par ailleurs, l'imagerie fonctionnelle a suggéré que l'apathie émotionnelle serait liée au vmPFC, alors que l'apathie comportementale se retrouverait dans une atteinte des ganglions de la base, et que des modifications d'activité du CPFLD gauche seraient impliquées dans l'apathie cognitive (figure 7).

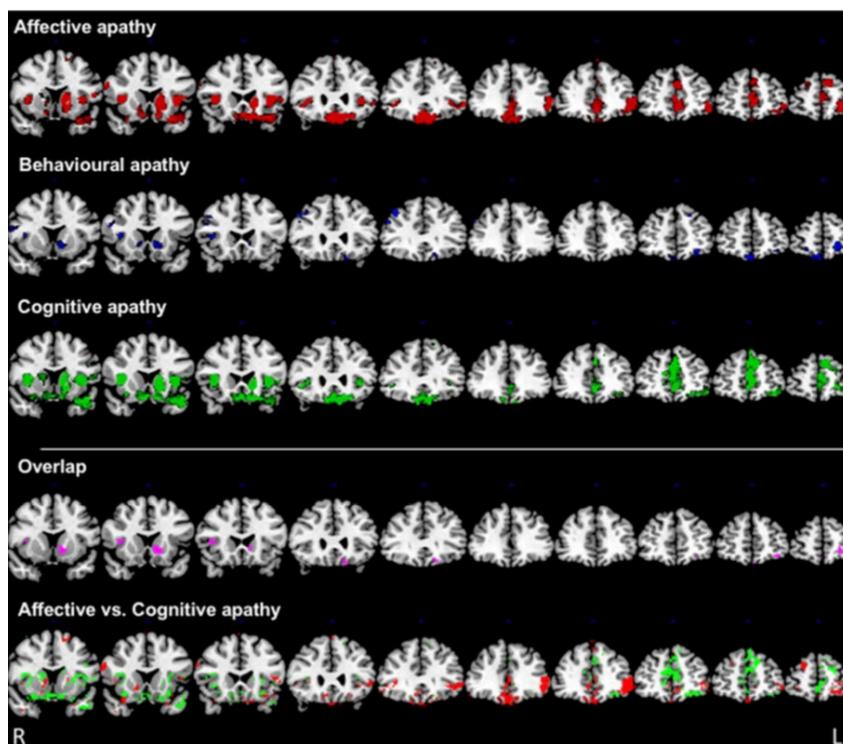


Figure 7: Voxel-based morphometry (VBM) pour l'analyse de la corrélation neurologique de l'apathie émotionnelle (en rouge), comportementale (en bleu) et cognitive (en vert)

3.1.3. Critères diagnostics

Les critères diagnostics de l'apathie ont été revus par Robert et al. en 2018 (tableau 4) :

CRITÈRE A	Oui	Non
Il existe une réduction quantifiable de l'activité dirigée vers un but par rapport à l'état précédent de fonctionnement du patient dans les domaines soit des comportements / cognition, des émotions ou des interactions sociales. Ces changements peuvent être rapportés par le patient lui-même ou l'observation extérieure.		

CRITÈRE B

B1. COMPORTEMENT & COGNITION	Oui	Non
Perte ou diminution des comportements dirigés vers un but et de l'activité cognitive mis en évidence par la présence d'un des aspects suivants :		
Niveau d'activité général : Le patient présente une réduction du niveau d'activité à la maison soit au domicile ou au travail, fournit moins d'efforts pour initier ou accomplir des tâches de manière spontanée, ou a besoin d'être incité pour les réaliser.		
Persistance des activités : Il/Elle persiste moins dans le maintien d'une activité ou d'une conversation, dans la recherche de solutions à un problèmes ou dans l'élaboration de voies alternatives pour les résoudre lorsqu'elles ils deviennent difficiles.		
Prendre des décisions : Il/Elle a moins d'intérêt et prend plus de temps pour prendre des décisions quand différentes alternatives existent. (par ex pour choisir des programmes tv, préparer des repas, choisir un menu, etc.)		
Intérêt pour des enjeux externes : Il/Elle a moins d'intérêt, réagit moins aux nouvelles quelles soit bonnes ou mauvaises ou à moins d'intérêt pour faire de nouvelles activités		
Bien-être personnel : Il/Elle s'intéresse moins à sa santé et son bien-être ou à son image (apparence générale, toilette, habits, etc.)		

B2. EMOTION	Oui	Non
Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des aspects suivants :		
Emotions spontanées : Il/Elle montre moins d'émotions spontanées (auto-générée) pour ses propres affaires, ou semble moins intéressé par des événements qui devraient l'affecter ou affecter ses proches.		
Réactions émotionnelles face à l'environnement : Il/Elle exprime moins de réactions en réponse à des événements positifs ou négatifs dans son environnement qui le/la touchent directement ou les personnes qu'Il/Elle connaît bien (répond à une blague, à des informations à la TV ou aux scènes d'un film, ou quand Il/Elle est perturbé ou incité à effectuer des tâches déplaisantes).		
Impact sur autrui : Il/Elle est moins concerné par l'impact de ses actions ou de ses sentiments ou de ses sentiments envers les personnes qui l'entourent.		
Empathie : Il/Elle a moins d'empathie envers les émotions ou sentiments de l'autre (être heureux ou triste quand l'autre est heureux ou triste ou inversement, triste quand l'autre est triste, ou être touché émotionnellement quand une personne a besoin d'aide)		
Expression verbales ou physiques : Il/Elle montre moins de réactions verbales ou physiques qui indiquent son ressenti émotionnel.		

B3. INTERACTIONS SOCIALES	Oui	Non
Perte ou diminution de l'engagement dans des interactions sociales mises en évidence par au moins un des aspects suivants :		
Initiatives sociales spontanées : Le patient prend spontanément moins d'initiatives pour proposer des activités sociales ou de loisir à sa famille ou autres.		
Interactions sociales stimulées par l'environnement : Il/Elle participe moins ou est moins à l'aise ou plus ou est indifférent aux activités, sociales ou de loisirs, proposées par son entourage.		
Relations avec les proches : Il/Elle s'intéresse moins aux membre de la famille (par ex savoir ce qu'il leur arrive, les voir ou les contacter)		
Interactions verbales : Il/Elle initie moins ou n'initie plus de conversation, ou l'interrompt précocement.		
Domicile : Il/Elle préfère rester chez lui/elle plus fréquemment ou plus longtemps que d'habitude et s'intéresse moins à sortir pour voir ses proches ou ses amis.		

CRITÈRE C	Oui	Non
Les critères A et B causent une altération cliniquement significative des occupations personnelles et sociales, ou d'autres aspects importants du fonctionnement.		

CRITÈRE D	Oui	Non
Les symptômes A et B ne sont pas exclusivement causés par un handicap physique (cécité ou surdité), un handicap moteur, une diminution du niveau de conscience, des effets directs d'une substance (drogues illicites ou traitement), ou de changements majeurs de l'environnement du patient.		

DIAGNOSTIC DE L'APATHIE	Oui	Non
Positif si les critères A, B, C and D sont présent present.		

Tableau 4: Critères diagnostics d'apathie (Robert et al. 2018)

3.1.4. Traitements

Approches pharmacologiques

- Anticholinestérasiques

Ces traitements sont basés sur l'hypothèse cholinergique de la MA (perte de neurones cholinergiques).

Au niveau pré-synaptique, la transmission cholinergique peut être améliorée en augmentant les précurseurs de l'acétylcholine (ACh) : la choline et la lécithine. Les récepteurs post-synaptiques sont quant à eux intacts dans la MA.

Les niveaux d'ACh peuvent être augmentés en inhibant sa dégradation par l'acétylcholinestérase.

De nombreuses études ont montré une amélioration de l'apathie avec le donépézil (Feldman et al. 2001 ; Gauthier et al. 2002 ; Holmes et al. 2004), la rivastigmine (Mc Keith et al. 2000) et la galantamine (Erkinjuntti et al. 2002 ; Herrmann et al. 2005).

Il s'agit de preuves de grade II montrant une efficacité des anticholinestérasiques pour le traitement de l'apathie, mais il n'existe pas de supériorité de l'un par rapport aux autres.

- Mémantine

La mémantine est un agoniste des récepteurs NMDA approuvée dans le traitement des MA sévères. Elle régule l'activité du glutamate et diminue ainsi l'afflux neuronal de calcium, et confère ainsi un effet neuroprotecteur contre la toxicité de l'excitation glutamatergique.

Il a été prouvé par plusieurs études que la mémantine diminuait l'apathie dans les MA modérées à sévères, et dans les démences vasculaires (Pantev et al. 1993 ; Winblad et Poritis 1999).

- Antipsychotiques

Compte tenu de leurs nombreux effets secondaires et de leur efficacité limitée, les antipsychotiques de première génération ne sont pas recommandés dans le traitement de l'apathie.

Concernant les antipsychotiques de nouvelle génération, nous pouvons citer une étude de Petrie et al. (1982) qui a montré la supériorité de la loxapine sur l'halopéridol dans le traitement des symptômes de l'apathie.

Par ailleurs, l'olanzapine a montré son efficacité, mais uniquement à la dose de 5 mg/j (De Deyn et al. 2004). Nous pouvons également citer la rispéridone et la clozapine. L'utilisation des antipsychotiques dans le traitement de l'apathie est classée en niveau de preuve III.

- Antidépresseurs

Des études négatives ont confirmé que l'apathie et la dépression étaient deux entités différentes.

Plusieurs études se sont intéressées à un inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS), le citalopram (Pollock et al. 2002). Les niveaux d'apathie étaient augmentés parallèlement à une diminution des symptômes dépressifs (niveau III). Plus largement, il a été montré que les IRS pouvaient induire une apathie chez les patients atteints d'un TNC.

- Psychostimulants

Le méthylphénidate améliore l'apathie (Herrmann et al. 2008, niveau II), de façon modeste et avec des effets indésirables importants, notamment l'apparition de psychoses. De plus, de nombreux patients ne peuvent pas tolérer ce traitement à cause de ses effets cardiovasculaires.

- Anticonvulsivants

Dans une étude de Sival et al. (2002), le valproate de sodium n'a pas permis d'améliorer les symptômes apathiques chez une population de sujets déments.

- Agonistes dopaminergiques

Nous pouvons citer la bromocriptine et l'amantadine (Van Reekum et al. 2005), qui semblent efficaces mais peu de données sont disponibles.

En conclusion, les anticholinestérasiques apparaissent comme étant le traitement le plus efficace contre l'apathie, et est bien toléré, chez les sujets atteints d'un TNC.

Cependant, les traitements pharmacologiques sont limités en termes d'efficacité et de sécurité.

Approches non pharmacologiques

Les traitements non pharmacologiques sont une alternative de choix dans le traitement de l'apathie dans les TNC.

- tDCS, qui est l'objet de cette thèse, que nous développerons ci-après
- rTMS

Il s'agit d'une méthode de neurostimulation non invasive, basée sur l'induction d'un champ électromagnétique dans le cerveau au moyen d'une bobine, qui dépolarise les neurones. Des stimulations répétées peuvent moduler l'excitabilité corticale. On utilise la neuronavigation pour identifier précisément la zone à stimuler sur l'IRM cérébrale.

L'étude de Padala et al. (2020) est la première qui évalue l'efficacité de la rTMS sur l'apathie chez les sujets âgés. Elle a été conduite au Central Arkansas Veterans Healthcare System, et incluait des sujets de plus de 55 ans, avec un score minimal de 30 sur l'AES-C et de 18 au MMSE. Les patients bénéficiaient de 20 séances sur 4 semaines (3000 pulses à 10 Hz), avec stimulation du CPFLD gauche. Ce protocole a été adapté des recommandations existantes sur le traitement de la dépression. Le critère principal de jugement était l'AES-C (échelle la plus validée durant la période de l'étude). L'étude a inclus 20 sujets dont 11 ont bénéficié d'un traitement par sham-rTMS et 9 par rTMS active.

Les scores de l'AES à 4 semaines étaient significativement diminués après traitement par rTMS comparé au groupe sham-rTMS (-10,2 ; $p=0,002$). On décrit également une amélioration du CGI-S (1,4 ; $p=0,005$), du CGI-I (-2,56 ; $p<0,001$) et de l'IADL (3,4 ; $p=0,006$).

A 6 semaines, la rTMS a montré une efficacité supérieure au méthylphénidate pour le traitement des symptômes de l'apathie (ADMET Study). L'amélioration de l'AES se poursuit à 8 et 12 semaines, de manière non statistiquement significative mais cliniquement pertinente. Une bonne tolérance a été rapportée.

Une explication serait que la rTMS, en stimulant le CPFLD gauche, augmenterait la transmission dopaminergique, stimulerait l'activité neuronale du CPF avec des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs.

A noter qu'il est possible que certaines améliorations soient liées à une amélioration de l'humeur.

La rTMS apparaît donc comme un traitement prometteur de l'apathie des sujets âgés.

- Electroconvulsivothérapie (ECT) :

L'ECT consiste à appliquer un courant électrique d'intensité variable sur le cuir chevelu pour déclencher une crise d'épilepsie de type « grand mal ». Les mécanismes d'actions précis sont inconnus mais il a été montré, d'une part, que l'ECT induit une augmentation significative du GABA cérébral et du BDNF. L'augmentation du GABA cérébral constitue un rationnel pour le traitement de l'apathie et de la dépression chez les sujets atteints de MA, chez qui on retrouve une diminution du GABA dans le cortex frontal et temporal et une augmentation du GABA sanguin.

D'autre part, on retrouve des modifications du flux sanguin au TEP-TDM dans le thalamus, le cortex cingulaire antérieur et le cortex frontal médial.

Il s'agit d'un traitement de choix dans les dépressions résistantes, les schizophrénies résistantes, la catatonie et les troubles du comportements dans des pathologies comme l'autisme. Chez 81% des patients souffrant d'un EDC sévère, l'administration d'un traitement par ECT pendant deux semaines permet une disparition des idées suicidaires. Cependant, il n'existe pas à ce jour de recommandations concernant l'utilisation de l'ECT dans le traitement de l'apathie, qui n'a pas été l'objet d'études spécifiques, mais son efficacité dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie représente un argument suffisant pour étendre les recherches dans ce domaine.

Enfin, Selvadurai et al. (2018) ont montré l'efficacité d'un traitement de la phase aiguë suivi d'un traitement de maintenance par ECT dans les SPCD d'un sujet atteint de TNC majeur.

- Stimulation cérébrale profonde (DBS)

Il s'agit d'une méthode invasive qui consiste à implanter, sous anesthésie générale, un générateur électrique d'impulsions relié à des électrodes implantées dans des structures cérébrales profondes par stéréotaxie.

La DBS a montré son efficacité dans le traitement de la dépression résistante et les troubles obsessionnels compulsifs.

Seule une étude de phase 1 a étudié les bénéfices potentiels de la DBS dans la MA, en ciblant la partie corticale du fornix dans l'hypothalamus. Cette étude retrouve un ralentissement du déclin cognitif à 6 et 12 mois, avec une bonne tolérance.

Des études sont nécessaires pour s'intéresser au traitement des SPCD dans les TNC, afin de cibler précisément une zone de stimulation qui justifierait une intervention neurochirurgicale invasive.

- Stimulation du nerf vague (VNS)

Il existe deux techniques de stimulation du nerf vague. La première, non invasive, consiste à appliquer un stimulateur sur l'oreille gauche via des clips. La deuxième invasive, repose sur l'implantation d'un générateur d'impulsions dans la région thoracique gauche.

Ces deux techniques permettent d'envoyer au nerf vague des impulsions électriques à rythme régulier. Ce dernier sécrète de l'acétylcholine et déclenche un influx nerveux sur l'ensemble des structures qu'il traverse.

La VNS a montré une supériorité par rapport aux traitements standards de la dépression après 48 semaines (Berry et al. 2013).

On rapporte deux études de la VNS dans la MA (Merrill et al. 2006 ; Sjogren et al. 2002), qui ont montré une augmentation du MMSE et de l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale Scores.

Ces données préliminaires concernant la sécurité et la faisabilité de cette technique sont encourageantes et suggèrent l'application possible de cette procédure dans la gestion des SCPD dans la MA. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a jamais tenté d'évaluer la VNS pour les SCPD.

3.2. Dépression

Bingham et al. (2019) ont étudié les traitements des troubles dépressifs chez les sujets atteints de MCI ou de démence.

- Pharmacothérapie

Aucune différence significative n'a été rapportée entre un traitement antidépresseur conventionnel et l'administration d'un placebo à 6 et 13 semaines (Dudas et al. 2018 ; Orgeta et al. 2017). An et al. (2017) n'ont pas retrouvé de différence significative entre l'escitalopram versus placebo dans le traitement des symptômes dépressifs.

- Interventions psychologiques et comportementales

La résolution de problèmes (Gustavson et al. 2016 ; Kiosses et al. 2015) s'est avérée supérieure aux psychothérapies de soutien chez les patients déprimés atteints d'un TNC.

Nous pouvons également citer l'efficacité du mindfulness, des thérapies cognitives et comportementales (Orgeta et al. 2015), et de la musicothérapie.

- Traitements somatiques

La luminothérapie s'est avérée efficace dans la diminution des symptômes dépressifs à 12 semaines.

4. La tDCS, une technique de stimulation cérébrale

4.1. Bases neurophysiologiques de la tDCS

4.1.1. Principes généraux



Figure 8: Bonnet anatomique utilisé dans notre protocole pour positionnement des électrodes

La tDCS consiste en l'induction, par l'intermédiaire de deux électrodes posées sur le scalp, d'un courant continu de faible intensité en vue de moduler l'activité neuronale des régions cérébrales localisées en dessous de ces électrodes. Le courant reste stable et continu durant la stimulation, générant ainsi un circuit (ou diode) dans lequel le courant circule de l'anode vers la cathode. Cette induction mène à une hyperexcitabilité des neurones des régions corticales situées sous l'anode et à une hypoexcitabilité de ceux des régions situées en regard de la cathode. On observe un décalage des potentiels de repos membranaires vers un seuil de dépolarisation inférieur (hyperexcitabilité) en regard de l'anode, et un décalage du seuil de dépolarisation vers l'hyperpolarisation en regard de la cathode.

Ainsi, la tDCS facilite ou inhibe l'activité neuronale spontanée sans induire de potentiel d'action (figure 9).

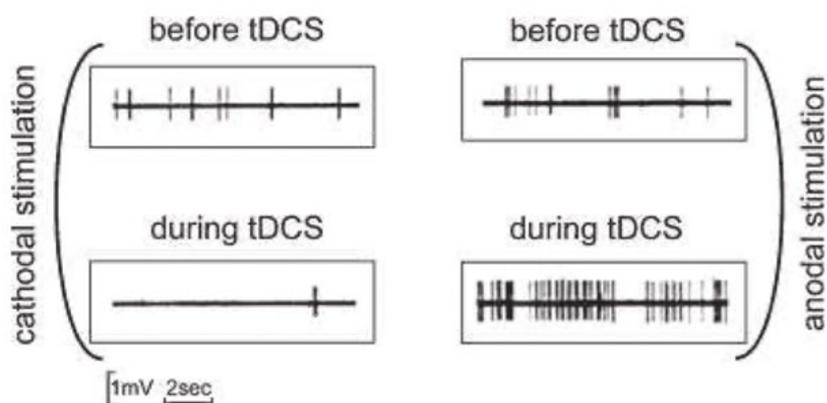


Figure 9 : Illustration des mécanismes physiologiques d'une stimulation par tDCS anodique (à droite) et cathodique (à gauche), sur la décharge neuronale sur l'animal (d'après Bindman et al. 1964). La stimulation anodique augmente le nombre de décharges dans la zone stimulée, tandis que la stimulation cathodique les diminue.

4.1.2. Historique

Pendant plus de deux millénaires, le courant électrique fut utilisé pour alléger les migraines et les symptômes épileptiques. Dans les années 40, Scribonius Largus, le médecin officiel de l'empereur romain Claude, recommandait l'utilisation de poissons torpilles placés sur le scalp afin de provoquer une décharge électrique importante qui soulagerait la douleur.

Plusieurs auteurs grecs et romains ont également décrit les vertus médicales des poissons électriques. En effet, on retrouve à travers le monde des écrits portant sur les bienfaits médicaux des poissons électriques.

A partir de la fin du 18ème siècle, avec la découverte de la pile électrique, plusieurs scientifiques ont réalisé les premières expériences de stimulation électrique à courant continu dans le traitement des maladies mentales, selon des protocoles similaires à ceux utilisés aujourd'hui. Aldini a mené des travaux pionniers au début du 19ème siècle sur le traitement de la dépression par cette méthode, avec une description détaillée d'un agriculteur de 27 ans qui a vu la guérison d'un épisode de mélancolie après 6 semaines de stimulation.

L'avènement de l'électroconvulsivothérapie dans les années 1930 a conduit à une perte d'intérêt pour l'utilisation de la tDCS. L'électroconvulsivothérapie (aussi connue sous le nom de traitement par électrochocs) consiste en l'application de stimulations électriques (avec une intensité pouvant aller de 200 à 1 600 milliampères) sur le scalp durant une à six secondes (le

temps d'atteindre le seuil convulsif qui varie d'un individu à l'autre). Réalisée sous anesthésie générale, l'objectif de cette technique est de déclencher une crise d'épilepsie de type grand mal, comme vu précédemment.

Mais l'image négative associée à l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie, et le développement de la pharmacothérapie qui a transformé la prise en charge et le pronostic des patients souffrant de pathologies psychiatriques, ont participé à cette perte d'intérêt progressive.

Dans les années 1960 et 1970, plusieurs études cliniques ont été menées pour utiliser un courant continu de faible intensité (≤ 1 mA) délivré pendant plusieurs minutes ou heures par une électrode placée sur le cuir chevelu avec une électrode de « retour » extracéphalique, comme méthode de « polarisation cérébrale » pour le traitement de la dépression. Par ailleurs, les travaux d'Albert ont montré qu'une stimulation transcrânienne anodique chez le rat améliorait la consolidation en mémoire alors qu'une stimulation cathodique diminuait cet effet.

Ces dernières années, avec le regain d'intérêt pour les techniques de stimulation cérébrale en psychiatrie et grâce à une meilleure compréhension des mécanismes en cause, des études récentes ont obtenu des résultats plus consistants en utilisant des paramètres de stimulation plus efficaces.

La technique de tDCS est réapparue dans le domaine clinique avec les publications d'Alberto Priori en Italie en 1998, et de Michael Nitsche et Walter Paulus en Allemagne en 2000. Ces études ont montré que la tDCS était capable d'induire des changements d'excitabilité soutenus dans le cortex stimulé. Cependant, il est important de mentionner que dans ces deux études pionnières, la durée de la séance de tDCS n'était que de 7 secondes ou variait entre 4 secondes et 5 minutes maximum. Ces durées étaient beaucoup plus courtes que celles utilisées dans les études ultérieures (20-30 minutes), en particulier celles à visée thérapeutique, initiées à partir de 2005-2006 avec les travaux de Felipe Fregni.

La tDCS est une technique de neuromodulation utilisant un courant d'intensité fixe délivré à travers des électrodes posées sur le scalp. Ce courant modifie les propriétés neurophysiologiques du tissu cérébral qu'il traverse, et par ce biais peut agir sur le fonctionnement cérébral dans des domaines physiologiques ou pathologiques.

4.1.3. Description Technique

Les paramètres à prendre en compte pour une utilisation efficace et sécuritaire sont les suivants :

- La densité de courant (en mA/cm²). Elle correspond au quotient de l'intensité du courant induit (en mA) sur la taille de l'électrode (en cm²). Une plus grande densité de courant améliore les effets à court terme de la tDCS et augmente la profondeur du champ électrique. Cependant, une trop forte densité de courant augmente également le risque d'effets secondaires, notamment cutanés. On utilise généralement des intensités de 1 à 2 mA dispensées par des électrodes de 25 ou de 35 cm²
- La durée d'une séance de stimulation et la répétition des séances. Elles déterminent l'occurrence et la durée des effets a posteriori de la tDCS. Aucun consensus ne détermine actuellement ni la durée optimale d'une séance de stimulation (généralement de 20 à 30 min) ni le nombre optimal de séances de stimulation à réaliser (entre 10 et 15 et 1 à 2 par jour selon les études) ;
- L'orientation du champ électrique est définie par la polarité et la localisation des électrodes. Elle détermine la population de neurones stimulée et peut affecter la quantité de courant délivrée au tissu cérébral ;
- Espacement des électrodes : plus elles sont écartées, moins il y a de shunt au niveau du cuir chevelu. Cependant, en écartant les électrodes, on diminue la focalité.

Ainsi, les facteurs qui influencent le courant délivré sont l'intensité, la taille et l'espacement des électrodes, la durée d'une session, le nombre total de sessions et l'intervalle entre les séances.

4.1.4. Mécanismes d'action

Par convention, en tDCS les électrodes positives sont appelées anodes et les électrodes négatives cathodes. Le paramètre de stimulation est un courant, donc caractérisé par son intensité (et non une tension, comme dans certaines techniques de stimulation invasive). Les courants utilisés sont de l'ordre du milliampère (mA), en pratique 1 ou 2 mA dans la grande majorité des études.

L'utilisation de la tDCS sur le cortex moteur des sujets sains a montré qu'une stimulation anodale augmente l'excitabilité du cortex cérébral sous-jacent : on retrouve en effet une augmentation des potentiels évoqués moteurs. La stimulation cathodale quant à elle diminue leur amplitude. L'effet persisterait plusieurs heures après la stimulation.

Sous l'effet de ce courant électrique, la dépression somatique se produit préférentiellement lorsque l'activité post synaptique est élevée, alors que la potentialisation somatique se produit plutôt quand cette activité est faible.

A noter que la tDCS ne change pas seulement le potentiel synaptique mais réduit aussi la résistance membranaire et augmente la conductance.

La tDCS module le potentiel au niveau synaptique mais aussi le long des axones (effets non synaptiques). Ces effets non synaptiques de la tDCS sont dus à un changement de conformation et de fonction sur les axones, incluant la transmission ionique transmembranaire, la structure de la membrane, le cytosquelette ou encore le transport axonal. Cela pourrait contribuer aux effets prolongés après stimulation.

L'intensité du courant délivré par le tDCS est trop faible pour déclencher directement des potentiels d'action dans le cerveau. En effet, le pic déclenché est d'environ 1 V / m en réponse au courant délivré à 1-2 mA, ce qui entraîne un changement de polarisation de la membrane de 0,2 mV. Un tel changement induit par le courant électrique dans le potentiel de la membrane axonale est insuffisant pour que les neurones atteignent le seuil pour initier un potentiel d'action. Cette propriété « sous-seuil » de tDCS contraste avec d'autres techniques de stimulation cérébrale telles que la rTMS où la valeur maximale du champ électrique est d'environ 100 V / m.

Bien que débattues, diverses mesures *in vivo* ont maintenant fourni la preuve que l'amplitude du champ électrique produit par la tDCS est suffisante pour produire une modulation significative de l'activité ou de l'excitabilité du réseau cortical. En fait, même si l'impact de ce champ électrique peut être négligeable au niveau des neurones individuels, l'amplification fournie par des mécanismes de couplage avec des champs endogènes locaux et la mise à feu active continue de milliers de neurones, augmente la force du courant pour atteindre le seuil d'efficacité potentielle au niveau du réseau. En modulant le potentiel de membrane axonal, la tDCS peut interagir avec diverses caractéristiques du réseau neuronal endogène, telles que la dynamique des canaux ioniques, la synchronisation des pics, la fréquence de déclenchement, le potentiel oscillatoire, la transmission synaptique et également les réponses cérébrales aux stimuli externes.

Les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale peuvent être séparés en effets immédiats et effets secondaires.

Les effets immédiats, apparaissant au moment de l'application du champ électrique, sont liés aux changements de polarisation de la membrane provoqués par la redistribution des charges dans les cellules en présence du champ électrique appliqué de l'extérieur. À noter, le blocage des canaux sodiques annule les effets excitants de la stimulation anodique (par exemple, la prise d'un traitement par carbamazépine). Le blocage des canaux calciques les diminue. Ils n'ont pas d'effets sur la stimulation cathodique.

En revanche, les effets rémanents observés suite à l'arrêt du courant nécessitent plusieurs minutes de stimulation pour se développer et impliquent des mécanismes de plasticité. Les récepteurs NMDA entrent en jeu dans ces effets à long terme, en effet, leur blocage annule les effets d'une stimulation anodique ou cathodique.

Une seule étude a utilisé l'IRM fonctionnelle pour évaluer les impacts de la stimulation sur la neuroplasticité (Im et al. 2019), montrant que la tDCS haute fréquence et anodale délivrée pendant au moins deux semaines maximise les performances cognitives réduisant ainsi le déclin.

4.2. Applications cliniques

4.2.1. tDCS et troubles neurocognitifs

Il existe à ce jour un nombre limité d'études ayant évalué l'impact thérapeutique de la tDCS dans la prise en charge des pathologies neurodégénératives, et celles-ci ont essentiellement évalué les bénéfices de cette technique sur les performances neurocognitives des patients. Une méta-analyse récente (Cruz-Gonzalez & al., 2018) recense 12 études avec des sujets atteints de démence, et 4 études portant sur des sujets avec troubles neurocognitifs mineurs. Elle met en évidence un effet significatif de la tDCS sur les performances mnésiques à court terme, les auteurs soulignant cependant le manque de données à long terme. Une autre revue de littérature (Liu & al., 2017), portant sur 12 essais cliniques, conclut à une efficacité probable de la tDCS sur les performances cognitives des patients atteints de maladie d'Alzheimer, en soulignant l'hétérogénéité des études en termes de positionnement des électrodes, du nombre de séances de stimulation, et de la population étudiée. La plupart des montages explorés proposent une modulation anodique du CPFLD gauche (Suemoto & al, 2014).

tDCS et maladie d'Alzheimer

Les résultats concernant la stimulation par tDCS dans la maladie d'Alzheimer sont contradictoires, il n'existe donc pas de recommandations à ce jour.

En effet, Kehdr et al. (2014) ont montré que la stimulation anodale du CPFLD gauche (20 min, 2 mA, 6 à 10 sessions en 2 semaines) améliore les scores au MMSE pendant deux mois.

En revanche, aucune amélioration des performances cognitives n'a été retrouvée par Suemoto et al. (2014).

En résumé, la tDCS présente un intérêt certain et grandissant dans le champ de la psychiatrie. Alors que la littérature scientifique s'enrichit de façon exponentielle sur l'intérêt de cette technique de neuromodulation dans le traitement des troubles de l'humeur ou dans le cas de la schizophrénie (Kekic & al., 2016), très peu d'études se sont encore intéressées à l'application chez les patients présentant des NPS dans le cadre d'un trouble neurocognitif, en particulier l'apathie.

4.2.2. tDCS et symptômes neuropsychiatriques

Apathie

L'effet de la tDCS sur les NPS de la maladie d'Alzheimer, et particulièrement sur l'apathie, a fait l'objet d'un nombre très restreint d'études. En 2014, Suemoto & al., dans un essai randomisé portant sur 40 patients atteints de maladie d'Alzheimer et proposant 6 séances de 20 mn de stimulation anodique du CPFLD gauche, sans stimulation cognitive, ne mettait pas une évidence d'efficacité sur l'apathie. Cette étude reste critiquable du fait du nombre de séances proposées et de l'absence de procédure permettant d'optimiser l'effet de la stimulation par le couplage à un entraînement cognitif spécifique (cf. ci-dessous).

Néanmoins, le CPFLD gauche constitue une cible d'intérêt pour la prise en charge de l'apathie chez les sujets présentant un trouble neurocognitif. De nombreuses études, notamment en neuroimagerie, ont relié l'apathie à un dysfonctionnement de réseaux fronto-sous-corticaux (Le Heron & al., 2018). Dans la maladie d'Alzheimer, l'apathie a pu être significativement reliée à une hypoactivité du cortex orbitofrontal, du CPFLD et du cortex cingulaire antérieur (Robert & al., 2006 ; Husain & Roiser 2018).

Enfin, l'étude de Padala & al. (2018) apporte une contribution importante en montrant, chez 8 sujets MCI, une amélioration des scores d'apathie après stimulation par rTMS à haute fréquence du CPFLD gauche (5 séances par semaine pendant deux semaines).

Une limitation est que ces études s'intéressent principalement aux sujets atteints de MA. Dans notre protocole, nous étudierons les TNC mineurs indépendamment de leur étiologie.

Par rapport à l'étude de Suemoto & al. (2014), il convient d'optimiser les modalités de stimulation selon 3 axes :

- L'augmentation du nombre de séances
- Le couplage à une procédure d'entraînement cognitif ;
- L'utilisation d'un dispositif de tDCS haute définition (HD-tDCS).

Dépression

Les études concernant la tDCS et la dépression sont basées sur les anomalies structurales et fonctionnelles mises en évidence, concernant des dysfonctionnements du CPFLD droit et gauche, du vmPFC, de l'amygdale et de l'hippocampe (Campbell et al. 2004, Hamilton et al. 2008, Koenigs et Grafman 2009).

Dans le champ de la dépression, les études ont majoritairement évalué l'efficacité d'une stimulation unilatérale ou bilatérale du CPFLD. Les travaux utilisant une stimulation unilatérale rapportent des résultats relativement hétérogènes (Kekic & al., 2016) : alors que certaines études font état d'une amélioration de l'humeur (Bennabi & al., 2015), d'autres ne mettent pas en évidence de changement de la symptomatologie dépressive chez des patients présentant une dépression résistante (Palm et al., 2012). En revanche la stimulation bilatérale du CPFLD semble permettre une amélioration de la symptomatologie dépressive chez des patients résistants (Brunoni & al., 2013 ; Dell'Osso & al., 2014 ; Ferrucci & al., 2009). A noter que l'efficacité de la tDCS diminue avec la résistance de l'épisode dépressif caractérisé (EDC).

Bien que la tDCS ait surtout un effet sur le cortex cérébral, des études de neuroimagerie ont montré qu'elle est capable d'agir sur des structures profondes comme l'amygdale et l'hippocampe (Keeser et al. 2011, Bikson et al. 2012, Pena-Gomez et al. 2012).

A noter, dans l'étude SELECT-tDCS, que la tDCS couplée à l'administration conjointe d'un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (Sertraline 50 mg) a montré des effets supérieurs à l'administration de ces traitements séparément. Nous pouvons donc conclure à des effets synergiques entre ces deux traitements. En effet, la sérotonine potentialise les effets de la neuroplasticité de la tDCS anodale (Kuo et al. 2016 ; Nitsche et al. 2009).

Il existe des recommandations de grade B pour la stimulation anodale du CPFLD gauche, qui consistent à appliquer un courant de 2 mA en 20 à 30 minutes, au rythme de 10 sessions, 5 jours par semaine, pendant deux semaines, chez les patients souffrant d'un EDC, avec ou sans traitement médicamenteux, non pharmacorésistant.

Il n'existe cependant pas de recommandations concernant le placement de la cathode.

Relations entre apathie et dépression

Les syndromes d'apathie et de dépression partagent des symptômes communs, mais il a été démontré qu'ils ont des voies neuronales distinctes par plusieurs études de neuroimagerie.

Les trois symptômes dépressifs les plus fréquents sont la fatigue ou la perte d'énergie (59,4%), la diminution de l'affect positif ou du plaisir en réponse aux contacts et activités sociales (46,2%) et l'agitation ou le retard psychomoteur (36,9%). L'humeur dépressive était moins fréquente (24,4%), ce qui rend le diagnostic peu aisé.

En ce qui concerne l'apathie, le domaine B2 (cognition) est le plus fréquemment altéré (63,6%), suivi des domaines B1 (action ; 60,6%) et B3 (émotion ; 43,8%).

La forte prévalence de l'association entre l'apathie et la dépression soulève des inquiétudes quant au chevauchement possible entre les deux syndromes. Plus de 56% des patients présentant une apathie ou une dépression ont les deux syndromes. Cela a été mis en évidence dans des études de cohorte précédentes montrant qu'environ la moitié des patients souffrant d'apathie souffrent de dépression et vice-versa.

Une limitation majeure au diagnostic de dépression dans la MA est le chevauchement potentiel entre les symptômes de la dépression et les symptômes résultant du déclin cognitif et fonctionnel. Ainsi, l'insomnie peut être fondée sur le changement du rythme de sommeil fréquent dans la MA, la perte d'intérêt peut être liée à l'incapacité de s'engager dans des activités antérieures, un ralentissement psychomoteur et des déficits de concentration sont des problèmes évidents avec la progression de la MA, le manque d'appétit et la perte de poids peuvent s'expliquer par l'incapacité des patients à cuisiner et l'oubli de manger, et une faible estime de soi peut être liée à un dysfonctionnement social accru.

	Total (n = 734)
Depression diagnostic criteria [18]	
Depressed mood	177 (24.4%)
Decreased positive affect or pleasure in response to social contacts and activities	335 (46.2%)
Disruption in appetite	170 (23.4%)
Disruption in sleep	226 (31.1%)
Psychomotor agitation or retardation	266 (36.9%)
Fatigue or loss of energy	431 (59.4%)
Worthlessness, hopelessness or excessive guilt	155 (21.5%)
Lack of concentration	496 (68.7%)
Recurrent thoughts of death or suicidal ideation	59 (8.2%)
Social isolation or withdrawal	286 (39.7%)
Irritability	270 (37.4%)
<i>()Data are missing for 16 patients</i>	
Apathy diagnostic criteria [24]	
Loss of, or diminished, goal-directed behavior	430 (60.6%)
Loss of, or diminished, goal-directed cognitive activity	460 (63.6%)
Loss of, or diminished, emotion	316 (43.8%)
<i>Data are missing for 24 patients</i>	

Tableau 5: Prévalence des symptômes de la dépression et de l'apathie chez la population générale

4.2.3. Indications et intérêt dans les pathologies psychiatriques

Ces quinze dernières années, le nombre de publications et d'essais concernant l'utilisation de la tDCS auprès de populations psychiatriques connaît un essor important (Kekic & al., 2016). Le plus grand nombre d'études actuellement disponibles concerne tout d'abord l'évaluation de l'efficacité de la tDCS dans les troubles de l'humeur, et plus précisément, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (voir ci-dessus).

tDCS et schizophrénie

La schizophrénie est la deuxième pathologie psychiatrique pour laquelle la tDCS a été la plus étudiée jusqu'aujourd'hui (Kekic & al., 2016).

Les symptômes le plus souvent pharmacorésistants sont les hallucinations acoustico-verbales (HAV) et les symptômes négatifs.

Il a été montré dans la schizophrénie et en particulier dans les HAV, une diminution de l'activité du CPFLD droit et gauche, et une hyperactivité du lobe temporo-pariétal gauche.

Les études qui ont évalué l'efficacité de la tDCS dans la schizophrénie ont principalement utilisé un montage où l'anode est placée au niveau du CPFLD gauche et la cathode au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche. Les essais réalisés avec ce montage rapportent une amélioration de certaines dimensions cliniques de la maladie. Ce montage a montré des effets bénéfiques de la stimulation sur les HAV (Brunelin & al., 2012 ; Mondino & al., 2015 ; Shivakumar & al., 2015) mais également sur la symptomatologie négative et positive (Shiozawa & al., 2013). Des études utilisant d'autres montages de stimulation ont rapporté des données en faveur d'un intérêt de la technique dans le traitement de certaines dimensions cliniques : la stimulation unilatérale du CPFLD gauche a induit un bénéfice sur les symptômes positifs et négatifs (Palm & al., 2013) ou une diminution de la symptomatologie négative (Kurimori & al., 2015) ; et on observe une diminution de la symptomatologie négative également après stimulation bilatérale du CPFLD (Gomes & al., 2015), après 10 séances de 20 minutes à 2 mA sur deux semaines consécutives.

D'autres études ont utilisé un montage unilatéral (anode sur le CPFLD gauche et cathode supra-orbitaire) et n'ont pas montré d'effets sur la symptomatologie négative (Palm et al. 2013) ni sur la catatonie (Schiozawa et al. 2013).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de preuves suffisantes pour établir des recommandations sur le traitement des symptômes de la schizophrénie par tDCS.

tDCS et addictions

La tDCS a également suscité de l'intérêt dans le traitement des addictions. Néanmoins, la littérature dans ce domaine rapporte moins d'études et les résultats apparaissent plus hétérogènes.

Les comportements addictifs résultent de l'équilibre entre deux systèmes corticaux principaux : le système « impulsif », qui dépend de la transmission dopaminergique, et le système « réflexif », qui relève des fonctions exécutives.

Les circuits dopaminergiques sont majoritairement situés au niveau du cerveau dans l'aire tegmentale ventrale. Dans les cas d'abus de substances, on retrouve une augmentation de la sécrétion de dopamine.

Bien que les effets de la tDCS soient majoritairement au niveau cortical, la neuromodulation d'une seule aire corticale peut influencer plusieurs structures cérébrales (intégration entre les réseaux corticaux et sous-corticaux).

Il a été montré que le CPFLD était dysfonctionnel chez les sujets présentant une addiction. En effet, ce dernier joue un rôle majeur dans le contrôle de l'inhibition et les mécanismes de récompense.

Auprès de patients alcoolodépendants, la stimulation bilatérale du CPFLD diminuerait les comportements de craving selon certains travaux (Boggio & al., 2008 ; Silva & al., 2013) ; alors que d'autres auteurs ne rapportent pas de tels effets, mais font état d'une diminution du nombre de rechutes (Klauss & al., 2014 ; Nakamura-Palacios & al., 2014). Auprès de sujets dépendant à d'autres substances (cocaïne), la stimulation du CPFLD a également entraîné soit une diminution du craving (Batista & al., 2015) soit une augmentation du taux d'abstinence (Conti & al., 2014).

Il existe à ce jour des recommandations de grade B concernant la stimulation anodale du CPFLD gauche et cathodale du CPFLD droit pour diminuer le craving.

tDCS et troubles du comportement alimentaire

Le CPFLD est impliqué dans des désordres alimentaires comme l'anorexie mentale ou la boulimie : il s'agit donc d'une cible thérapeutique.

La stimulation anodale du CPFLD droit modifie le comportement alimentaire associé au craving et à l'obésité.

Il a été montré des interactions entre les scores d'impulsivité et les effets de la tDCS : plus le contrôle est élevé et l'impulsivité est basse, plus la tDCS est efficace.

4.2.4. tDCS associée à un entraînement cognitif

Plusieurs chercheurs soulignent que la stimulation d'un réseau neuronal par tDCS produit de meilleurs effets thérapeutiques si ce réseau est engagé dans une activité (pendant ou après la stimulation) que s'il est laissé au repos (Cruz Gonzalez et al., 2018). En effet, la tDCS semble augmenter l'efficacité de la transmission synaptique dans les voies neuronales qui sont stimulées par une activité cognitive, en augmentant la conductance et en diminuant la résistance. Il apparaît que l'activation du réseau peut amplifier les effets de la stimulation par un feedback positif entre des neurones interconnectés avec des polarisations similaires.

Par conséquent, le couplage de la tDCS à une procédure de stimulation cognitive de la région corticale ciblée pourrait conduire à un effet synergique (Birba & al., 2017).

Cette notion dispose déjà d'un certain niveau de soutien empirique. Par exemple, Segrave & al. (2014) montrent, chez 27 adultes présentant un épisode dépressif caractérisé et suivant un traitement par tDCS (5 séances consécutives de stimulation anodique du CPFLD gauche), que les sujets qui associent la tDCS à un entraînement cognitif centré sur la mémoire de travail ont une amélioration symptomatique plus nette et plus prolongée que ceux sous tDCS seule.

5. Traitements à l'étude

La modulation du CPFLD gauche est une piste prometteuse pour la prise en charge de l'apathie chez les sujets présentant un MCI, l'enjeu étant de prévenir l'évolution vers un état démentiel avéré. Par rapport à l'étude de Suemoto & al. (2014) (qui étudiait, pour mémoire, les scores d'apathie chez des patients atteints de MA après 6 séances de stimulation par tDCS, sans entraînement cognitif), il convient d'optimiser les modalités de stimulation selon 3 axes : l'augmentation du nombre de séances ; le couplage à un procédure d'entraînement cognitif ; l'utilisation d'un dispositif de tDCS haute définition (HD-tDCS). De plus, dans notre étude, nous sélectionnerons des patients atteints d'un TNC mineur, sans diagnostic de MA posé.

J'ai participé à la rédaction d'un protocole visant à évaluer les effets de la tDCS sur l'apathie, chez les patients atteints d'un TNC mineur (indépendamment de l'étiologie), que je vais vous exposer ci-dessous, après avoir présenté les traitements à l'étude dans notre protocole.

5.1. tDCS

La tDCS consiste à appliquer un courant électrique de faible intensité via des électrodes disposées à la surface du crâne. Le positionnement des électrodes détermine la ou les zones cérébrales dont l'activité est modulée, et donc l'effet thérapeutique recherché. Le repérage anatomique repose sur le système EEG 10-20, sans recours à la neuronavigation, contrairement à la rTMS.

Le déroulement des séances sera conforme aux recommandations d'utilisation dont la tDCS actuellement disponibles (Lefaucheur & al., 2017 ; Nitsche & al., 2008).

Plusieurs paramètres doivent être définis : positionnement des électrodes, intensité de stimulation, nombre, durée et fréquence des séances.

Les effets de la tDCS dépendent de l'état cortical sous-jacent (Lopez-Alonso et al. 2014).

Matériel

Les stimulations sont réalisées avec le Starstim 20 (commercialisé par Neuroelectrics®), approuvé par l'Union Européenne en tant que dispositif médical de Classe IIa et remplissant les standards de sécurité européens. Les électrodes utilisées, en caoutchouc, mesurent 8 cm² et sont insérées dans des éponges de cellulose imbibées de sérum physiologique (NaCl 0.9%). En effet, les électrodes sont le siège de réactions électrochimiques (Revrill et al. 2005), aussi ne doivent-elles pas rentrer en contact directement avec le scalp : on utilise donc un électrolyte comme tampon. Cependant, lorsqu'une électrode est trop humidifiée, les effets de la stimulation englobent toutes les zones du cuir chevelu recouvertes de solution saline, conduisant à une baisse de la focalisation.

Elles sont maintenues par un bonnet permettant un repérage facile et précis des zones corticales ciblées, et reliées au dispositif de stimulation qui est piloté par une interface informatique (NCI2)

Le Starstim 20 permet de nombreuses configurations de stimulation : stimulation bipolaire (une anode, une cathode) ou stimulation multipolaire (HD-tDCS, une anode, quatre cathodes), permettant de délivrer un champ électrique davantage focalisé sur une région cérébrale d'intérêt.

Installation

Les séances se tiendront dans une pièce dédiée. Le patient est confortablement assis sur une chaise. Le déroulement de la séance est rappelé lors de la première séance puis à la demande du patient afin de le rassurer si nécessaire, et chaque action de l'expérimentateur est expliquée.

Pendant la séance, le patient est constamment surveillé, afin de s'assurer de son bien-être, du bon fonctionnement du dispositif (positionnement des électrodes, impédance) et de relever tout effet indésirable.

A la fin de chaque séance, le patient est invité à remplir le questionnaire des effets indésirables adapté de Brunoni & al. (2011, tableau 6).

Avez-vous ressenti un des symptômes ou effets indésirables suivant ?	Complétez avec une valeur (1 à 4) les espaces ci-dessous 1 : absent 2 : léger 3 : modéré 4 : sévère	S'il est (ou était) présent, est ce en lien avec la tDCS ? 1 : non 2 : vaguement 3 : possiblement 4 : probablement 5 : clairement	Notes
Mal de tête			
Douleur à la nuque			
Douleur au niveau du cuir chevelu			
Picotements			
Démangeaisons			
Sensations de brûlure			
Rougeur au niveau de la peau			
Fatigue			
Trouble de la concentration			
Modification rapide de l'humeur			
Autre (précisez)			

Tableau 6: Questionnaire d'effets indésirables de la tDCS (traduction du « Adverse Effects Questionnaire, Brunoni et al. 2012)

Positionnement des électrodes

Le bonnet anatomique permet un positionnement simple et rapide des électrodes de stimulation. A noter qu'à niveau d'intensité constant, un décalage d'un centimètre d'une électrode affecte la distribution du courant dans le cerveau. L'anode (électrode positive) est positionnée en regard du CPFLD gauche (F3). Les quatre cathodes (électrodes négatives) sont disposées en arc de cercle autour de F3, à 40 mm de l'anode. Elles occupent les positions Fp1, F7, C3 et Fz. Il s'agit d'un montage type HD-tDCS 4x1, que nous développerons ci-dessous.

Paramètres de stimulation

L'intensité de stimulation sera de 2 mA. L'impédance électrique sera systématiquement mesurée au début de chaque séance. Une impédance élevée diminue la conductivité, et peut être le résultat d'une mauvaise préparation des électrodes.

La majorité des études cliniques menées avec la tDCS utilise un courant dont l'intensité est de 2mA. En effet, ce niveau d'intensité permet d'obtenir un effet significatif, tant au niveau électrophysiologique (modification de la polarité membranaire) que clinique (Boggio & al., 2006), tout en garantissant une sécurité maximale d'emploi (Brunoni & al., 2012). Chez les

patients présentant un trouble neurocognitif, plusieurs études ont utilisé un courant de 2 mA, sans rapporter d'évènement indésirable majeur.

Durée, fréquence et nombre de séances

Dans différents champs d'application de la tDCS, il semble exister un effet cumulatif de l'application des stimulations, qui est un enjeu majeur sur le plan thérapeutique puisque l'objectif principal est un maintien des effets dans le temps.

Il a été montré qu'une stimulation de 1 mA sur le cortex moteur, grâce à des électrodes de 35 cm², retrouve des effets immédiats jusqu'à 10 minutes après une stimulation de 5 à 7 minutes. En appliquant une stimulation de 13 minutes sous l'anode, les effets sont prolongés à une heure.

Dans une méta-analyse récente (Brunoni & al., 2016) analysant les facteurs prédictifs de réponse à la tDCS chez des patients déprimés, il apparaît que l'efficacité de la technique est directement liée au nombre total de séances reçues. Dans le champ des troubles neurocognitifs, une étude antérieure ciblant le CPFLD mais ne comportant que 3 séances hebdomadaires pendant 2 semaines (6 séances au total) ne montrait pas d'efficacité sur le niveau d'apathie des patients (Sueomoto & al., 2014).

Il paraît donc pertinent, dans notre protocole, de proposer une plus grande densité de séances, soit une séance quotidienne, 5 jours par semaine, 2 semaines consécutives, soit un total de 10 séances.

La durée de chaque séance est de 20 mn.

Traitement placebo

Le Starstim 20 propose un mode de stimulation placebo, dit « sham », spécifiquement conçu pour les essais randomisés en aveugle. En fonction de la randomisation pour un patient donné, au début de chaque séance, l'opérateur sélectionnera le mode de stimulation adéquat. Cet opérateur sera différent du clinicien en charge des évaluations cliniques prévues par le protocole, afin de respecter la méthodologie en aveugle.

En condition « sham off » (tDCS active), le profil de stimulation commence par une phase de fade in (une rampe de 30 secondes lors desquelles l'intensité du courant augmente progressivement jusqu'à atteindre la valeur de 2mA). Ensuite, l'intensité de stimulation (2mA) est continue pendant 20 minutes. Enfin, le profil de stimulation se termine par une phase de

fade out (une rampe de 30 secondes au cours desquelles l'intensité du courant décroît progressivement).

En condition « sham on » (tDCS placebo), le profil de stimulation se compose : d'une phase de fade in de 30 secondes, puis d'une diminution rapide avec persistance de faibles impulsions électriques de 110 μ A pendant 15 ms toutes les 550 ms, pendant le reste de la séance, sans effet neuromodulateur. L'avantage de ce profil est que les patients vont ressentir les effets transitoires cutanés lors de la phase de fade in (légères sensations de picotement) et ne peuvent ainsi distinguer la condition sham de la condition active. Cette procédure permet de reproduire les effets ressentis lors de la stimulation active sans modifier l'excitabilité corticale.

A noter que Durand et al. (2002) ont décrit un érythème cutané consécutif à l'effet vasodilatateur de la tDCS.

5.2. ASAP

ASAP est une application développée par le laboratoire CoBTEK et l'INRIA Sophia Antipolis, qui vise à stimuler la motivation et réduire l'apathie des sujets, à travers le choix et l'évocation de domaines d'intérêt. Sur une tablette, le patient se voit proposer un ensemble de catégories d'activités (sport, gastronomie, nature, arts...) et sélectionne celles qui correspondent à ses intérêts. Dans chaque catégorie, il doit alors choisir, parmi plusieurs images affichées, celles qui lui inspirent le plus d'intérêt (figure 10). Les images proposées sont issues de banques prédéfinies pour chaque thématique, mais intègrent également des images personnelles (l'application permet d'intégrer des photos personnelles fournies par le sujet ou ses proches). Le sujet est alors invité, pendant 10 mn, à commenter son choix, à évoquer des souvenirs personnels positifs en lien avec les images sélectionnées et à aborder des projets et planifier des actions en rapports avec les domaines et les intérêts ciblés.

Nous enregistrerons et analyserons les caractéristiques de la voix.

Dans notre étude, l'un des objectifs est de mesurer l'impact thérapeutique d'ASAP utilisé en add-on d'un protocole de stimulation par tDCS. En effet, la stimulation d'un réseau neuronal par tDCS produit de meilleurs effets thérapeutiques si ce réseau est engagé dans une activité, pendant ou après la stimulation, que s'il est laissé au repos (Cruz Gonzalez & al., 2018). L'intérêt d'associer ASAP pourrait donc être de générer, à travers un serious game, une

activation de circuits neuronaux impliqués dans les processus motivationnels, et donc de potentialiser l'effet clinique d'un traitement par tDCS sur le niveau d'apathie des sujets participant à l'étude. Certains participants bénéficieront donc, après chaque séance de tDCS, d'une séance d'ASAP d'une durée de 10mn.



Figure 10: Exemple de choix d'images d'intérêt dans l'application ASAP

5.3. MeMo

MeMo est une application proposant un ensemble d'exercices d'entraînement cognitif informatisés, accessible sur PC ou tablette tactile, élaboré à partir des connaissances acquises, ces dernières années, sur l'intérêt de la stimulation cognitive chez les sujets présentant un trouble neurocognitif (Garcia-Casal & al., 2016 ; Suo & al., 2016). MeMo est caractérisé par sa facilité d'utilisation et son aspect ludique, et la multiplicité des exercices proposés permet de cibler de façon assez spécifique un grand nombre de fonctions cognitives : exploration visuelle,

mémoire visuelle et verbale, boucle phonologique et mise à jour en mémoire de travail, résistance à l'interférence, vitesse de traitement, flexibilité mentale, attention sélective et soutenue. Chaque exercice contient plusieurs niveaux de difficulté, permettant de s'adapter à la progression du sujet et de privilégier l'apprentissage sans erreur.

Une étude de validation menée au CMRR de Nice par Robert et al. (2020) a démontré les bénéfices de MeMo sur l'attention et l'apathie. Cette étude randomisée contrôlée a étudié 46 patients répartis en deux groupes (groupe contrôle et groupe utilisant MeMo).

Les patients du groupe MeMo devaient utiliser l'application quatre fois par semaine pendant 12 semaines. On évaluait l'apathie avant le traitement, à 12 semaines, puis à 24 semaines. On a noté une augmentation significative de l'IA chez les sujets contrôles ($p=0,01$), alors que chez les sujets utilisant MeMo on retrouvait une augmentation de l'attention et de la motivation.

Dans notre étude, les participants utiliseront MeMo pendant les séances de stimulation par tDCS (active ou placebo). A chaque séance, l'opérateur guidera le patient dans le choix des exercices et de leur niveau de difficulté, en fonction de sa progression. Les électrodes étant maintenues sur le scalp par un bonnet, le patient n'est pas contraint de rester immobile pendant la durée de la stimulation par tDCS (contrairement à la rTMS), et peut donc simultanément pratiquer des exercices d'entraînement cognitif, sur une tablette qui lui sera fournie.

6. Cas clinique

Nous avons étudié l'efficacité de la tDCS sur l'apathie à travers un cas clinique, chez un patient atteint d'un TNC mineur dans un contexte de MA, qui présentait une indication de tDCS pour la dépression.

Il s'agit d'un patient âgé de 75 ans, suivi dans le service (CMRR, Institut Claude Pompidou) depuis 2016 pour un trouble neurocognitif mineur dans un contexte de maladie d'Alzheimer. M. S se plaignait alors de troubles mnésiques principalement à type de difficultés à retrouver les noms évoluant depuis quelques années, sans perte d'autonomie.

Il a pour antécédent notable une maladie de Waldenstrom, compliquée d'une neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs, et traitée successivement depuis 2002 par Ig IV et chimiothérapie, actuellement sous surveillance simple.

Il n'y a pas de notion de tabagisme.

Dans ses antécédents familiaux on note une maladie d'Alzheimer chez le père vers l'âge de 80 ans.

Il a effectué un bilan neuropsychologique (BNP) de façon annuelle, que nous résumons ci-dessous :

	MMSE	BREF
Novembre 2016	22	
Septembre 2017	28	14
Décembre 2018	26	17
Juin 2019	25	17
Novembre 2020	28	15

Tableau 7: Tests neurocognitifs réalisés au CMRR chez M. S

Si l'on reprend l'histoire des troubles, et que l'on les détaille par ordre chronologique ; le bilan retrouvait plus précisément :

- Novembre 2016 : MMSE = 22/30 ; test des 5 mots = 8/10 ; test de l'horloge = 3

Suite à ce bilan le patient a réalisé une IRM cérébrale afin d'étayer le diagnostic qui montrait une discrète leucopathie et un méningiome.

La poursuite de la surveillance des BNP a montré :

- Mai 2017 : MMSE = 29/30 ; BREF = 14/18 ; test des 5 mots = 9/10
- Septembre 2017 : MMSE = 28/30 ; Grober RT = 38/48 ; RD = 13/16 ; DO = 77/80 ; BREF = 14/18

Ce bilan neuropsychologique approfondi mettait en évidence des troubles mnésiques de type hippocampiques au premier plan compatibles avec une MA au stade léger, et un déficit exécutif à type de trouble de la flexibilité mentale et du contrôle inhibiteur.

- Une nouvelle IRM cérébrale a été réalisée montrant une atrophie cortico-sous-corticale modérée dans les régions frontopariétales bilatérales et une atrophie hippocampique stade II à droite et stade I à gauche. On retrouve également un probable méningiome operculaire droit.

Devant la suspicion de maladie d'Alzheimer au vu des antécédents familiaux, du BNP, et de l'IRM cérébrale, une ponction lombaire a été réalisée en novembre 2017, retrouvant :

- Phospho-tau : 78 pg/ml (N<60)
- Tau : 499 pg/ml (N : 100-500)
- Bêta amyloïde 233 pg/ml (N : 500-1500)

Il avait été conclu que le profil était compatible avec une maladie d'Alzheimer, ce qui a conduit à débiter un traitement par Exelon patch.

Par la suite le patient a poursuivi sa surveillance annuelle :

- Décembre 2018 : MMSE = 26/30 ; Grober RT = 30/48 ; RD = 11/16 ; DO = 77/80 ; BREF = 17/18
- Juin 2019 : MMSE = 25/30 ; Grober RT = 30/48 ; RD = 11/16 ; BREF = 17/18
- Novembre 2020 : MMSE = 28/30 ; BREF = 15/18

Enfin, le patient a bénéficié de l'intervention des Equipes Spécialisées d'Alzheimer (ESA) de janvier à avril 2018 où a été réalisée une remédiation cognitive.

J'ai reçu M. S en consultation au CMRR en tant qu'interne de psychiatrie en novembre 2020, accompagné de son épouse. Dans le cadre de mes fonctions d'interne en psychiatrie, il m'a été demandé de me pencher plus particulièrement sur les symptômes psychiatriques. Le patient m'a donc été adressé pour thymie basse avec éléments apathiques dans un contexte de maladie d'Alzheimer. L'infléchissement thymique est confirmé par son épouse.

Cliniquement, le patient apparaît avec un faciès figé et une hypomimie. Les latences de réponse aux différentes questions posées étaient allongées et ses réponses étaient brèves et lacunaires. Le ton était monocorde.

A l'interrogatoire, j'apprends que M. S vit à domicile avec son épouse et qu'il a deux enfants adultes avec qui il entretient de bonnes relations. Il vit avec son épouse dans un appartement et n'a pas d'aides à domicile, l'autonomie étant totalement conservée. Lorsque je l'interroge sur ses centres d'intérêt, il me décrit un « manque d'envie » quant à ces derniers depuis quelques mois. Auparavant, il aimait beaucoup le jardinage, il se décrit comme ayant toujours été sportif, et passait beaucoup de temps avec ses amis. Il affectionne par ailleurs beaucoup la musique classique, mais ne joue pas d'instrument.

Le patient nous rapporte que les troubles mnésiques seraient stables dans le temps, il ne constate pas d'aggravation. Ce qui préoccupe son entourage, c'est la perte d'intérêt pour toutes les activités qu'il affectionnait auparavant, et son absence d'initiative qui toucherait tous les domaines de la vie quotidienne. Ces symptômes seraient présents depuis plusieurs mois. M. S, quant à lui, ne se plaint que d'un « léger changement » mais il acquiesce tout de même. Je me suis alors demandée, dans ce contexte, si ce manque d'intérêt pouvait s'inscrire dans le cadre

d'un trouble thymique persistant plutôt que d'être imputé à sa MA débutante. Lorsque je l'interroge sur son humeur, il me confirme être « un peu triste ». M. S répondait aux critères d'épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5.

Après un interrogatoire minutieux de M. S et de son épouse, j'ai constaté que M. S présentait les symptômes suivants :

- Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités de façon permanente, symptôme dont le patient ne se plaint pas contrairement à son épouse
- Hypersomnie presque tous les jours, avec de nombreuses siestes durant les périodes d'inactivité sur le canapé
- Ralentissement psychomoteur, non observé par le patient mais constaté par son entourage et moi-même lors de l'entretien
- Perte d'énergie qui le conduit à passer la majeure partie de son temps dans son canapé ou dans son lit
- Perte de concentration et tendance à l'indécision dans la vie de tous les jours. Le patient et son épouse sont tous les deux d'accord sur la présence de ces symptômes.

J'ai donc décidé de compléter mon entretien avec des échelles évaluant l'humeur, tout d'abord la MADRS (score 17/60) qui nous a conduit à mettre en évidence :

- Des difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit sa capacité à soutenir une conversation, à faire des mots croisés, à suivre un film
- Des difficultés à commencer des activités routinières telles que le jardinage qu'il affectionnait particulièrement, ou encore la cuisine, qui sont poursuivies avec effort
- Une perte d'intérêt pour le monde environnant. Le patient ne regarde plus les informations et ne lit plus les journaux, en discutant avec lui j'ai réalisé qu'il était peu au courant des actualités. Il présentait également moins d'intérêt pour ses proches. En effet il ne prenait plus l'initiative de téléphoner à ses enfants ni d'aller voir ses petits enfants le mercredi après-midi comme il en avait l'habitude. Lorsque je lui ai demandé pourquoi, il a haussé les épaules en me répondant qu'il ne savait pas expliquer cela.

Il n'y avait pas de ruminations autour de la mort ni d'idées suicidaires.

De plus, j'ai utilisé une autre échelle quantitative, la GDS (Geriatric Depression Scale), dont le score était à 8/15.

Ces résultats suggèrent la présence d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère.

Parmi ces symptômes, plusieurs peuvent s'inscrire dans le cadre d'une apathie. Faire la différence entre dépression et apathie chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer n'est pas chose aisée. Ces deux entités syndromiques sont les symptômes psychocomportementaux les plus fréquents chez les sujets atteints de cette pathologie.

Rappelons également que chez cette population de patients, la tristesse de l'humeur est rarement observée au premier plan.

Le traitement de l'apathie reste difficile en l'absence de traitement pharmacologique efficace.

Un nombre très restreint d'études se sont intéressées à l'effet de la tDCS sur l'apathie, devant la difficulté d'établir une définition consensuelle de l'apathie d'une part, et d'autre part le chevauchement possible des symptômes d'apathie et des symptômes dépressifs.

J'ai donc aussi évalué directement l'apathie à l'aide de différentes échelles :

- Échelle Inventaire Apathie soignant (IA) = 8/12 ; Émoussement affectif 2/4 ; perte d'intérêt 4/4 ; perte d'initiative 2/4
- IA patient = 27/36
- Critères Diagnostiques d'Apathie (CDA) : présents
- Apathy Motivation Index (AMI): 38/72; AMI ES (Emotional Sensitivity) = 9/24; AMI SM (Social Motivation) = 13/24; AMI BA (Behavioral Activation) = 16/24

Le patient répondait donc aux CDA définis selon Robert et al. (2018).

Face à la présence d'un épisode dépressif caractérisé chez ce patient MCI, il a été posé l'indication d'un traitement par tDCS selon les recommandations établies (20 minutes de stimulation du CPFLD gauche en HD-tDCS (que nous développerons ci-dessous), une séance quotidienne pendant 5 jours soit 10 séances en 2 semaines, à 2 mA).

Pour mémoire, à la fin de chaque séance, grâce à l'application ASAP, nous demandions au patient de décrire ce que lui évoquait une image qu'il pouvait choisir, pendant une minute, en enregistrant sa voix.

L'analyse automatique de la parole est un biomarqueur objectif et non-invasif utilisé dans l'évaluation de la dépression et de façon prometteuse dans celle de l'apathie du sujet âgé présentant un trouble cognitif. Les caractéristiques de la parole contiennent des informations relatives à l'apathie du patient lorsque le discours présente une valence émotionnelle positive ou négative.

Dans ce cas clinique, j'ai étudié, en plus de l'effet de la tDCS sur les composantes cognitives, dépressives et apathiques, l'effet de la tDCS sur les paramètres vocaux.

Dix enregistrements vocaux (n=10) sont récupérés à la suite des dix stimulations par tDCS associées à un entraînement cognitif et analysés par le logiciel PRAAT. La fluence du langage (nombre de mots), la durée moyenne des pauses, la fluidité (ratio mots/temps), la fréquence fondamentale et la valence émotionnelle du discours sont étudiées.

La fluence du langage est réduite tout au long du traitement par tDCS associé à un entraînement cognitif. Elle augmente à la deuxième séance, stagne puis s'améliore à la septième séance. Elle diminue par la suite pour les enregistrements suivants. Il n'y a pas de différence significative entre les dix fluences produites par M. S. Cependant, dès la deuxième stimulation, les pauses sont moins longues. Par conséquent, la fluidité de la parole s'accélère dès la deuxième stimulation. La fréquence fondamentale n'est pas représentative car elle varie entre le premier et le dixième enregistrement. La valence émotionnelle du discours ne montre pas non plus de modification significative en termes de valence positive ou négative des anecdotes fournies par le patient.

Pour juger de l'efficacité du traitement proposé sur les scores cognitifs, la dépression, et l'apathie, nous avons réitéré les échelles présentées ci-dessus à six semaines après le début des séances :

- MMSE = 30/30
- BREF = 16/18

- MADRS = 10/60
- CDA : absents
- IA soignant = 7/12, émoussement affectif = 2/4, perte d'intérêt = 3/4, perte d'initiative = 2/4
- IA patient = 21/36
- AMI = 38/72 ; ES = 7/24 ; SM = 16/24 ; BA = 15/24

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	Pré	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	Post
Évaluations												
MMSE	28											30
BREF	15											17
CDA	OUI											NON
IA soignant	8											7
IA patient	27											21
AMI	38											38
AMI ES	9											7
AMI SM	13											16
AMI BA	16											15
MADRS	17											10
Analyses vocales												
Fluence du langage (nombre de mots)		69	146	103	117	112	106	221	116	110	120	
Durée moyenne des pauses (en secondes)		1,83	0,99	1,41	0,89	1,09	0,99	1,1	1,23	1,7	1	
Fluidité de parole (ratio mots/temps)		1,78	2,69	2,69	2,73	2,44	2,33	2,54	2,04	2,84	2,45	
Fréquence fondamentale (en Hz)		108,95	118,58	124,57	116,61	110,28	122,27	119,48	145,68	99,58	108,01	
Valence émotionnelle		-	-	+	-	+	+	- / +	neutre	+	neutre	

Tableau 8: Résultats des évaluations et de l'analyse vocale en pré-traitement, post-traitement et au cours du traitement
 Pré : évaluation pré-traitement (J1), Post : évaluation post-traitement (S6), V : visite de traitement (tDCS + entraînement cognitif), IA : inventaire apathie, AMI : apathy motivation index, MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, + : valence émotionnelle positive, - : valence émotionnelle négative

D'un point de vue de l'apathie, nous avons observé une légère amélioration sur certaines échelles. En effet, malgré l'absence de franche amélioration sur les échelles IA soignant et AMI, les CDA n'étaient plus présents au terme des séances de stimulation. De plus on note une amélioration de l'échelle IA patient.

Le score MADRS s'intéressant à la dépression a diminué de 7 points mais le patient entre toujours dans le cadre d'une dépression d'intensité légère.

Par ailleurs nous avons trouvé une amélioration sur le plan cognitif avec, pour la première fois depuis le début du suivi du patient en 2016, le score maximum au MMSE.

Les résultats sur l'apathie sont donc discordants : malgré la négativation des CDA, l'AMI SM et l'AMI BA sont contradictoires, respectivement augmenté et abaissé, alors qu'ils devraient évoluer dans le même sens dans le cadre d'une amélioration de l'apathie. L'AMI ES diminue, ce qui va dans le sens d'une apathie moindre. L'IA soignant reste stable.

Nous pouvons ainsi conclure chez ce patient que la tDCS a conduit à une amélioration des symptômes dépressifs, de manière non significative. Toutefois, on ne peut pas conclure à une efficacité sur l'apathie, les résultats étant contradictoires.

Chez M. S, la stimulation par tDCS associée à un entraînement cognitif et à une stimulation par ASAP (1 minute) permet par ailleurs une accélération de la fluidité de parole notamment par la réduction de la durée moyenne des pauses. La fluence de parole reste réduite, de manière semblable à la première évaluation. Il n'y a donc pas d'amélioration significative de la fluence. La fréquence fondamentale n'est pas modifiée. La valence émotionnelle du discours ne montre pas de différence. Concernant les paramètres vocaux dans ce cas clinique, nous pouvons nous interroger sur la nécessité d'adapter les épreuves d'entraînement cognitif en associant notamment des épreuves langagières pouvant entraîner la fluence de type précis. La fluence de lettres, étant chutée par les patients apathiques, pourrait être un entraînement intéressant. L'absence d'effets sur la fluence du langage peut donc être expliquée d'une part par le manque de stimulation langagière de l'entraînement cognitif et d'autre part par les conditions de passation de l'évaluation du langage sans stimulation et limitée à une minute. Dans notre étude, la durée d'enregistrement vocal couplée à l'application ASAP sera de deux minutes.

7. Matériel et méthodes

Face au manque de données efficaces sur le traitement de l'apathie, notamment dans notre cas clinique, nous avons développé un protocole visant à évaluer l'apathie à travers des auto et hétéro-questionnaires (plus nombreux et plus représentatifs que dans notre cas clinique, en effet nous utiliserons comme critère de jugement principal l'IA accompagnant, soumis à moins de biais que l'IA patient), suite à une stimulation par tDCS, suivie ou non de l'utilisation de l'application ASAP. Nous avons amélioré les paramètres comparativement au cas clinique, les effets sur le langage nécessitant une stimulation plus prolongée, il nous a paru pertinent d'allonger la durée de l'enregistrement vocal à 2 minutes. De plus, afin d'éviter les facteurs confondants, nous avons exclu de l'étude les patients présentant un EDC.

7.1. Objectifs de la recherche

7.1.1. Objectif principal

Comparer l'efficacité d'un traitement par tDCS Haute Définition (stimulation anodique du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, une séance quotidienne, 5 jours par semaine, 2 semaines consécutives) par rapport à un traitement tDCS placebo (dit sham-tDCS, voir ci-dessus), sur l'intensité de l'apathie, chez des patients présentant un trouble neurocognitif mineur, 4 semaines après la fin des séances (S6 du protocole).

7.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer l'efficacité précoce (après la dixième séance, J12) et tardive (à 6 mois) du traitement par tDCS par rapport à un traitement par tDCS placebo sur les scores d'apathie.
- Comparer l'efficacité du traitement par tDCS par rapport à un traitement par tDCS placebo sur le fonctionnement cognitif et sur l'ensemble des symptômes affectifs et comportementaux

- Comparer l'efficacité de l'association tDCS et ASAP, par rapport à la tDCS utilisée seule, sur les scores d'apathie et l'ensemble des autres variables (fonctionnement cognitif, symptômes affectifs et comportementaux)

7.2. Plan expérimental

Ce projet est une recherche impliquant la personne humaine de catégorie 3, il est soumis au dispositif du Code de la Santé Publique (Loi n°2012-300 du 5 Mars 2012) relative aux recherches impliquant la personne humaine telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016.

Il s'agit d'un essai clinique comparatif en groupes parallèles, contrôlé contre placebo (sham-tDCS), randomisé, en double aveugle.

Le nombre de patients à inclure est de 45.

Les patients seront aléatoirement répartis en 3 groupes de 15 sujets : groupe 1 (sham tDCS), groupe 2 (tDCS active), groupe 3 (tDCS active + ASAP après chaque séance de stimulation), comme résumé dans la figure 11.

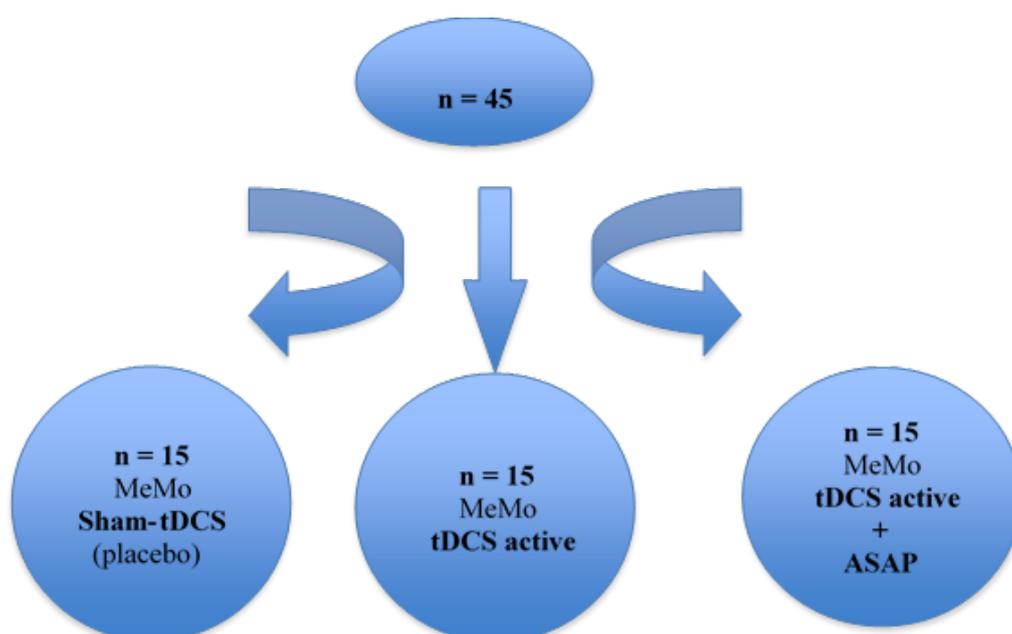


Figure 11 : Schéma de l'étude

La durée individuelle de participation est de 6 mois.

La durée de la phase d'inclusion est de 18 mois.

La durée totale de l'étude est de 24 mois (traitement des données et analyses statistiques non comprises).

7.2.1. Sélection des patients

Il s'agira de patients consultant au centre de mémoire du CMRR du CHU de Nice.

Critères d'inclusion :

- Homme ou femme d'âge ≥ 65 ans
- Avec un diagnostic clinique de Trouble Neurocognitif Mineur selon les critères du DSM-5 (APA, 2013)
- Présentant un syndrome apathique défini selon les Critères Diagnostiques d'Apathie (Robert & al., 2018)
- Sujet sachant lire et écrire le français
- Sujet bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Signature du consentement libre et éclairé

Critères de non-inclusion :

- Diagnostic clinique actuel d'épisode dépressif caractérisé selon les critères du DSM-5 (APA, 2013)
- Diagnostic connu de schizophrénie ou autre pathologie psychiatrique du DSM-5
- Déficience sensorielle ou handicap moteur significatifs
- Sujet sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Tabagisme actif ou sevrage tabagique de moins d'un an
- Contre-indications à la pratique de la tDCS : antécédents d'hypertension intracrânienne, de neurochirurgie, d'implant métallique au niveau céphalique, de pacemaker
- Épilepsie non équilibrée

- Maladie somatique grave non stabilisée
- Utilisation antérieure de la tDCS (problème de maintien de l'intégrité de la procédure d'aveugle)
- Pathologie cutanée du cuir chevelu
- Participation simultanée à une autre étude de recherche médicamenteuse ou toute autre étude pouvant interférer avec les résultats de l'étude

Nous n'avons pas inclus les patients souffrant d'un EDC pour limiter les facteurs confondants.

Critères d'exclusion

- Survenue d'un évènement indésirable grave (EIG)
- Retrait du consentement éclairé
- Arrêt de l'étude par décision du Promoteur

7.2.2. Critères de jugement

Critère de jugement principal

L'intensité du syndrome apathique qui sera mesurée par l'Inventaire Apathie version Accompagnant (Robert & al., 2002), évaluant 3 dimensions de l'apathie (émoussement affectif, perte d'initiative, perte d'intérêt). Il s'agit de l'évaluation de référence utilisée par la plupart des échelles d'évaluation des comportements chez le sujet âgé. L'intensité de l'apathie est quantifiée sur un continuum allant de 0 à 36 (score maximum).

Critères de jugement secondaires

- Inventaire Apathie version Patient et version Soignant (Robert & al., 2002)
- Intensité de l'apathie en utilisant l'auto-questionnaire AMI : Apathy Motivation Index (Ang et al., 2017).
- Le fonctionnement cognitif des sujets sera évalué à l'aide de tests neuropsychologiques évaluant le fonctionnement cognitif global (MMSE), et les fonctions exécutives (BREF)

- Les symptômes affectifs et comportementaux seront évalués par l'échelle MADRS (Montgomery SA et al. 1979) et l'auto-questionnaire MBI-C (Mild Behavior Impairment, Byron Creese et al., 2019)
- L'apathie sera également mesurée par la Lille Apathy Rating Scale (Sockeel & al., 2002) évaluant différentes manifestations cliniques de l'apathie

7.2.3. Dérroulement de l'étude

Visite d'inclusion (V0)

Elle aura lieu dans la semaine précédant le début des séances de stimulation. Les patients participant à l'étude seront sélectionnés parmi la file active de patients suivis au Centre Mémoire. Au cours de cette visite, le médecin confirmera le diagnostic de Trouble Neurocognitif Mineur, et recueillera les données cliniques permettant de confirmer que le patient répond aux critères d'éligibilité de l'étude. Si le patient est éligible, l'investigateur informera oralement le patient de l'objectif de l'étude, de son déroulement, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques potentiels. Une note d'information écrite lui sera remise et il lui sera proposé de participer à l'étude.

Avant tout examen propre à l'étude, le clinicien recueillera le formulaire de consentement éclairé signé du patient. L'investigateur réalisera ensuite le bilan spécifique à l'étude :

- Inventaire Apathie (versions Accompagnant, Patient, Soignant)
- MADRS
- LARS
- Bilan neurocognitif : MMSE, BREF
- Auto-questionnaires : AMI, MBI-C

A la fin du bilan l'investigateur procédera à la randomisation du patient via l'ecrf (RedCap) dans l'un des 3 bras de l'étude

- Groupe tDCS placebo (groupe 1)
- Groupe tDCS active (groupe 2)
- Groupe tDCS active + ASAP (groupe 3)

Un rendez-vous sera donné au patient pour débiter le traitement le lundi suivant.

Phase de traitement (J1 à J12)

Le traitement actif (J1 à J12) consiste en 1 séance quotidienne de stimulation (2mA pendant 20 mn), 5 jours par semaine, pendant 2 semaines, soit 10 séances de stimulation, avec l'anode positionnée en regard du CPFLD gauche (cf. Traitement à l'étude).

Dans le bras placebo, la procédure est identique, mais la stimulation n'est active que lors des 30 premières secondes de la séance.

Au début et à la fin de chaque séance il sera proposé au participant d'évaluer son état physique et psychologique actuel en utilisant la méthode d'évaluation écologique momentanée (Schimann & al., 2008).

- L'évaluation écologique momentanée (EMA) consiste à prendre des enquêtes traditionnelles, à les découper en morceaux et à les saupoudrer dans la vie des participants. Ainsi, les questions d'enquête peuvent être posées à un moment et un lieu appropriés, plutôt que dans une longue interview plusieurs semaines après que les événements se sont produits.
- L'EMA se caractérise par quatre caractéristiques : (1) la collecte de données dans des environnements réels ; (2) des évaluations portant sur les états ou les comportements actuels ou très récents des individus ; (3) des évaluations qui peuvent être basées sur des événements, basées sur le temps, ou aléatoires (en fonction de la question de recherche) ; et (4) l'achèvement de plusieurs évaluations au fil du temps (Stone and Shiffman 1994). L'EMA est une approche à poser qui est grandement facilitée par les smartphones avec lesquels les gens interagissent fréquemment tout au long de la journée. En outre, étant donné que les smartphones sont équipés de capteurs tels que le GPS et les accéléromètres, il est de plus en plus possible de déclencher des mesures basées sur l'activité. Par exemple, un smartphone peut être programmé pour déclencher une question d'enquête si un répondant se rend dans un voisinage particulier.

Les questions seront les suivantes :

- Au début de la séance :
 - Est-ce que vous êtes en forme physiquement aujourd'hui ?
 - Est-ce que vous êtes en forme moralement aujourd'hui ?
 - Est-ce que vous êtes motivé pour faire votre séance tDCS et jeux ?
- A la fin de la séance :
 - Est-ce que vous êtes satisfait de cette séance ?
 - Est-ce que la séance d'aujourd'hui dans son ensemble a été motivante pour vous ?
 - Maintenant est-ce que vous êtes en forme et motivé pour la journée ?

Les questions seront présentées sur une tablette sous forme d'une échelle comme illustré ci-dessous :

Etes-vous motivé
pour vos activités aujourd'hui ?



- De plus, après chaque séance, le questionnaire d'effets indésirables de la tDCS (Brunoni & al., 2011) sera complété.

Tous les participants (quel que soit le groupe de randomisation) utiliseront MeMo pendant les séances de stimulation par tDCS (active ou placebo). De plus, les sujets du groupe 3 (tDCS active + ASAP) bénéficieront donc, après chaque séance de tDCS, d'une séance d'ASAP d'une durée de 2 minutes. Le design de l'étude est illustré dans la figure 12.

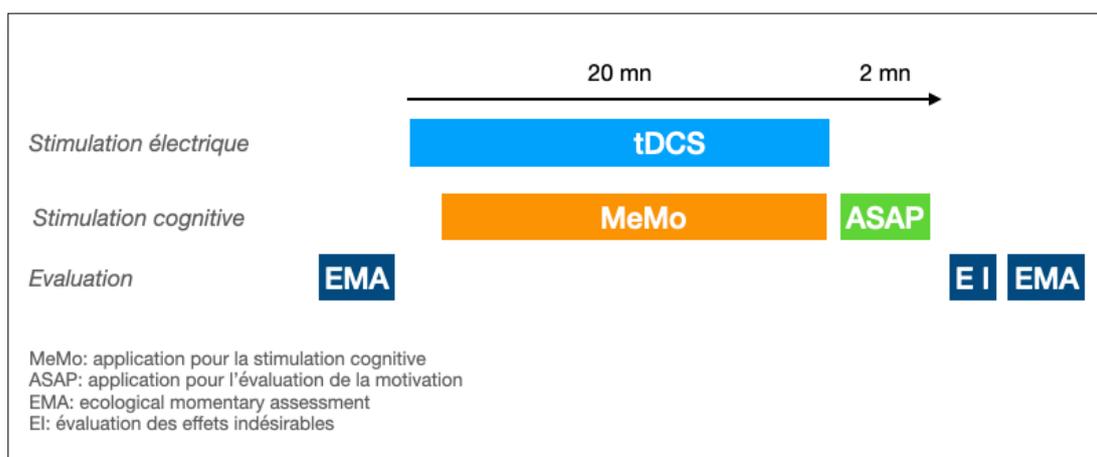


Figure 12: Protocole de l'étude
Groupe 1 : tDCS placebo + MeMo
Groupe 2 : tDCS active + MeMo
Groupe 3 : tDCS active + MeMo + ASAP

Visite V1 (J12)

Après la dixième et dernière séance de stimulation, cette visite permettra d'évaluer d'éventuels effets précoces du traitement, sur le plan comportemental et émotionnel. Les évaluations comprendront : BREF, MMSE, AMI, MBI. A ce stade, seules les autoévaluations de l'apathie seront utilisées. Compte tenu de l'agenda inhabituel des patients au cours des 2 dernières semaines (venue quotidienne à l'hôpital), les échelles IA et LARS ne sont cliniquement pas pertinentes à ce moment.

Visite V2 (J28 +/- 7 jours)

Cette visite permettra une réévaluation clinique complète des patients deux semaines après la fin du protocole de stimulation, et notamment le critère de jugement principal, soit l'efficacité de la tDCS sur le score d'apathie mesuré par l'IA version Accompagnant en comparaison à un traitement placebo (groupe 2 vs groupe 1). Elle permettra également de mesurer l'efficacité de la tDCS associée à un serious game stimulant la motivation, par rapport à la tDCS seule (groupe 3 vs groupe 2).

Les évaluations cliniques comprendront :

- Inventaire Apathie (versions Accompagnant, Patient, Soignant)
- MADRS

- LARS
- Bilan neurocognitif : MMSE, BREF
- Auto-questionnaires : AMI, MBI-C

Visite V3 (J168 +/- 7 jours)

Cette visite est identique à la visite V2, et permettra d'évaluer la persistance d'un effet thérapeutique à long terme.

A la fin de l'étude, après la levée d'aveugle, les patients ayant été randomisés dans le groupe 1 (tDCS placebo) pourront s'ils le souhaitent bénéficier du protocole de tDCS active dans le cadre des soins proposés par le Centre Mémoire de Nice.

	CDA	IA	LARS	AMI	MMSE	BREF	MADRS	MBI-C	MeMo
J1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
J2-J12									X
J12	X			X	X	X		X	
S6	X	X	X	X	X	X	X	X	
S6-M6									
M6	X	X	X	X	X	X	X	X	

Tableau 9: Réalisation des échelles selon le protocole de l'étude

7.2.4. Calcul du nombre de sujets nécessaire

45 sujets âgés avec troubles neurocognitifs mineurs seront randomisés dans 3 groupes (15 participants par groupe).

Le nombre de 15 sujets par groupe a été établi avec une analyse de la puissance, à l'aide de G*Power version 3.1.9.2. L'analyse est basée sur le critère d'évaluation principale (comparaison de l'évolution des scores de l'échelle Inventaire Apathie entre le groupe tDCS et le groupe SHAM), en considérant l'utilisation de tests non-paramétriques (Mann-Whitney U test, pour groupes indépendants), avec $\alpha = 0,05$ (2-tailed) et $\beta = 0,85$, et un taille de l'effet

d= 1,2. La taille de l'effet a été établie sur la base de l'étude de Padala et collaborateurs (2018), qui a testé l'effet d'une intervention basée sur la stimulation cérébrale avec TMS sur des sujets avec troubles cognitifs mineurs apathiques. Des analyses statistiques préliminaires seront effectués après l'inclusion des premiers 5 sujets par groupe, pour estimer plus précisément la taille de l'effet avec l'utilisation de la tDCS.

7.3. Balance bénéfices risques

- Bénéfices :

- Individuel : cette étude permettra d'évaluer plus précisément les difficultés de la personne qui consulte d'un point de vue de l'apathie.
- Collectif : ce projet permettra de mieux comprendre les différences et le profil évolutif de de l'apathie chez les sujets présentant un TNC mineur. Ainsi une amélioration des connaissances permettra une meilleure prédiction de l'évolutivité et une prise en charge plus adaptée.

- Risques :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont globalement bénins et transitoires ce qui fait de la tDCS une technique présentant une bonne tolérance (Brunoni & al., 2011). Ils concernent essentiellement des désagréments cutanés : sensation de picotements ou de brûlure, principalement en début de stimulation. Des céphalées peuvent également survenir après la stimulation et une certaine asthénie peut être ressentie pendant quelques heures.

- Synthèse : la balance bénéfice risque est donc positive.

7.4. Faisabilité et expérience antérieure de l'équipe

L'équipe de recherche multidisciplinaire CoBTeK Lab (Cognition Behavior Technology) de l'Université Côte d'Azur contribue depuis de nombreuses années au développement d'outils permettant l'évaluation et la prise en charge des patients présentant des troubles neuropsychiatriques et en particulier de la motivation. L'équipe est en particulier à l'origine des critères diagnostic de l'apathie (2008 et mise à jour en 2018) qui sont actuellement utilisés au niveau international. L'association IA (Alzheimer, Affect, Autisme) participe directement aux actions du CoBTeK Lab par la mise en place des protocoles de recherche et la diffusion des informations au grand public. L'association IA assure la promotion de plusieurs projets de recherches clinique et technologique sur l'apathie (enquête de validation des nouveaux critères diagnostic de l'apathie / utilisation des capteurs audio et vidéo pour l'évaluation de l'apathie, développement d'application pour évaluer l'apathie / organisation en Mars 2019 d'une nouvelle réunion d'experts pour élaborer les recommandations sur la prise en charge non médicamenteuse de l'apathie).

De plus, l'équipe CoBTeK a participé dans les dernières années, et participe encore, à de nombreux projets de recherche financés par l'EU et l'ANR sur les thématiques de la stimulation et de la prise en charge non-médicamenteuse des personnes âgées sans et avec déclin cognitifs.

Expérience de la tDCS

- Plusieurs membres de notre équipe ont développé une expérience significative de la tDCS, à la fois dans le champ de la pratique clinique en soins courants, mais également dans le cadre de projets de recherche multicentriques :
- Etude STICCS (PHRC Inter-régional 2013) : Efficacité de la stimulation transcrânienne en courant continu sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie : une étude randomisée contrôlée (Promoteur : CHU Montpellier)
- Etude STIM'ZO (PHRC National 2016) : Etude des effets de la tDCS délivrée en complément d'un traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes présentant des symptômes persistants (Promoteur : Hospices Civils de Lyon)

- Etude EFFISTOC (PHRC Inter-régional 2017) : Etude d'efficacité de la stimulation transcrânienne à courant continu sur le trouble obsessionnel compulsif (Promoteur : CHU Nice)

7.5. Evènements indésirables

Il n'y a pas de vigilance propre à la recherche mais les règles de vigilance « standard » s'appliqueront.

7.6. Recueil des données

L'ensemble des données cliniques et des différentes tâches sera recueilli sur un cahier d'observation électronique (RedCap) de façon anonymisée et avec un accès sécurisé (identifiant et mot de passe). Les données seront stockées sur un ordinateur dédié, sécurisé dans une pièce fermant à clé. Elles seront traitées par l'équipe COBTEK.

7.7. Modalités administratives

7.7.1. La réglementation

L'investigateur ainsi que les investigateurs associés au projet, mèneront l'essai en totale conformité avec :

- Loi de Bioéthique
- Les dispositions législatives et réglementaires :

Le Code de la Santé Publique s'applique aux recherches « sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016.

Cette loi modifie la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7).

Les décrets d'application de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 paru le 17 novembre 2016 au Journal Officiel.
- décret n°2017-884 du 9 mai 2017 paru au JO du 10 mai 2017 au Journal Officiel.

7.7.2. Les principaux points éthiques.

Les droits de la personne et de ses intérêts sont un point essentiel de la loi notamment en ce qui concerne les mineurs et les incapables majeurs.

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

- Information du patient et non-opposition :
Préalablement au début de la recherche, l'investigateur ou un médecin qui le représente est chargé d'informer la personne sur le déroulement de l'essai et ses conséquences. Le patient devra également être informé des éventuelles alternatives médicales, des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche ainsi que de son droit d'être informé sur les résultats globaux de la recherche.

La non-opposition libre et éclairée sera recueillie par écrit (article L-1122-1 du Code de la Santé Publique) sachant que le patient aura l'opportunité de poser des questions et sera informé de son droit de refuser de participer à la recherche et se retirer à tout moment de l'essai sans donner de justification et sans préjudice de ce fait.

Le formulaire de non opposition doit être adapté à la compréhension du plus grand nombre et un délai de réflexion peut être prévu entre la délivrance de l'information et le recueil de la non-opposition

L'investigateur donnera à signer le formulaire de non-opposition, en dupliqué ; il conservera l'original, donnera la copie au patient.

- La confidentialité des données :

Le personnel médical et non médical participant à l'essai est soumis au secret médical et professionnel vis à vis des données recueillies au cours de l'étude sur le patient.

Les documents relatifs à l'essai doivent être rangés dans une armoire ou un local fermant à clef.

7.7.3. L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence

L'essai a été enregistré dans la base de données nationale, gérée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), qui recense l'ensemble des recherches impliquant la personne humaine menées par les promoteurs français.

Le numéro ID RCB du projet est noté sur la première page du présent protocole et est présent sur tous les documents d'avis, d'autorisation ou d'information.

7.7.4. Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet

Démarches préalables au dépôt du dossier :

- Demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le promoteur soumet un dossier complet (comprenant le protocole, les documents d'information ainsi que les documents administratifs) au CPP qui rendra un avis.

Le protocole doit permettre de répondre à la recherche tout en étant conforme à l'éthique médicale.

Le promoteur adresse le résumé de l'étude et l'avis du CPP de la recherche à l'ANSM.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Toute modification mineure du protocole en cours d'étude sera adressée à chaque investigateur associé, avec accord a priori, sous forme d'un avenant par l'investigateur principal.

- Déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés :

Si les données nominatives doivent faire l'objet d'un traitement informatisé afin de permettre l'analyse statistique, la constitution de la base de données sera déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément à la Loi 2004-801 du 6/08/2004 et au décret d'application numéro 2005-1309 paru le 20/10/2005.

Par la délibération n°2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil de consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003), la déclaration de la recherche auprès de la CNIL consistera en un engagement à cette méthodologie de référence.

7.7.5. Réalisation du projet et résultats

- Démarrage de l'essai :

L'étude ne pourra commencer qu'après avoir reçu l'avis favorable du CPP.

La date effective de commencement de la recherche devra être communiquée sans délai au CPP.

La recherche doit avoir débutée dans un délai de deux ans suivant l'avis du CPP auquel cas cet avis deviendrait caduc.

- Rapport scientifique final et fin d'étude :

L'investigateur principal doit rédiger le rapport scientifique final du projet qui doit contenir notamment les résultats ainsi que les retombées cliniques de l'étude.

Selon la Loi du 09 août 2004, les patients peuvent demander à l'investigateur une synthèse sur les résultats globaux de la recherche selon les modalités décrites dans les documents d'information.

- Archivage :

A la fin de l'essai, tous les documents relatifs au protocole doivent être archivés pendant une durée de 15 ans par l'investigateur principal.

Tous ces documents doivent être situés dans un local fermant à clef et offrant des garanties suffisantes de protection contre l'incendie, les dégâts des eaux, la lumière ou toute malveillance.

8. Discussion

L'apathie altère la qualité de vie. Dans les TNC, elle est associée à un déclin cognitif et fonctionnel plus rapide : il s'agit d'un facteur de risque de démence.

L'apathie est le trouble comportemental le plus fréquent dans la MA (70%) mais est aussi présente dans d'autres TNC : 90% pour la démence frontotemporale et la démence à corps de Lewy, 40% pour la démence corticobasale et 20% dans la maladie de Parkinson.

Le manque de motivation est le point cardinal de l'apathie, qui peut avoir un impact séparé dans les domaines comportementaux, cognitifs et affectifs. On retrouve comme fréquentes comorbidités la fatigue, l'anhédonie et la dépression.

8.1. Validité des échelles utilisées

8.1.1. MMSE

Les TNC sont objectivés par des tests neuropsychologiques. Un test de dépistage doit privilégier la sensibilité par rapport à la spécificité, en effet en cas de faux positif il est possible de rectifier le diagnostic à posteriori, alors qu'un faux négatif pourrait être perdu de vue.

Le MMSE, le plus connu, manque de sensibilité. En effet il présente plusieurs limitations, comprenant les facteurs culturels, le niveau d'éducation, la langue utilisée et la corrélation des domaines cognitifs dans les déficits précoces. Par exemple, avec un cutoff de 27/28, la sensibilité n'est que de 45 à 60%. Cependant, en raison de ses caractères de rapidité, de fiabilité, de reproductibilité et de sa facilité d'exécution, il s'agit du test qui a été le plus étudié et qui est le plus utilisé dans les études portant sur la cognition. Il permet de dépister et de quantifier un déficit cognitif mais ne permet pas à lui seul de poser un diagnostic de démence ni d'en préciser le sous-type.

Dans la MA, le MMSE est corrélé à la perte d'autonomie, au nombre de plaques séniles ainsi qu'au nombre de dégénérescences neurofibrillaires.

Le MoCA est plus sensible mais insuffisant pour étudier les différents domaines cognitifs et déterminer le sous-type de MCI. Avec un cutoff de 24/25, on retrouve respectivement une sensibilité et une spécificité de 80,48% et 81,19%. Avec un cutoff de 25/26, la sensibilité augmente alors, étant de 80 à 100%. La spécificité quant à elle diminue : elle est de 50 à 76%. Notons que le MoCA ajusté au niveau d'éducation diminue la sensibilité du test à 61% mais augmente la spécificité à 97%.

Le Memory Alteration Test (M@T) possède une sensibilité de 0,951 (95% IC, 0,892-0,978).

Le test SLUMS permet d'obtenir un score ajusté au niveau d'éducation. Il est plus sensible mais moins spécifique que le MMSE.

Dans notre étude, nous avons décidé d'utiliser le MMSE, par souci de comparaison aux études précédentes.

8.1.2. Échelles évaluant l'apathie

Dans notre protocole, nous évaluerons l'apathie à travers trois échelles : l'évaluation des CDA, l'IA et l'AMI.

Les CDA établis en 2009 (Robert et al.) ont été revus en 2018 (Robert et al.).

Pour mettre en lumière les nouveaux critères, rappelons les critères diagnostics établis en 2009 :

For a diagnosis of Apathy the patient should fulfil the criteria A, B, C and D.
 A—Loss of or diminished motivation in comparison to the patient's previous level of functioning and which is not consistent with his age or culture. These changes in motivation may be reported by the patient himself or by the observations of others.
 B—Presence of at least one symptom in at least two of the three following domains for a period of at least four weeks and present most of the time.
 Domain B1—Behaviour:
 Loss of, or diminished, goal-directed behaviour as evidenced by at least one of the following:
 Initiation symptom: loss of self-initiated behaviour (for example: starting conversation, doing basic tasks of day-to-day living, seeking social activities, communicating choices)
 Responsiveness symptom: loss of environment-stimulated behaviour (for example: responding to conversation, participating in social activities)
 Domain B2—Cognition:
 Loss of, or diminished, goal-directed cognitive activity as evidenced by at least one of the following:
 Initiation symptom: loss of spontaneous ideas and curiosity for routine and new events (i.e. challenging tasks, recent news, social opportunities, personal/family and social affairs).
 Responsiveness symptom: loss of environment-stimulated ideas and curiosity for routine and new events (i.e. in the person's residence, neighbourhood or community).
 Domain B3— Emotion:
 Loss of, or diminished, emotion as evidenced by at least one of the following:
 Initiation symptom: loss of spontaneous emotion, observed or self-reported (for example, subjective feeling of weak or absent emotions, or observation by others of a blunted affect).
 Responsiveness symptom: loss of emotional responsiveness to positive or negative stimuli or events (for example, observer-reports of unchanging affect, or of little emotional reaction to exciting events, personal loss, serious illness, emotional-laden news).
 C—These symptoms (A - B) cause clinically significant impairment in personal, social, occupational, or other important areas of functioning.
 D—The symptoms (A - B) are not exclusively explained or due to physical disabilities (e.g. blindness and loss of hearing), to motor disabilities, to diminished level of consciousness or to the direct physiological effects of a substance (e.g. drug of abuse, a medication).

Tableau 10: Critères diagnostics d'apathie (Robert et al. 2009)

Plusieurs modifications ont été apportées :

- Le terme de « motivation » a été remplacé par « les comportements dirigés vers un but ». En effet la motivation désigne un comportement interne, plus difficile à mesurer objectivement et à décrire.
- La dimension sociale a été ajoutée.
- Les dimensions cognitives et comportementales de l'apathie ont été regroupées en une seule catégorie, leur distinction n'étant pas jugée pertinente en pratique clinique.

L'apathie doit toucher au moins deux des trois dimensions. Si l'on observe un déficit dans un seul domaine, le patient n'est pas caractérisé comme étant apathique. D'autres études sont nécessaires pour nous permettre de voir s'il existe un continuum entre l'apparition d'une dimension isolée, et l'apparition de plusieurs dimensions.

Deux biais peuvent être observés dans cette évaluation. Tout d'abord, les patients sont fréquemment anosognosiques. Par ailleurs, l'accompagnant aidant à remplir le questionnaire doit être suffisamment proche du patient et passer assez de temps avec ce dernier.

Ces CDA établis par Robert et al. en 2018 ont été précédemment cités.

L'échelle IA est un questionnaire quantitatif qui étudie trois dimensions de l'apathie (tableau 11) :

- Manque d'initiatives (diminution des comportements dirigés vers un but)
- Perte d'intérêt (diminution des activités cognitives dirigées vers un but)
- Émoussement affectif (manque de réponses émotionnelles)

Pour chacun de ces trois items, le score est compris entre 0 et 12 ; pour l'IA total il est donc compris entre 0 et 36. Il s'agit de questions fermées avec des réponses type « oui-non ». En cas de réponse positive, on étudie la fréquence et la gravité des symptômes.

Il existe un volet patient, un volet accompagnant et un volet soignant.

La validité de cette échelle a été basée sur une comparaison avec le NPI Apathy-Score (Robert et al. 2002), qui a montré la pertinence de l'IA dans l'évaluation des symptômes de

l'apathie. Il existe une bonne reproductibilité et une fiabilité inter-observateur. L'IA apparaît rapide et fiable pour mesurer les différentes dimensions de l'apathie.

Cependant, dans les TNC, en raison d'une médiocre conscience des troubles, on ne retrouve pas de corrélation entre l'IA patient et le NPI Apathy-Score, contrairement à l'IA soignant. Cela suggère l'importance du volet accompagnant, qui doit être rempli par une personne fiable.

Dans l'IA soignant, on retrouve une augmentation du score global et du sous-type « manque d'initiative » chez les patients atteints de TNC.

Enfin, dans l'étude de Robert et al. (2002), il a été retrouvé une corrélation entre l'IA soignant et le MMSE, toujours chez cette population de patients atteints de TNC ($r=0,37$; $p<0,05$).

<p>Emoussement affectif : Le patient se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur</p>	<p>Score / 4</p>
<p>Perte d'initiative: Le patient engage-t-il une conversation de manière spontanée ? Prends-il des décisions ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur</p>	
<p>Perte d'intérêt : Le patient a-t-il des intérêts ? S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ? Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur</p>	

Tableau 11: Échelle Inventaire Apathie

L'échelle Lille Apathy Rating Scale (LARS) a été étudiée par Fernández-Matarrubia et al. (2015, Espagne), dans l'évaluation de l'apathie chez des sujets atteints d'une démence légère à modérée. Cette échelle avait d'abord été validée pour l'étude de l'apathie chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson. La LARS évalue 4 domaines de l'apathie : (1) la curiosité

intellectuelle ; (2) les émotions ; (3) l'initiation d'actions ; (4) la conscience des troubles. Elle est donc utilisée pour identifier et quantifier l'apathie.

Ce questionnaire comporte 33 items dans 9 domaines. Le score obtenu se situe entre -36 et +36, les scores plus élevés indiquant un plus grand degré d'apathie. Le cutoff a été défini à -9.

On retrouve une forte corrélation entre la LARS et le NPI Apathy-Score. De plus, il apparaît dans cette étude que la LARS permet d'évaluer l'apathie indépendamment de la dépression.

La fréquence de l'apathie retrouvée dans cette étude est de 59,4%, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Au total, cette étude a montré que la LARS est un outil fiable pour détecter et quantifier l'apathie dans les stades précoces de maladies neurodégénératives.

L'AMI est un auto-questionnaire adapté du LARS, qui avait d'abord été développé pour mesurer l'apathie chez les sujets atteints d'une maladie de Parkinson.

Ang et al., en 2016, ont étudié la validité de l'échelle AMI, un auto-questionnaire, dans lequel chaque item est coté en 5 points (scores allant de 0 à 4 ; 0 : « complètement faux » ; 4 : « complètement vrai »). Un score plus élevé indique une plus grande apathie.

Ce questionnaire comporte 18 items étudiant 3 domaines (6 items par domaine) :

- « Behavioral Activation » (BA), qui désigne la tendance à initier des comportements dirigés vers un but
- « Social Motivation » (SM), qui est l'engagement dans les activités sociales
- « Emotional Sensitivity » (ES) qui prend en compte les affects positifs ou négatifs.

Chaque domaine est noté sur 24, le total étant sur 72.

Le score total de l'AMI est corrélé positivement avec d'autres échelles évaluant l'apathie : le DAS total ($r=0,62$; $p<0,01$) et l'AES ($r=0,61$; $p<0,01$).

L'AMI BA est le critère le plus corrélé à l'apathie, suivi par l'AMI SM. L'AMI ES, corrélé à la dimension émotionnelle, est inversement lié à la Beck's Depression Inventory (BDI) et à la fatigue (MFIS), comme expliqué sur la figure 13. En effet, en cas de dépression, on constate une hyperémotivité alors que chez les patients apathiques, on remarque un émoussement affectif.

L'AMI BA, SM et ES sont inversement corrélés à l'anhédonie (figure 13)

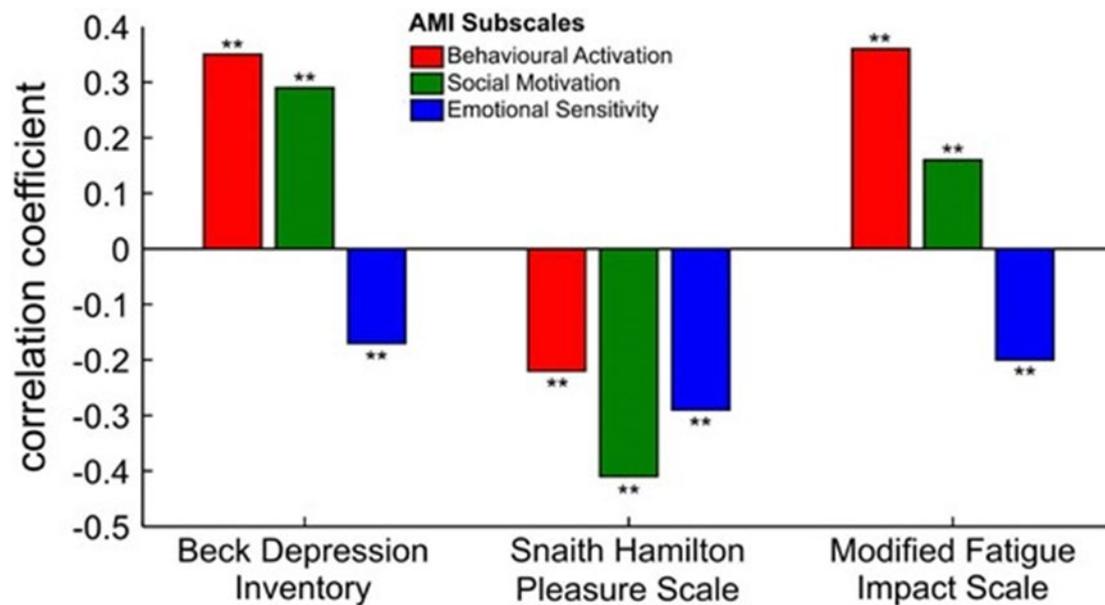


Figure 13: Coefficients de corrélation entre les sous-types d'AMI et les échelles de dépression (BDI), d'anhédonie (SHAPS) et de fatigue (MFIS)

Enfin, l'AMI SM est lié à l'AMI BA et ES, en revanche il n'existe pas de lien entre l'AMI BA et l'AMI ES (figure 14).

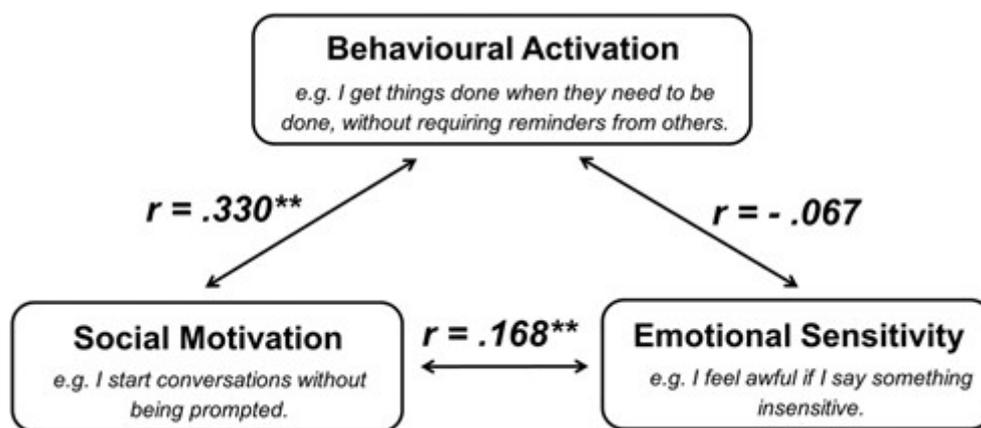


Figure 14: Modèle factoriel de l'Apathy Motivation Index (AMI)

On parle d'apathie modérée quand le score est ≥ 1 DS, et d'apathie sévère à partir de 2 DS.

8.1.3. MBI-C

Les symptômes affectifs et comportementaux seront notamment évalués par le MBI-C, destiné principalement aux accompagnants proches.

Le concept de MBI désigne une symptomatologie neurocomportementale caractérisée par des NPS acquis et persistants, non expliqués par une autre affection médicale. La prévalence du MBI chez les sujets atteints d'un déclin cognitif subjectif est de 5,8%. Pour s'inscrire dans le cadre d'un MBI, les symptômes doivent être dus à des changements de personnalité ou de comportement, et non à un déclin cognitif (Ismail et al. 2016).

Une étude espagnole de Marco et al. (2018) a évalué la pertinence du MBI-C, à travers une étude clinique regroupant 127 patients âgés de plus de 50 ans, avec une plainte cognitive subjective, recrutés entre octobre 2016 et avril 2017. Les NPS étaient évalués par les versions espagnoles du NPI-Q, de la GDS-15 et du MBI-C. A noter que le NPI-Q doit regrouper des symptômes présents depuis un mois, contrairement au MBI-C qui propose une durée de 6 mois, ce qui minimise l'inclusion de NPS transitoires et réactionnels.

Il apparaît dans cette étude que le MBI-C est un facteur prédictif du MBI (OR=0,34 ; $p<0,05$). Avec un cut-off de 8,5, on retrouve une sensibilité de 1,0 (IC 95% 1,0-1,0) et une spécificité de 0,96 (IC 95% 0,92-0,99).

On constate également que le MBI-C est corrélé au NPI-Q.

Enfin, le MBI-C étudie plusieurs domaines, qui pourraient prédire les différents sous-types de MCI :

- La motivation, les intérêts et les conduites (6 questions)
- L'humeur et l'anxiété (6 questions)
- La capacité de retarder la gratification et de contrôler ses comportements, impulsions, la prise alimentaire, et/ou les changements à la récompense (12 questions)
- Le fait de suivre les normes sociétales et d'avoir de l'empathie, du tact et des habiletés sociales (5 questions)
- Les croyances fortement ancrées et les expériences sensorielles (5 questions)

Il s'agit de réponses de type « oui/non » et, en cas de réponse positive, la sévérité sera évaluée entre 1 et 3 (léger, modéré ou sévère). En effet, on note que la sévérité est davantage liée à l'épuisement des aidants que la fréquence des troubles.

Les NPS chez les sujets âgés étant corrélés au risque de démence, le MBI-C peut être utile pour détecter les états de pré-démence et pour le choix des dépistages des biomarqueurs.

8.2. Variabilité interindividuelle

8.2.1. Paramètres intrinsèques

Il apparaît que de nombreuses différences anatomiques influencent le résultat de la tDCS d'un patient à l'autre, de même que l'état du cortex cérébral avant stimulation.

L'âge est également un facteur important, l'effet étant plus rapide chez les sujets jeunes mais plus durable chez les sujets âgés.

Au niveau hormonal, on retrouve une tendance à montrer davantage d'inhibition dans la phase lutéale, qui s'accompagne d'une augmentation du niveau de progestérone.

Enfin, des facteurs génétiques entrent en jeu. En effet, le polymorphisme val66met du gène responsable de la production du BDNF diminue les effets de la tDCS. Citons également l'effet des substances neuroactives comme la nicotine.

Source of variability	Variable	Citations
Biological	Hair thickness	Horvath et al., 2014
	Amount of sweat produced on the skin surface below the electrode pad	
	Head size	Blkson et al., 2012
	Tissue thickness	
	Skull thickness	Datta et al., 2012;
	Subcutaneous fat levels	Opitz et al., 2015
	CSF density	
	Cortical fluid density	
	Cortical surface topography	
	Individual morphologies of cortical gyri and sulci	
	Initial state of the cortex before stimulation	Filmer et al., 2014; Krause and Cohen Kadosh, 2014
	Neurotransmitter levels (especially GABA)	Krause and Cohen Kadosh, 2014
	Stages of the menstrual cycle	Inghilleri et al., 2004*
	Age	Fujiyama et al., 2014; Li et al., 2015
Genetics (e.g., relatives of those with schizophrenia).	Hasan et al., 2013	
Lifestyle	Intake of neuroaffective substances (e.g., nicotine)	Grundey et al., 2012
	Educational level	Berryhill and Jones, 2012
	Personality	Peña-Gómez et al., 2011

*This is not an exhaustive list. *Inghilleri et al. (2004) found that different stages of the menstrual cycle effected cortical excitability when using repetitive TMS. These findings may be applicable to tDCS.*

Tableau 12: Variables inter-individuelles pouvant modifier le flux de courant et l'absorption dans la tDCS

8.2.2. Paramètres extrinsèques

- Montage

La position des électrodes varie selon la région corticale visée et l'effet escompté. Trois familles de configurations peuvent être utilisées : la stimulation unilatérale, bilatérale ou haute définition (HD-tDCS). Lorsque deux électrodes sont utilisées, elles peuvent être placées de manière bilatérale ou unilatérale par rapport à la région d'intérêt. Une configuration bilatérale demande de placer les deux électrodes sur les régions homologues des hémisphères gauche et droit du cerveau. Une configuration unilatérale demande de placer une électrode sur la région d'intérêt et l'autre sur une région indépendante de la fonction visée, généralement sur le front, au-dessus de l'orbite oculaire ou encore sur un site extra-céphalique comme le bras ou l'épaule. La HD-tDCS, quant à elle, consiste à placer une électrode d'une polarité donnée au centre d'un cercle d'électrodes de la polarité inverse. Cette configuration vise à garder le courant électrique dans une région plus circonscrite, tel que démontré dans des études de modélisation et de vérifications via électroencéphalographie (EEG).

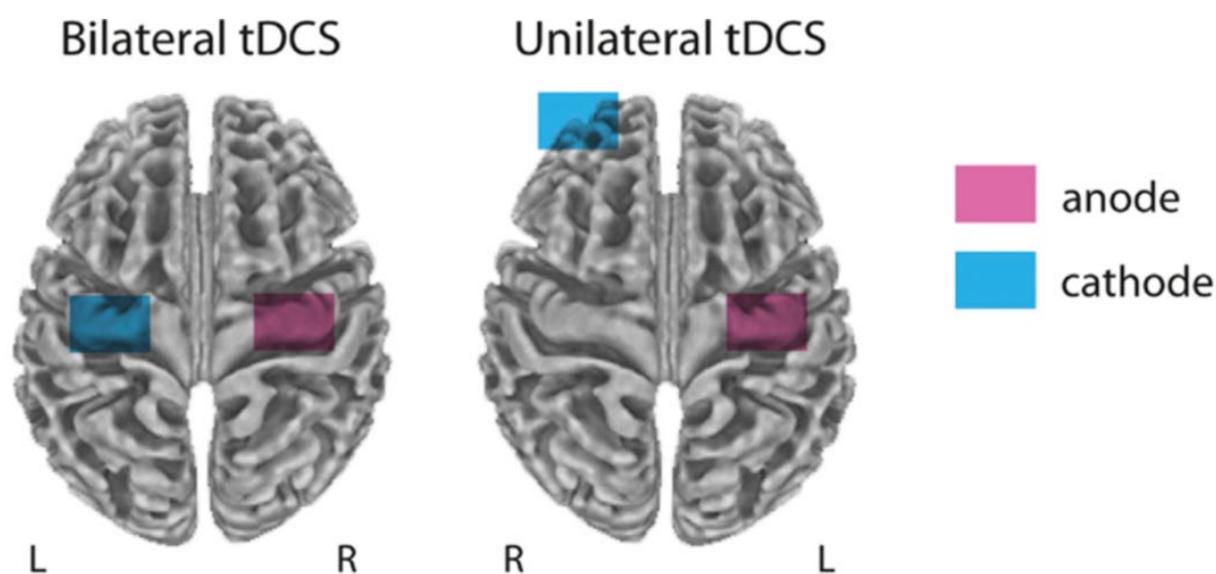


Figure 15: Montages de stimulation par tDCS bilatérale (à gauche) et unilatérale (à droite)

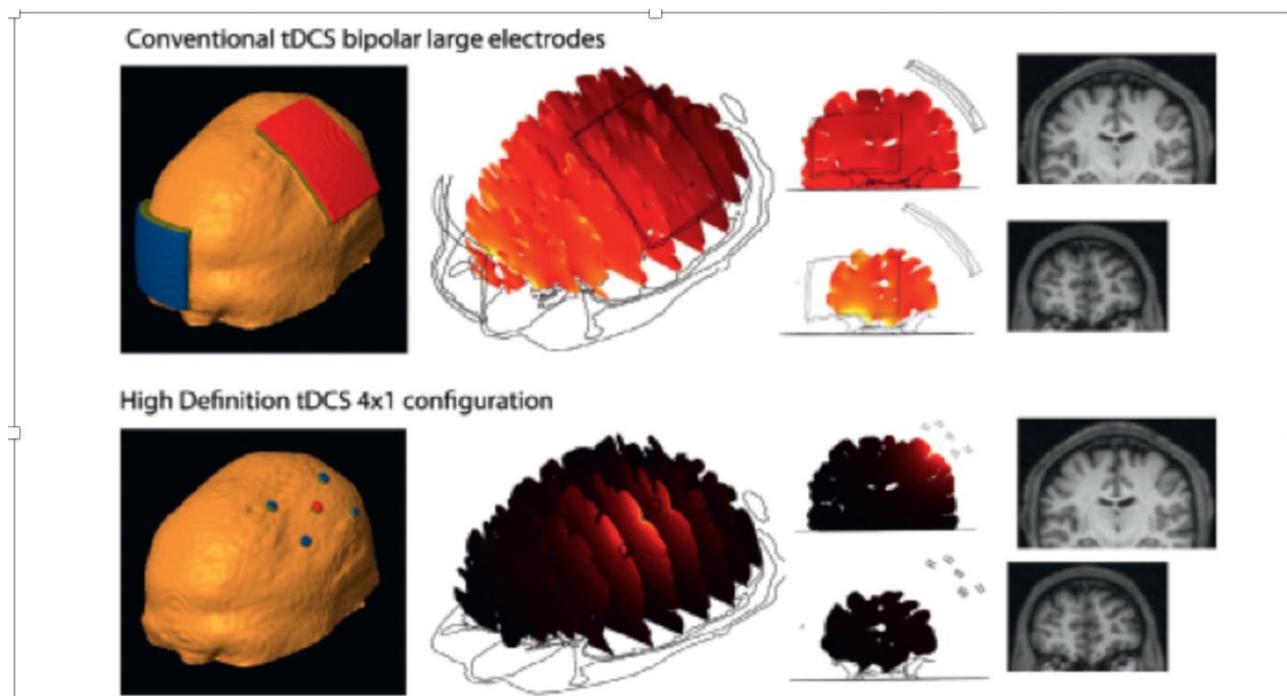


Figure 16: Comparaison entre la tDCS bipolaire et la HD-tDCS en termes de focalité et de profondeur du courant. La tDCS bipolaire active, en plus de la région d'intérêt, des régions corticales et sous-corticales, alors que la HD-tDCS présente une zone d'action plus circonscrite

- Placement et taille des électrodes

La méthode la plus commune est le 10:20 EEG System (Klem et al. 1999). On peut également utiliser la neuronavigation, mais elle nécessite la réalisation d'une IRM cérébrale. Enfin, nous pouvons utiliser, comme dans notre étude, un bonnet anatomique, simple d'utilisation mais moins précis.

Si les électrodes sont trop proches, le courant peut traverser le liquide céphalorachidien (LCR) sans stimuler le cortex cérébral, le LCR étant plus conducteur. Le courant pénètre davantage le cerveau si les électrodes sont éloignées, en pratique on recommande une distance d'au moins 8 cm pour des électrodes de 35 cm² en tDCS conventionnelle (Wagner et al. 2017).

Pour un montage HD-tDCS 4x1, il est recommandé d'utiliser des électrodes de 8 cm², espacées de 4 cm dans notre étude. Diminuer le rayon de l'électrode augmente la focalité mais cette augmentation induit un courant plus profond, plus large et plus intense.

Le pic de champ électrique se situe habituellement à mi-chemin entre l'anode et la cathode. En HD-tDCS, ce pic est retrouvé sous l'électrode centrale.

Dans notre étude, les électrodes ont une surface de 8 cm² et sont espacées de 4 cm.

- **Intensité et durée de la stimulation**

La durée de la stimulation altère les effets de polarité : une stimulation anodale de 26 minutes a des effets inhibiteurs (Monte-Silva et al. 2013), une stimulation cathodale de 20 minutes à 2 mA produit des effets excitants (Bats-Kadze et al. 2013).

Une stimulation anodale dont la durée est augmentée de 13 à 26 minutes diminue l'excitabilité du cortex moteur, ceci est probablement lié aux flux calciques intraneuronaux.

Si l'intensité et la durée de la stimulation sont majorées, la corrélation entre ces deux entités n'est plus linéaire mais s'inverse.

De plus, la durée de la stimulation conditionne les effets retardés : une stimulation de 9 minutes produit des effets jusqu'à 30 minutes après la fin du traitement, alors qu'une stimulation de 13 minutes augmente la durée des effets jusqu'à 90 minutes.

Enfin, augmenter l'intensité de la stimulation de 1 à 2 mA permet de stimuler le cortex controlatéral à hauteur de 1 mA.

Dans notre étude, en configuration HD-tDCS, une stimulation de 20 minutes à 2 mA semble efficace pour stimuler le CPFLD gauche et bien tolérée.

- **Tâches simultanées**

Les effets de la stimulation peuvent être perturbés si une activité non pertinente est entreprise avant ou après stimulation (Horvath et al. 2014).

Nozan et al. (2014) ont retrouvé un effet facilitateur de la stimulation cathodique lorsqu'une tâche non liée était effectuée durant la stimulation, alors qu'on retrouve un effet inhibiteur si la tâche est adaptée.

Le niveau de difficulté des tâches doit être adapté au patient pour éviter un effet plafond.

Dans notre étude, nous pratiquons un entraînement cognitif par MeMo, dont la difficulté des exercices est adaptée aux résultats du patients (augmentation de niveau lorsque l'exercice est réussi). Nous utilisons en post stimulation l'application ASAP qui est directement liée à la motivation dans le cadre de notre étude sur l'apathie.

- Polarité

Comme vu précédemment, une stimulation anodale augmente l'excitabilité corticale (augmentation des potentiels évoqués moteurs) alors qu'une stimulation cathodale la diminue.

En HD-tDCS, il n'existe pas de dichotomie entre les effets au niveau de l'anode et de la cathode, l'orientation du champ électrique étant plus importante que la polarité des électrodes.

Bien que largement dichotomisé dans la littérature, il serait faux de dire que l'effet d'une stimulation par l'anode est strictement excitateur et que l'effet d'une stimulation cathodale est purement inhibiteur. L'effet dépend de la localisation de la stimulation sur le neurone (compartiment somatodendritique, axone) et de l'orientation spatiale de ces structures par rapport au champ électrique.

En effet, les axones sont plus sensibles à une stimulation électrique que le soma et les dendrites, à cause de leurs propriétés membranaires. Les effets maximaux sont décrits sur les terminaisons des axones longs (effets pré-synaptiques). De plus, la stimulation anodale excite les neurones sous-jacents perpendiculaires à la surface des électrodes, alors que la stimulation cathodale excite les fibres orientées parallèlement à la surface des électrodes.

8.2.3. Effets de la stimulation du CPFLD chez les sujets sains comparativement aux sujets atteints d'un trouble neuropsychiatrique

Les premières études sur la tDCS se sont intéressées à ses effets sur le cortex moteur. Les études plus récentes étudient le CPFLD, qui semble une cible prometteuse pour le traitement des pathologies psychiatriques et les performances cognitives. Les résultats de ces études sont hétérogènes, en effet, elles utilisent des protocoles différents en termes de polarité, de positionnement des électrodes, de durée de la stimulation, d'intensité et de densité du courant, qui influencent l'efficacité de la tDCS comme vu précédemment.

Dedoncker et al. (2016) ont conduit une méta analyse sur les effets de la stimulation du CPFLD par tDCS sur la cognition, chez les sujets sains et chez les sujets atteints d'une pathologie neuropsychiatrique. Cette étude s'est intéressée au temps de réaction et à la précision

des tâches en termes de performances cognitives, en étudiant trois groupes : stimulation anodale du CPFLD gauche, stimulation cathodale du CPFLD gauche et sham-tDCS.

Il a été montré qu'avec une stimulation anodale du CPFLD gauche chez les sujets sains, la densité du courant (mA/cm^2) et la densité de la charge (C/m^2) influencent la précision lors de tâches cognitives. Cet effet serait plus marqué chez les sujets de sexe féminin. Concernant le temps de réaction, il est diminué après stimulation anodale par rapport à la stimulation cathodale et à la sham-tDCS. Enfin, l'augmentation de la dose de stimulation améliore la précision suite une à une stimulation anodique.

Les patients atteints de troubles neuropsychiatriques présentent un profil de réponse différent. En effet on retrouve, après stimulation anodique du CPFLD gauche, une augmentation de la précision lors de tâches cognitives. En revanche, on n'observe pas d'effets sur le temps de réaction. De plus, la dose délivrée ne semble pas affecter les performances cognitives après stimulation anodique. Il semblerait plus plausible d'augmenter la densité de la charge plutôt que d'augmenter la densité du courant (augmentation de l'intensité du courant et diminution de la taille des électrodes) en augmentant la durée de la stimulation.

9. Perspectives thérapeutiques

9.1. Généralités

Plusieurs études se sont intéressées récemment à des techniques de stimulation cérébrale non invasives. Nous pouvons citer la rTMS et la tDCS. Contrairement à la rTMS la tDCS modifie le potentiel de repos membranaire sans générer de potentiel d'action.

9.2. Dépression et tDCS

L'épisode dépressif majeur est difficile à traiter et 30% des patients seront résistants au traitement.

L'application de la tDCS dans la dépression a été décrite pour la première fois par Fregni et al. en 2006.

Plusieurs études ont démontré une hypoactivité du CPFLD gauche et une hyperactivité du CPFLD droit chez des sujets déprimés.

En effet, les études de tDCS sur la dépression utilisent l'hypothèse d'un défaut de fonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral gauche ; site F3 dans le système.

Plusieurs études randomisées contre placebo ont évalué l'efficacité d'une stimulation du CPFLD :

Auteurs	Conception de l'étude	Nombre de patients ; âge moyen	Résistance au traitement	Médication concomitante	Placement de l'anode et de la référence	Intensité du courant ; surface des électrodes	Durée de la stimulation par jour ; nombre de stimulations et durée totale	Résultats
Fregni et al., 2006 [12]	Randomisée en cross-over, contrôlée par tDCS sham	n = 18; 47 ± 10 ans	Aucune résistance mentionnée	Sans médication dans les trois mois précédents	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	1 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 5 stimulations en 1 semaine	Amélioration significative de l'humeur et de la cognition après tDCS active
Fregni et al., 2006 [13]	Randomisée en cross-over, contrôlée par tDCS sham	n = 10; 46 ± 9 ans	Aucune résistance mentionnée	Sans médication dans les trois mois précédents	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	1 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 5 stimulations en 1 semaine	Amélioration significative de l'humeur après tDCS active
Boggio et al., 2007 [19]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 12), contrôlée par tDCS occipitale (n = 7) ou sham (n = 7)	n = 26; 48 ± 8 ans	Aucune résistance mentionnée	Sans médication	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	2 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 10 stimulations en 2 semaines	Amélioration significative de la mémoire de travail (go-no-go-task) après tDCS active sans corrélation à l'humeur (HDRS)
Boggio et al., 2008 [20]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 20), contrôlée par tDCS occipitale (n = 10) ou sham (n = 10)	n = 40; 49 ± 7 ans	Résistance à 1,7 traitement	Sans médication dans les deux mois précédents	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	2 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 10 stimulations en 2 semaines	Amélioration significative de l'humeur après tDCS active comparée à la tDCS occipitale ou sham, avec effet pouvant durer 30 jours
Rigonatti et al., 2008 [21]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 21), contrôlée par traitement fluoxétine seul (n = 11) ou tDCS sham (n = 10)	n = 42; 49 ± 7 ans	Résistance à 1,6 traitement dans le groupe actif, 1,2 dans le groupe fluoxétine, 1,5 dans le groupe placebo	Sans médication dans les deux mois précédents	F3 gauche (anode); F4 droit (cathode)	2 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 10 stimulations en 2 semaines	Amélioration plus rapide après tDCS active qu'après fluoxétine. Résultats comparables après 6 semaines de traitement
Loo et al., 2010 [22]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 20), contrôlée par tDCS sham (n = 20)	n = 40; 48 ± 10 ans (actif); 45 ± 12 ans (placebo)	Résistance à 1,0 traitement dans le groupe actif, 1,7 dans le groupe placebo	Avec ou sans médication, mais posologie stable depuis plus de 4 semaines	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	1 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour, 3 × /semaine; 5 stimulations par condition, en 1,5 semaines chacune	Amélioration significative de l'humeur après tDCS active
Loo et al., 2012 [23]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 33), contrôlée par tDCS sham (n = 31)	n = 64; 47 ± 12 ans (actif); 48 ± 12 ans (placebo)	Résistance à 1,7 traitement dans le groupe actif, 1,8 dans le groupe placebo	Avec ou sans médication, mais posologie stable depuis plus de 4 semaines	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	2 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 15 stimulations en 3 semaines	Amélioration significative des scores de dépression et de la mémoire de travail après tDCS active, mais pas de différence dans les taux de répondus entre tDCS active et placebo
Palm et al., 2012 [24]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 11), contrôlée par tDCS sham (n = 11)	n = 22; 56 ± 12 ans (actif); 58 ± 12 ans (placebo)	Résistance à 2,9 traitements dans les groupes actif et placebo	Avec médication, mais posologie stable depuis plus de 3 semaines	F3 gauche (anode); supraorbital droit (cathode)	10 patients: 1 mA; 35 cm ² ; 12 patients: 2 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 10 stimulations par condition, en 2 semaines chacune	Pas de différence significative entre tDCS active et placebo ni d'influence de l'intensité du courant
Blumberger et al., 2012 [25]	Randomisée en groupes parallèles (tDCS active, n = 13), contrôlée par tDCS sham (n = 11)	n = 24; 45 ± 12 ans (actif); 49 ± 9 ans (placebo)	Résistance à 4,3 traitements dans le groupe actif, 4,1 dans le groupe placebo	Avec médication, mais posologie stable depuis plus de 3 semaines	F3 gauche (anode); F4 droit (cathode)	2 mA; 35 cm ²	1 × 20 min/jour; 15 stimulations en 3 semaines	Pas de différence significative entre tDCS active et placebo
Brunoni et al., 2013 [26]	Randomisée en quatre groupes parallèles: tDCS active + sertraline active, tDCS active + sertraline placebo, tDCS sham + sertraline active, tDCS sham + sertraline placebo, n = 30 dans chaque groupe (phase 1 de l'étude SELECT-TDCS)	n = 120; 18–65 ans	Résistance à moins de 1 traitement dans 56% des cas, à plus de 2 dans 22% des cas	Sertraline 50 mg ou placebo	F3 gauche (anode); F4 droit (cathode)	2 mA; 25 cm ²	1 × 30 min/jour; 10 stimulations en 2 semaines + 1 stimulation les semaines 4 et 6	Amélioration de l'humeur supérieure dans le groupe tDCS + sertraline actifs que dans tous les autres groupes

Tableau 13: La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression (Palm U, et al. 2015)

Ces études montrent une efficacité de stimulation du CPFLD gauche sur les paramètres thymiques, chez les patients ne présentant pas de pharmacorésistance.

Chez quelques patients on a mis en évidence une amélioration de la mémoire procédurale en utilisant cette technique de modulation.

Cliniquement, le cortex préfrontal est divisé en trois parties : le cortex latéral préfrontal, le cortex médial et le cortex ventromédian. Le CPFLD est surtout impliqué dans les processus cognitifs et exécutifs. Le vmPFC est quant à lui impliqué dans la régulation des processus émotionnels.

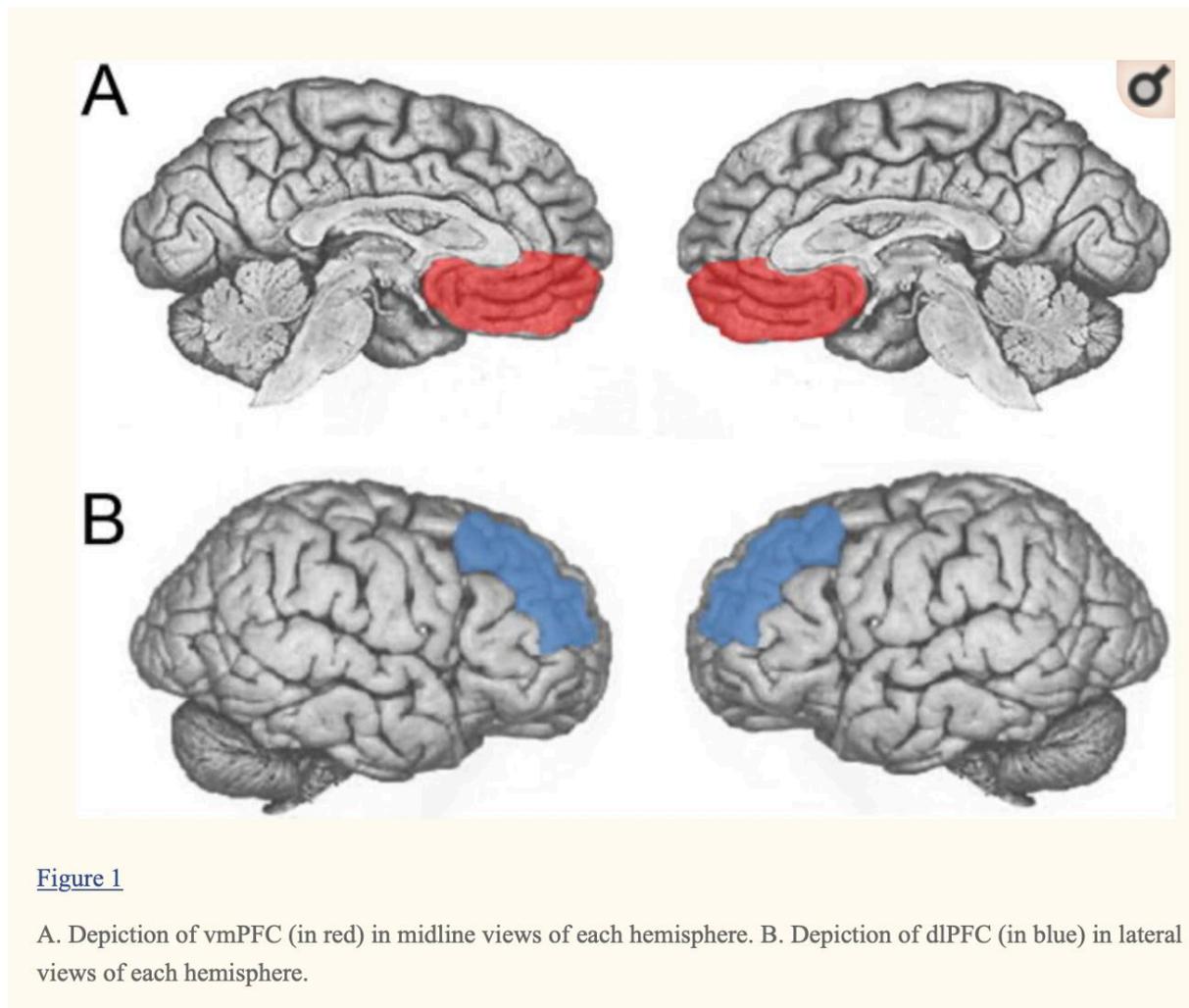


Figure 1

A. Depiction of vmPFC (in red) in midline views of each hemisphere. B. Depiction of dlPFC (in blue) in lateral views of each hemisphere.

Figure 17 : Représentation du cortex pré frontal

- A. Représentation du vmPFC (en rouge) selon la ligne médiane de chaque hémisphère*
B. Représentation du DLPFC (en bleu) sur des vues latérales de chaque hémisphère

En fait, ces deux structures ne seraient pas distinctes mais il s'agirait d'un continuum.

En effet, des études ont montré qu'une stimulation anodale du CPFLD induirait une augmentation de la perfusion du vmPFC droit.

Le vmPFC constitue une source majeure de dopamine dans les processus du plaisir et de la récompense.

Junghofer et al. (2017) ont étudié le rôle du vmPFC dans la dépression, en comparant la diffusion d'images plaisantes et déplaisantes avec l'IRMf et la magnétoencéphalographie (MEG). Myers-Schulz et Koenigs (2012) suggèrent une différenciation antéro-postérieure des

sous régions du vmPFC ; les régions antérieures étant plus réactives à une stimulation avec valence émotionnelle positive. La prévalence des affects positifs est associée à une plus grande activation neuronale dans le vmPFC.

Néanmoins, la stimulation inhibitrice du vmPFC entraîne un traitement des images plaisantes et déplaisantes similaire à celui de la dépression (les images déplaisantes produisant plus de stimulation par rapport aux images plaisantes).

Par conséquent, la réactivité du vmPFC aux stimuli positifs est diminuée dans la dépression et augmente avec un traitement antidépresseur efficace (Sabatinelli et al. 2015).

Plus tard, en 2019, Winker et al. ont retrouvé des résultats similaires, en faisant placer aux participants des expressions faciales selon un continuum « triste-heureux ». Les patients étaient étudiés par MEG, et recevaient une stimulation excitatrice ou inhibitrice sur le vmPFC (1,5 mA durant 2 minutes, 1 stimulation). Les résultats étaient comparables à ceux de l'étude menée par Junghofer et al.

D'autre part, une étude comparant la tDCS à un traitement antidépresseur par 20mg de fluoxétine, contre placebo, a montré une amélioration significativement plus rapide avec la tDCS. Cependant à 6 semaines les résultats étaient comparables. Notons que l'efficacité de la tDCS diminue avec la résistance de l'épisode dépressif.

Concernant l'administration concomitante de médicaments, les antiépileptiques et les benzodiazépines tendent à atténuer l'effet de la tDCS.

9.3. Apathie et tDCS

Le traitement de l'apathie reste difficile en l'absence de traitement pharmacologique efficace.

Un nombre très restreint d'études se sont intéressées à l'effet de la tDCS sur l'apathie, devant la difficulté d'établir une définition consensuelle de l'apathie d'une part, et d'autre part le chevauchement possible des symptômes d'apathie et des symptômes dépressifs.

Ainsi, l'intérêt de notre étude, qui s'intéresse aux patients apathiques non déprimés, est d'étudier un potentiel traitement contre l'apathie chez des sujets atteints d'un TNC.

Marin a été le premier à présenter l'apathie comme un trouble de la motivation, définie comme «la direction, l'intensité et la persistance d'un comportement orienté vers un but ». La plupart des descriptions actuelles reconnaissent ce point et considèrent l'apathie comme un manque de comportement, de cognition ou d'émotion orienté vers un objectif, le manque d'intérêt étant l'une des caractéristiques cliniques essentielles ou absence de réactivité aux stimuli comme en témoigne le manque d'action auto-initiée. La prévalence de l'apathie aux stades précoces de la démence est estimée entre 36% et 65% dans la MA légère et est également fréquemment rapportée au stade pré-démence et dans les TNC légers avec une fréquence comprise entre 15 et 41%

Nguyen et al. (étude débutée en 2018, toujours en cours) ont proposé un protocole qui évaluerait l'effet de la tDCS associée à un entraînement cognitif dans le traitement de l'apathie chez des patients atteints de MA légère à modérée, à l'exclusion des patients atteints d'un épisode dépressif d'intensité sévère. L'apathie sera évaluée par l'IA et le NPI. Le critère de jugement principal est le score de l'IA un mois après la fin de la stimulation par tDCS. L'étude est monocentrique (France).

Chez cette même population, Suemoto CK et al. (2013) n'ont pas montré de bénéfices de la tDCS sur l'apathie (critère de jugement principal), ni sur les symptômes dépressifs, les NPS ou les performances cognitives globales (critères de jugement secondaires). L'hypothèse pour expliquer ces résultats serait que la tDCS utilise la neuroplasticité ; elle nécessite donc une fonction neuronale restante.

Peu d'études ont retrouvé des traitements efficaces contre l'apathie.

Dans les interventions pharmacologiques, nous pouvons citer l'administration de méthylphénidate (Alzheimer's Disease Methylphenidate Trial, ADMET) à la dose de 20mg/j contre placebo. Le critère de jugement principal était le score à l'AES, les critères de jugement secondaires étaient le NPI et le MMSE. A 6 semaines, on retrouvait une faible amélioration clinique, non significative, de l'AES dans le groupe méthylphénidate ($SD=-1,9$), comme vu sur le tableau 14.

Measures of Apathy at 6 Weeks in 60 Patients With Alzheimer's Disease Randomly Assigned to Methylphenidate or Placebo

Measure	Methylphenidate (n = 29)	Placebo (n = 31)	P Value
No. of patients with wk 6 data, n	28	29	
Apathy Evaluation Scale (AES)			
Estimated score at 6 wk, mean (SE) ^a	48.9 (2.1)	52.0 (2.1)	
Estimated change from baseline to 6 wk, mean (SE) ^a	-1.9 (1.5)	0.6 (1.4)	
Estimated treatment effect (methylphenidate – placebo), mean (95% CI) ^a	-2.5 (-6.5 to 1.6)		.23
≥ 4-point improvement in AES from baseline to 6 wk, n (%)	9 (32)	8 (28)	.78
≥ 8-point improvement in AES from baseline to 6 wk, n (%)	5 (18)	3 (10)	.47
Neuropsychiatric Inventory apathy subscale			
Estimated score at 6 wk, mean (SE) ^a	2.9 (0.5)	5.1 (0.5)	
Estimated change from baseline to 6 wk, mean (SE) ^a	-4.4 (0.6)	-2.6 (0.6)	

Tableau 14 : Mesures de l'apathie à 6 semaines de 60 patients atteints de MA randomisés dans le groupe méthylphénidate ou placebo

La différence dans le changement de l'AES était estimée à -2,5 (IC à 95 %, -6,5 à 1,6) points à 6 semaines (les différences négatives favorisent le méthylphénidate), ce qui n'était pas statistiquement significatif ($P = 0,23$). Les deux groupes avaient leurs scores AES moyens les plus bas à la semaine 2, bien que la plus grande différence dans le changement d'AES entre les groupes était de -4,0 (IC à 95 %, -8,0 à 0,1 ; $P = .06$) à la semaine 4. Il n'y a eu aucun traitement significatif par clinique, traitement par sexe ou traitement par interactions AES de base. La proportion de participants avec une amélioration de l'AES ≥ 4 points et ≥ 8 points était numériquement plus élevée dans le groupe méthylphénidate, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives. De plus, la différence dans le changement des scores d'apathie au NPI était de -1,8 (IC à 95 %, -3,4 à -0,3) en faveur du méthylphénidate à la semaine 6 ($P = 0,02$).

10. Conclusion

La description clinique de l'apathie présente un intérêt concernant l'évolution négative des TNC mineurs vers la démence, et impacte la qualité de vie de ces patients.

La tDCS est à replacer dans le champ de plus en plus exploré des techniques de stimulation cérébrale. Rappelons que certaines de ces techniques font partie, parfois depuis plusieurs décennies (exemple de l'électroconvulsivothérapie), des traitements pouvant être prescrits dans le cadre de pathologies psychiatriques ou neurologiques. Concernant la tDCS, on retrouve d'autres champs d'application en psychiatrie et en neurologie (récupération des AVC, épilepsie, maladie de Parkinson...).

En l'absence de consensus, le traitement de l'apathie chez les sujets atteints d'un TNC mineur demeure difficile. En effet, les thérapeutiques jusqu'alors étudiées ont montré une efficacité limitée voire nulle.

Notre cas clinique confirme l'efficacité de la tDCS dans l'EDC et dans les troubles cognitifs, mais les résultats sur l'apathie sont discordants, ne permettant pas de tirer de conclusion.

Nous avons ainsi proposé un protocole qui évaluerait l'apathie après une stimulation anodale du CPFLD avec une durée, une fréquence, et une intensité de stimulation s'appuyant sur les dernières recommandations du traitement de la dépression par tDCS. L'amélioration et l'optimisation des paramètres de stimulation par tDCS pourraient faire avancer la recherche dans le traitement de l'apathie, le CPFLD gauche constituant une cible d'intérêt majeure.

Bibliographie

Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr*. 2019 Feb;24(1):78-87. doi: 10.1017/S1092852918001347. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30651152.

Ang YS, Lockwood P, Apps MA, Muhammed K, Husain M. Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169938. Published 2017 Jan 11. doi:10.1371/journal.pone.0169938

Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):263-293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009. PMID: 30704681.

Baeken C, Dedoncker J, Remue J, et al. One MRI-compatible tDCS session attenuates ventromedial cortical perfusion when exposed to verbal criticism: The role of perceived criticism. *Hum Brain Mapp*. 2018;39: 4462–4470. <https://doi.org/10.1002/hbm.24285>

Benadhira, René, et al. « Stimulation cérébrale en psychiatrie : situation actuelle et perspectives », *L'information psychiatrique*, vol. volume 87, no. 9, 2011, pp. 705-713.

Benoit M, Berrut G, Doussaint J, Bakchine S, Bonin-Guillaume S, Frémont P, Gallarda T, Krolak-Salmon P, Marquet T, Mékiès C, Sellal F, Schuck S, David R, Robert P. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(2):325-34. doi: 10.3233/JAD-2012-112003. PMID: 22543849.

Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, Ferrari J, García AM, Zimmerman M. Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? *Front Aging Neurosci*. 2017 Feb 13;9:16. doi: 10.3389/fnagi.2017.00016. PMID: 28243198; PMCID: PMC5303733.

Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Vieira GP, Bueno VF, Goulart AC, Boggio PS, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F. Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial--SELECT TDCS: design, rationale and objectives. *Contemp Clin Trials*. 2011 Jan;32(1):90-8. doi: 10.1016/j.cct.2010.09.007. Epub 2010 Sep 18. PMID: 20854930.

Ciullo V, Spalletta G, Caltagirone C, Banaj N, Vecchio D, Piras F, Piras F. Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future Directions. *Neuroscientist*. 2020 Jul 9:1073858420936167. doi: 10.1177/1073858420936167. Epub ahead of print. PMID: 32644874.

Constantine G, Lyketsos, Maria C. Carrillo, J. Michael Ryan, Ara S. Khachaturian, Paula Trzepacz, Joan Amatniek, Jesse Cedarbaum, Robert Brashear, David S. Miller,

Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia*, Volume 7, Issue 5, 2011,

Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014 Nov 10;6(9):74. doi: 10.1186/s13195-014-0074-1. PMID: 25478032; PMCID: PMC4255638.

Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2015 Aug;14(8):788]. *Lancet Neurol.* 2015;14(8):823-832. doi:10.1016/S1474-4422(15)00101-5

Holtzman DM, Mandelkow E, Selkoe DJ. Alzheimer disease in 2020. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1;2(11):a011585. doi: 10.1101/cshperspect.a011585. PMID: 23125202; PMCID: PMC3543098.

Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, Mortby ME, Smith EE, Patten SB, Fiest KM. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017 Jan 1;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162. PMID: 27893026.

J.-M. Dorey, M. Herrmann, J.-P. Schuster, A. von Gunten, A. Lepetit : Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée

Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2018 Dec;33(8):500-507. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068225.

Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:748212. doi:10.1155/2015/748212

Kochan NA, Breakspear M, Valenzuela M, Slavin MJ, Brodaty H, Wen W, Trollor JN, Turner A, Crawford JD, Sachdev PS. Cortical responses to a graded working memory challenge predict functional decline in mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry.* 2011 Jul 15;70(2):123-30. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.03.006. Epub 2011 May 5. PMID: 21546002.

Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009;201(2):239-243. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.004

Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, Piguet O, Irish M, Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates, *CORTEX* (2018), doi: 10.1016/j.cortex.2018.03.019.

Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439. Epub 2017 Oct 19. PMID: 28872215.

Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27866120.

Lopez-Anton R, Santabárbara J, De-la-Cámara C, Gracia-García P, Lobo E, Marcos G, Pirez G, Saz P, Haro JM, Rodríguez-Mañas L, Modrego PJ, Dewey ME, Lobo A. Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: prevalence and associations with non- cognitive psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jan;131(1):29-39. doi: 10.1111/acps.12297. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24893954.

M. Petrovic, C. Hurt, D. Collins, A. Burns, V. Camus, R. Liperoti, A. Marriott, F. Nobili, P. Robert, M. Tsolaki, B. Vellas, F. Verhey & E.J. Byrne (2007) CLUSTERING OF BEHAVIOURAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS IN DEMENTIA (BPSD): A EUROPEAN ALZHEIMER'S DISEASE CONSORTIUM (EADC) STUDY, *Acta Clinica Belgica*, 62:6, 426-432, DOI: 10.1179/acb.2007.062

Ma L. Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 30;12:9. doi: 10.3389/fnagi.2020.00009. PMID: 32082139; PMCID: PMC7002324.

Manera V, Abrahams S, Agüera-Ortiz L, Bremond F, David R, Fairchild K, Gros A, Hanon C, Husain M, König A, Lockwood PL, Pino M, Radakovic R, Robert G, Slachevsky A, Stella F, Tribouillard A, Trimarchi PD, Verhey F, Yesavage J, Zeghari R, Robert P. Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Apr;28(4):410-420. doi: 10.1016/j.jagp.2019.07.014. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31495772.

Melissa Barkat-Defradas, Martin Sophie, Liliana Rico Duarte, Denis Brouillet. Les troubles du langage dans la maladie d'Alzheimer. 27^e journée d'études sur la Parole, Jun 2008, Avignon, France. pp.actes électroniques non numérotés. hal-00321233

Nejati, V., Majdi, R., Salehinejad, M.A. et al. The role of dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex in the processing of emotional dimensions. *Sci Rep* 11, 1971 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81454-7>

Novais F, Starkstein S. Phenomenology of Depression in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(4):845-55. doi: 10.3233/JAD-148004. PMID: 26401763.

Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur JP. La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression : bilan de près d'une décennie de recherche clinique [Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: Results of nearly a decade of clinical research]. *Encephale*. 2016 Feb;42(1):39-47. French. doi: 10.1016/j.encep.2015.06.003. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26216792.

R Bordet, *La Lettre du Pharmacologue - Volume 17 - n° 1 - janvier-février 2003 : Alzheimer disease : beyond cholinergic hypothesis alone. Modulation of other neurotransmission pathways by nicotinic receptor*

Robert PH, Mulin E, Malléa P, David R. REVIEW: Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2010 Oct;16(5):263-71. doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00132.x. PMID: 20345973; PMCID: PMC6493869.

Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 4;5(5):CD012197. doi: 10.1002/14651858.CD012197.pub2. PMID: 29727467; PMCID: PMC6494556.

Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634-42. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266297.

Sanches C, Stengel C, Godard J, et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. *Front Aging Neurosci*. 2021;12:578339. Published 2021 Jan 20. doi:10.3389/fnagi.2020.578339

Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2017 Aug;33(3):325-337. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.005. Epub 2017 May 17. PMID: 28689566.

Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology*. 2020 Feb;40(1):22-29. doi: 10.1111/neup.12626. Epub 2019 Dec 21. PMID: 31863504.

Shahnawaz Z, Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Draper B, Trollor JN, Sachdev PS. Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney Memory

and Ageing Study. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 May;127(5):394-402. doi: 10.1111/acps.12008. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22943523.

Sherman, C., Liu, C., Herrmann, N., & Lanctôt, K. (2018). Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 177-184. doi:10.1017/S1041610217000527

Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, Lopes L, Leite RE, Sales MC, Nitri R, Brucki SM, Morillo LS, Magaldi RM, Fregni F. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimul.* 2014 Mar-Apr;7(2):308-13. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.003. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24262299.

Tian Y, Du J, Spagna A, et al. Venlafaxine treatment reduces the deficit of executive control of attention in patients with major depressive disorder. *Sci Rep.* 2016;6:28028. Published 2016 Jun 16. doi:10.1038/srep28028

Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Oct;16(10):490. doi: 10.1007/s11920-014-0490-8. PMID: 25160795; PMCID: PMC4169219.

Vloeberghs R, Opmeer EM, De Deyn PP, Engelborghs S, De Roeck EE. De relatie tussen apathie, depressie en cognitief functioneren bij patiënten met MCI en dementie [Apathy, depression and cognitive functioning in patients with MCI and dementia]. *Tijdschr Gerontol Geriatr.* 2018 Jun;49(3):95-102. Dutch. doi: 10.1007/s12439-018-0248-6. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29488192.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.