HAL
open science

Étude de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant continu dans le traitement de la dépression

Guillaume Cabutto

To cite this version:

Guillaume Cabutto. Étude de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant continu dans le traitement de la dépression. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03350104v2

HAL Id: dumas-03350104

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03350104v2

Submitted on 15 Mar 2022

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

CABUTTO Guillaume

Né le 17 Octobre 1992 A NICE (Alpes Maritimes)

Présentée et soutenue publiquement le 13/09/2021

Etude de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant continu dans le traitement de la dépression

PRESIDENT DU JURY :	**Pr Olivier GUILLIN**
DIRECTEUR DE THESE :	**Dr Maud ROTHARMEL**
MEMBRE DU JURY :	**Pr Priscille GERARDIN**
	Dr Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)
	Dr Pierre QUESADA

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail

Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur GUILLIN

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,
Pour avoir porté intérêt à ce travail et accepté de le juger.
Pour votre aide dans le choix de ce sujet de thèse,
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement,
Pour votre disponibilité et votre bienveillance tout au long de l'internat,
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Madame le Professeur GERARDIN

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement,
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur CHARBONNIER

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur QUESADA,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement,
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur ROTHARMEL

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'encadrer ma thèse de médecine,
Pour m'avoir permis de participer à cette étude,
Pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre disponibilité,
Pour votre grande aide,
Pour la qualité et la richesse de vos enseignements,
Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A l'équipe médicale et paramédicale du Service Maupassant :

Pour votre patience, votre bienveillance et la richesse de vos enseignements lors de mes premiers pas en tant qu'interne.

A l'équipe médicale et paramédicale de l'équipe de pédopsychiatrie du CHU :

Pour votre gentillesse, la richesse de vos enseignements et pour m'avoir sensibilisé aux spécificités de la prise en charge des plus jeunes.

A l'équipe médicale et paramédicale de l'UNACOR :

Pour votre bienveillance de jour comme de nuit, pour votre accueil chaleureux et pour la richesse de vos enseignements. Pour m'avoir donné le goût de l'Urgence.

A l'équipe médicale et paramédicale du Service Colonna :

Pour votre présence et votre bienveillance. Pour la richesse de vos enseignements, dans le service comme en liaison ainsi qu'aux urgences. Pour votre gentillesse et votre prévenance après nos gardes au CHU.

A l'équipe médicale et paramédicale du Service Fanon :

Pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre soutien lors de ces mois de préparation de ma thèse ainsi que la richesse de vos enseignements. Pour les bons moments passés en votre compagnie.

A l'équipe médicale et paramédicale de l'Unité START :

Pour votre accueil et votre bienveillance lors de la réalisation de ma thèse. Pour la richesse de vos enseignements.

A nos patients, source d'inspiration et d'évolution. Auprès desquels nous demeurons au service.

A mes Parents :

Pour votre amour plus fort que tout. Malgré le temps, malgré la distance. Pour avoir été présent à chacune des étapes de ma vie. Pour vos sacrifices. Je veux que cette réussite soit aussi la vôtre. Je vous aime et vous aimerai toujours très fort.

A Mamy Clo :

Pour ton amour et tes pensées bienveillantes qui m'accompagnent à chaque instant.
Pour tous ces moments partagés tous les trois, un de mes trésors les plus précieux que je chérirai tout au long de ma vie.

A Parrain et Marraine :

A jamais dans mon cœur.

A Isabelle :

Mon Amour. Quelle joie de partager ta vie ces dernières années. Quel réconfort de te retrouver après une journée de travail ou une nuit de garde. Quel bonheur de te savoir à mes côtés. Pour ta présence dans les hauts comme dans les bas, ta patience, ta compréhension, ton amour. Je t'aime.

A mes amis :

A Laura, amie de la première heure. Pour ton soutien et ton amitié
A Thomas. Pour ton soutien et ton amitié.

A Julie, à Francis, à Mickael, à Sylvain, à Carlo.

A mes co-internes rouennais et niçois.

A Marc et à ma belle-famille, pour votre accueil et votre gentillesse.

A ceux que j'oublie, qu'ils me pardonnent.

Table des matières

REMERCIEMENTS :.....15
TABLE DES FIGURES :.....26
TABLE DES TABLEAUX :.....27
LISTE DES ABREVIATIONS :.....28
RESUME :.....30
ABSTRACT.....31
Introduction.....33
I. Utilisation de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression. 35
A. Historique.....35
B. Principe d'action de la tDCS :.....35
1. Principe de fonctionnement-:.....35
2. Principe d'action dans la dépression.....41
C. Paramètres d'usages de la tDCS dans la dépression.....42
1. Intensité de la stimulation.....42
2. Durée de la stimulation.....42
3. Modalité de stimulation.....43
4. Nombre et intervalle de stimulations.....43
5. Position des électrodes.....43
6. L'influence des médications concomitantes sur l'efficacité de la tDCS.....44
D. Données d'efficacité de la tDCS dans la dépression.....45
E. Place de la tDCS parmi les autres techniques de neurostimulation non-invasives.....48
1. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) :.....48
2. Electroconvulsivothérapie (ECT).....48
3. Efficacité comparée de la tDCS, la rTMS et l'ECT.....49
F. Données sur la tolérance de la tDCS :.....50
1. Tolérance générale de la tDCS.....50
2. Tolérance sur le plan cognitif.....50
3. Tolérance de la tDCS dans les populations spécifiques.....51
a) Chez l'enfant et l'adolescent.....51
b) Chez la femme enceinte.....52
c) Chez la personne âgée.....52
d) Patients présentant des comorbidités sévères et/ou chroniques.....52
II. Etude de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant continu dans la dépression résistante à une ou deux lignes de traitements.....54
A. Matériels et méthodes.....55

1. Objectifs de l'étude 55
a) Objectif principal 55
b) Objectifs secondaires 55
2. Critères d'évaluation 55
a) Critère d'évaluation principal 55
b) Critères d'évaluation secondaires 56
c) Descriptions des différentes échelles : 56
3. Population d'étude 57
a) Critère d'inclusion 57
b) Critères de non-inclusion 57
4. Description des prises en charge évaluées 58
a) Description et modalités d'utilisation du dispositif de tDCS 58
(1) Description du dispositif 58
(2) Modalités d'utilisation : 60
b) Description de la prise en charge dite « « usuelle » : traitements médicamenteux pouvant être introduits en cours d'étude 60
c) Traitements non-médicamenteux 60
5. Déroulement de l'étude : 63
6. Analyse statistique 64
B. Résultats 65
1. Description de la population de l'étude 65
a) Aspects socio-démographiques 65
b) Aspects cliniques 67
c) Critère d'évaluation principale 69
d) Critères d'évaluation secondaires 70
(1) Taux de réponse à M2 et taux de rémission à M1 et M2 (tDCS) 70
(2) Variation relative de MADRS entre J0 et M1 entre le bras tDCS et le bras rTMS 71
(3) Tolérance de la tDCS 72
III. DISCUSSION 75
A. Efficacité de la tDCS sur la symptomatologie dépressive. 75
B. Comparaison avec la rTMS 76
C. Tolérance 76
D. Place de la tDCS dans l'algorithme de soins et population cible 77
E. Limites de l'étude 77
CONCLUSION 79
IV. ANNEXES : 81

A. ANNEXE I : Liste des différents essais étudiant l'efficacité de la tDCS 81
B. ANNEXE II : Liste des métas-analyse étudiant l'efficacité de la tDCS.....85
C. ANNEXE III : Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) 86
D. ANNEXE IV : Beck Depression Inventory (BDI) 90
E. ANNEXE V : Montreal Cognitive Assessment (MoCa) 94
F. ANNEXE VI : Eurqol-5D (EQ-5D) 95
V. Bibliographie 98

TABLE DES FIGURES :

FIGURE 1 : Exemple d'appareil de stimulation transcrânienne à courant continu

FIGURE 2 : Illustration des différents mécanismes possiblement impliqués dans l'effet à long terme de la tDCS

FIGURE 3 : Modèle tDCS-LTE ™ de Soterix

FIGURE 4 : Appareil rTMS utilisé dans le cadre de ce travail de thèse – MAGPROX100 (MAGVENTURE)

TABLE DES TABLEAUX :

TABLEAU 1 : Fréquence des effets indésirables rencontrés suite à une séance de tDCS

TABLEAU 2 : Calendrier de l'étude

TABLEAU 3 : Caractéristiques socio-démographiques des sujets inclus

TABLEAU 4 : Caractéristiques cliniques des sujets inclus

TABLEAU 5 : Traitements des patients inclus

TABLEAU 6 : Critère d'évaluation principale : évolution de la MADRS de J0 à M1 pour le groupe tDCS et taux de réponse à la tDCS.

TABLEAU 7 : Taux de réponse et de rémission à M1 et M2 dans le groupe tDCS

TABLEAU 8 : Variation relative de MADRS entre J0 et M1 (tDCS vs rTMS)

TABLEAU 9 : Variation relative de la BDI entre J0 et M1 (tDCS vs rTMS)

TABLEAU 10 : Tolérance : variation relative de l'EQ-5D, EQ-VAS et MoCa entre J0 et M1 (tDCS vs rTMS)

LISTE DES ABREVIATIONS :

A : Ampère

AMPA : Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid

AMPAr : Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor

ARN : Acide Ribonucléique

ATCD : Antécédents

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

BEP : Brevet d'Etudes Professionnelles

Ca2+ : Calcium

CaBP : Calcium Binding Proteins

CAP : Certificat d'aptitude professionnelle

CaM-K : Calcium kinase

CEP : Certificat d'Etudes Primaires

CPFDL : Cortex Préfrontal Dorsolatéral

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EEG : Electroencéphalogramme

EQ5D : Euroqol-5D

EQ-VAS : Euroqol-Visual Analogic Scale

EVA : Echelle visuelle analogique

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Gamma Amino Butirric Acid A

$GABA_A$: Gamma Amino Butirric Acid A Receptor

GAD : Glutamate acid decarboxylase

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

GLS : Glutamate Synthesizing Enzyme

Glu : glutamate

H : Heure

IL-1β : Interleukin 1β

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine-Oxydase

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

J : Jour

LTP/LTD : Long Term Potentiation/Depression

M : Mois

MADRS : Montgomery-Âsberg Depression Rating Scale

MoCa : Montreal Cognitive Assessment

MST : Magnetic Seizure Therapy

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

NMDAr : N-Methyl-D- Aspartate Receptor

U : micro

UE : Union Européenne

rTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SD : Standard Deviation

STICODEP : tDCS as an add-on Treatment for Resistant Major Depression in Uni or Bipolar Patients

tACS : Transcranial Alternating Current Stimulation

TBS : Thêta Burst Stimulation

tDCS : Transcranial Direct Currant stimulation

TNFα : Tumor Necrosis Factor α

TrkB : Tyrosine Kinase Receptor B

tRNS : Transcranial Random Noise Stimulation

RESUME :

Etude de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant continu dans le traitement de la dépression

INTRODUCTION :

La dépression est la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde. Vingt à 30% des dépressions ne parviennent pas à une rémission après deux essais de traitements antidépresseurs. La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) pourrait constituer une alternative intéressante à la prise en charge de cette pathologie.

MATERIEL et METHODES :

Les données de cette étude sont issues de l'étude DISCO (étude coût-utilité de la tDCS dans la prise en charge de la dépression) au niveau du Centre Hospitalier du Rouvray. Ses objectifs étaient d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une cure de tDCS chez des patients uni ou bipolaires avec une dépression modérée ayant résisté à une ou deux lignes de traitements pour l'épisode en cours. Les patients étaient randomisés dans un bras tDCS ou dans un bras « prise en charge usuelle » (consistant dans notre étude en de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, rTMS). Notre critère de jugement principal était le taux de patients répondeurs à la tDCS à M1 (définis par une diminution de 50% du score initial à la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS).

RESULTATS :

Cinquante pour cent des patients du groupe tDCS présentaient une réponse avec une diminution médiane de 14.5 points du score MADRS (p =0.03552 et IC95% [5 : 16,5]). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

DISCUSSION et CONCLUSION

La tDCS s'est révélée être un traitement efficace et très bien toléré pour la dépression modérée résistante à un ou deux traitements. Compte-tenu de sa facilité d'utilisation, elle pourrait être proposée dès la deuxième intention comme un traitement de la dépression modérée.

MOTS CLES :

Psychiatrie – Dépression – Dépression Bipolaire - Stimulation Cérébrale – Stimulation Transcrânienne A Courant Continu – tDCS – Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive – rTMS

ABSTRACT

Efficacy and safety study of transcranial direct current stimulation in the treatment of depression.

INTRODUCTION :

Depression is the leading cause of morbidity and disability worldwide. Twenty to 30% of depressions fail to reach remission after two trials of antidepressant treatment. Transcranial direct current stimulation (tDCS) could constitute an interesting alternative to the management of this pathology.

MATERIAL AND METHODS :

The data of this study come from the DISCO study (cost-utility study of tDCS in the management of depression) at the Center Hospitalier du Rouvray. Its objectives were to study the efficacy and safety of a course of tDCS in uni or bipolar patients with moderate depression who have failed to one or two lines of treatment for the current episode. Patients were randomized to a tDCS arm or to a "usual management" arm (consisting in our study of repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS). Our primary aim was the rate of patients responding to tDCS at M1 (defined as a 50% decrease in baseline score on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS).

RESULTS :

Response rate was 50% in tDCS with a median reduction of MADRS score of 14.5 points (p =0.03552 et IC95% [5 : 16,5]). No serious side effects have been reported.

DISCUSSION AND CONCLUSION :

Our study has shown that tDCS could be an effective and very well tolerated treatment for moderate depression resistant to one or two treatments. Given its ease of use, it could be indicated as a second-line treatment for moderate depression.

KEYSWORDS :

Psychiatry – Depression – Bipolar depression – Brain Stimulation - Transcranial Direct Current Stimulation – tDCS – Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS

Introduction

L'épisode dépressif caractérisé (EDC) est la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde. Selon les dernières estimations de 2015 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 322 millions de personnes dans le monde sont touchées par ce trouble, et cela, sans compter les dépressions bipolaires[1]. On note une augmentation de plus de 18,4% de 2005 à 2015[2]. En 2010, le baromètre santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) estime, qu'en France, la prévalence annuelle de l'EDC est de 7,5% parmi les 15-85 ans, avec une prévalence environ deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes [3]. En 2005, sa prévalence vie entière est de 17,8%[4]. Par ailleurs, on estime que 20 à 30% des dépressions ne parviennent pas à une rémission après deux essais de traitements antidépresseurs bien menés et deviennent ce qu'on appelle pharmacorésistants[5].
La dépression représente un lourd fardeau médico-économique, se situant au 2ème rang mondial pour les années passées en invalidité. Près de la moitié des congés de maladie chroniques seraient imputables à la dépression et à l'anxiété et au niveau de l'Union Européenne (UE), le coût annuel de ces troubles s'élève à près de 170 milliards d'euros. La dépression génère davantage de jours d'incapacité que la dépendance à l'alcool, les affections cardiaques ou le diabète, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique[6]. Les dépressions résistantes pourraient constituer une part importante du poids de la maladie, à travers d'une part, les dépressions ne répondant pas aux antidépresseurs et évoluant vers la chronicité et d'autre part, les situations de réponse partielle. La pharmacorésistance est associée à une altération plus importante de la qualité de vie des patients, une plus grande mortalité et un plus grand risque de rechute comparativement aux patients non-résistants[5]. De plus, elle serait responsable d'un surcoût au niveau des soins médicaux avec plus d'hospitalisations[7].

Devant le problème de la pharmacorésistance, des alternatives aux traitements médicamenteux ont commencé à faire l'objet de plus amples études. Parmi ces alternatives, les méthodes de stimulation cérébrale commencent à se faire une place dans l'arsenal thérapeutique des psychiatres[8]. La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) fait partie de ces techniques en plein essor. Même si ses effets antidépresseurs ont été évoqués dès les années 1960[9,10], la place de cette technique vis-à-vis des autres thérapeutiques, aussi bien sur le plan clinique que socio-économique, reste à définir[11]. De par son faible coût et sa facilité de réalisation, la tDCS pourrait voir son usage se répandre considérablement aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu ambulatoire.

Nous avons ainsi souhaité consacrer notre travail de thèse à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la tDCS dans la prise en charge de la dépression. Dans une première partie, nous en rappellerons les principes de fonctionnement, les données actuelles d'efficacité et de tolérance dans la littérature ainsi que son positionnement vis-à-vis des autres techniques de neurostimulation (stimulation magnétique transcrânienne répétitive, rTMS, ou l'électroconvulsivothérapie, ECT). Dans une seconde partie, nous

présenterons les données recueillies sur Rouen de l'étude DISCO, une étude multicentrique, prospective, randomisée contre une prise en charge dite « classique », visant à évaluer le coût et l'utilité de la tDCS dans la prise en charge de la dépression et dont les inclusions se clôtureront en 2022. Dans ce travail, nous ne présenterons que les données d'efficacité et de tolérance de la tDCS. Nous pourrons comparer les résultats obtenus à ceux de la rTMS, les patients inclus sur Rouen ayant bénéficié de l'une ou de l'autre de ces techniques. Enfin, dans une troisième partie, nous discuterons nos résultats en fonction des données de la littérature et tenterons de déterminer quels sont les profils des patients pouvant bénéficier de la tDCS en pratique clinique.

I. Utilisation de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression.

A. Historique

L'idée du potentiel curatif de l'électricité et du magnétisme n'est pas récente. On retrouve des traces de l'usage de l'électricité dans un but thérapeutique dès l'Antiquité. Un médecin du nom de Scribonus Largus y utilisait déjà la décharge produite par le poisson torpille pour traiter les céphalées et la goutte[12]. C'est néanmoins au cours du XXème siècle que la technique se développe, avec l'étude, dès 1940, de l'effet modulateur d'un courant électrique sur l'activité des neurones[13] , puis de la première application d'un courant électrique de basse intensité chez l'être humain en 1964[14]. En 1964, des effets antidépresseurs sont observés suite à ces stimulations à basse intensité chez l'homme [9,10]. Les protocoles utilisés consistaient en l'application d'un courant de 250 uA sur une durée de 8h par séance (12 séances au total) avec une anode située en sus-orbitaire et une cathode située au niveau de la jambe[9]. Deux autres études retrouveront plus tard des résultats similaires, la première en 1966 et la deuxième en 1970, de nouveau chez l'homme [15,16]. Néanmoins, il faudra attendre 2006 pour que de nouvelles études voient le jour sur les effets antidépresseurs de la tDCS dans la forme que nous connaissons actuellement du fait des avancées en terme de neuroimagerie et de compréhension de la physiopathologie de la dépression[17].

On peut expliquer ce relatif abandon de la tDCS durant toutes ces années par deux raisons principales. Tout d'abord, certaines études ne parviendront pas à reproduire les résultats obtenus en 1966 et 1970[18]. L'autre raison est, sans nul doute, la découverte puis l'essor des médicaments antidépresseurs dès 1957 avec l'Iproniazide[19] et l'Imipramine[20], précurseurs respectifs de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase et celle des tricycliques puis, dans les années 1970, des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine[21].

B. Principe d'action de la tDCS :

1. Principe de fonctionnement-:

La tDCS est une technique dites de neuromodulation. L'action d'un courant continu de faible intensité (1 à 2 mA) sur le scalp d'un sujet va permettre de moduler le potentiel de membrane des neurones sans pour autant générer de potentiel d'action[22,23]. Le courant en question s'applique par l'emploi de deux

électrodes (FIGURE 1), l'une chargée négativement se nommant anode et l'autre chargée positivement se nommant cathode, toutes deux situées sur différentes zones du scalp. L'anode aura une action excitatrice (dans les valeurs d'intensité habituellement utilisées lors d'une séance de tDCS soit 1-2 mA) des neurones en rapprochant le potentiel membranaire de son seuil de dépolarisation alors que la cathode aura, au contraire, une action hyperpolarisante en éloignant le potentiel membranaire de son seuil de dépolarisation[22].

FIGURE 1 : Exemple d'appareil de stimulation transcrânienne à courant continu

Une stimulation de quelques secondes est suffisante pour observer cet effet de modulation du potentiel de membrane bien que cet effet soit transitoire (en moyenne cinq minutes) à la fin de la stimulation électrique[22,24]. En revanche, l'application plus prolongée d'un courant électrique de faible intensité a démontré une modification durable du potentiel membranaire (sous-entendu y compris à l'arrêt de la stimulation)[25–27], ce qui est d'une importance primordiale dans l'objectif d'une application thérapeutique de la tDCS. En effet, là où une stimulation de 5 minutes ou moins engendrait une modification de l'excitabilité neuronale d'en moyenne 5 minutes après la fin de la stimulation, une stimulation de neuf minutes est associée à un effet d'environ 30 minutes et une stimulation de 13 minutes est associée à un effet d'environ 90 minutes. Ceci met en exergue le caractère non-linéaire de la durée de la modification de l'excitabilité neuronale en fonction de la durée de stimulation, ceci dès les cinq minutes de stimulation dépassées[25].

Plusieurs mécanismes ont été suspectés comme responsables de l'effet thérapeutique de la tDCS suite à des recherches sur des modèles animaux ou in vitro. Il a été, dans un premier temps, mis en évidence que le phénomène de polarisation à long terme faisait intervenir la synthèse de diverses protéines, notamment c-fos et zif268[28]. Dès 1968, Gartside mettait en évidence que l'administration à des rats, pendant la stimulation électrique, d'une substance inhibant la synthèse protéique (ici de la puromycine qui provoque un arrêt de la traduction de l'ARN messager par le ribosome) entraînait une atténuation de l'effet de polarisation à long terme de la stimulation électrique du cortex[29].

De façon plus récente, des études in-vitro ont également souligné l'implication des récepteurs au glutamate de type N-methyl-D-Aspartate (NMDA). L'application de d-cycloserine (une substance agoniste des récepteurs NMDA) provoquait une accentuation des effets de potentialisation à long terme de la tDCS alors que l'application de dextromethorpane (une substance antagoniste des récepteurs NMDA) les prévenait[30,31]. Plus récemment (2020), une étude a pu mettre en évidence une variation de l'expression des gènes liés à la synthèse de Glutamate et d'Acide Gamma-Aminobutyrique (GABA) dans les zones du cortex soumis à un courant continu selon le type d'électrode utilisé. Ainsi, une stimulation cathodale était significativement associée à une diminution de la concentration de Glutamate ainsi que de l'expression d'une enzyme (Glutamate-Synthesizing Enzyme - GLS) responsable de la synthèse de glutamate. Une stimulation anodale était, quant à elle, responsable de la diminution de la concentration de GABA ainsi qu'un arrêt de l'expression de différentes enzymes impliquées dans la synthèse de GABA (GAD65, GAD67 et A21a) permettant à son action excitatrice de durer dans le temps[32].

L'action de la tDCS met également en jeu différentes monoamines à savoir la dopamine et la sérotonine. Des études ont montré un relargage de dopamine au niveau du striatum ventral lors d'une unique stimulation de 20 minutes avec un placement de l'anode en regard du CPFDL gauche et de la cathode

en regard du CPFDL droit[33]. Sérotonine et dopamine joueraient un rôle-clé dans l'établissement de l'effet à long terme de la tDCS en renforçant la transmission synaptique qui, par le biais de l'activation d'une cascade de signaux, aboutirait à la synthèse de protéines (c-fos et zif268) responsables de cet effet[34–36]

L'effet de la tDCS sur les récepteurs NMDA a fait suspecter l'implication des facteurs neurotrophiques, facteurs intervenant dans sa réponse à long terme. Diverses études ont retrouvé des résultats soulignant le rôle clé du facteur de croissance Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dans l'effet neuroplastique de la tDCS [37,38]. Par ailleurs, il a été constaté chez le rat que la stimulation à courant continu entraînait une accroissement de la densité dendritique au sein du cortex[39].

L'application d'un courant continu n'a cependant pas uniquement un effet sur les neurones mais affecte également d'autres types de cellules présentes dans le cerveau comme les lymphocytes, les cellules endothéliales et les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes et microglie)[40]. L'action d'un courant continu sur ces cellules pourrait même participer à l'effet thérapeutique de la tDCS[36]. Une étude de 2016 sur des cerveaux de souris montraient une implication de la voie de signalisation Ca2+/IP3 des astrocytes dans les phénomènes de plasticité induits par la tDCS[41].

Enfin, l'augmentation de l'excitabilité neuronale induit par une stimulation anodale est significativement associée à une augmentation du flux de sang en regard de la zone stimulée[42] ce qui pourrait venir supporter les modifications de plasticité induites par la tDCS.

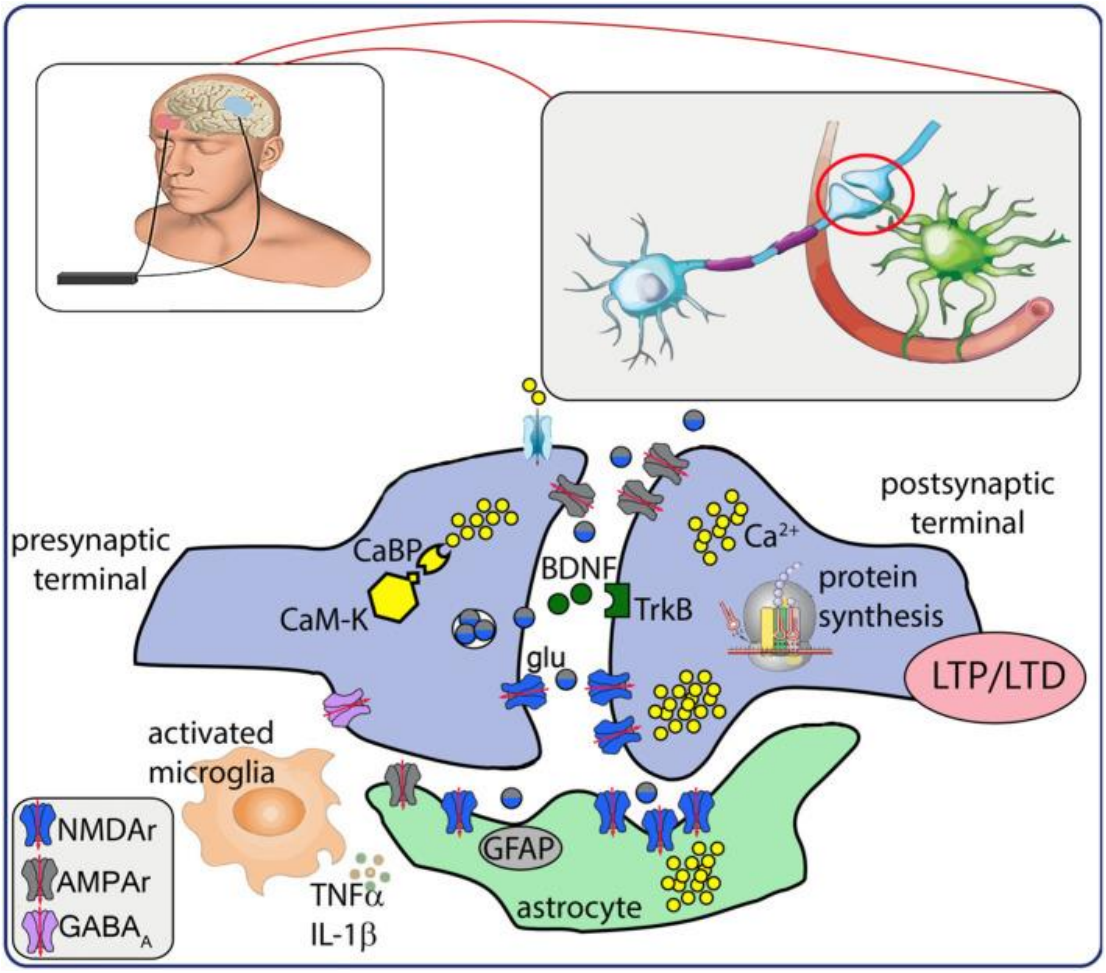


FIGURE 2 : Illustration des différents mécanismes possiblement impliqués dans l'effet à long terme de la tDCS[43] :

L'entrée d'ions Calcium (Ca2+) dans la cellule va dans un premier temps entraîner l'activation d'enzymes Calcium-Dépendants (CaM-K). Au niveau pré-synaptique cela va aboutir au relargage de Glutamate et de BDNF. Le Glutamate va venir occuper les récepteurs AMPA et NMDA situés au niveau pré-synaptique, post-synaptique mais également au niveau des astrocytes. La fixation de BDNF sur les récepteurs TrkB va également être à l'origine d'une cascade de réactions intra-cellulaires débouchant sur la synthèse de novo de protéines, notamment c-fos et zif268[28]. Sont aussi représentés les astrocytes et les cellules de la microglie dont l'activité est modulée par l'application d'un courant continu de faible intensité et contribuant à l'effet à long terme de la tDCS.

***CaBP**, Ca^{2+} binding proteins; **CaM-K**, Ca^{2+} kinases; **glu**, glutamate; **BDNF**, brain-derived neurotrophic factor; **TrkB**, tyrosine kinase receptor B; **LTP/LTD**, long term potentiation/depression; **GFAP**, glial fibrillary acidic protein; **TNFα**, tumor necrosis factor α; **IL-1β**, interleukin 1β; **NMDAr**, N-methyl-D- aspartate receptor; **AMPAr**, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; **GABA$_A$**, gamma amino butirric acid A receptor.*

2. Principe d'action dans la dépression

Les hypothèses expliquant l'efficacité de la tDCS dans la dépression sont sous-tendues par les études d'imagerie cérébrale tant morphologiques que fonctionnelles, impliquant en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) et ventro médial ainsi que l'amygdale et l'hippocampe[44–46] . On retrouve tout d'abord une diminution de connectivité fonctionnelle entre les différentes zones précédemment citées chez les patients déprimés[47]. La tDCS a montré être responsable de l'augmentation de la connectivité des régions frontales et fronto-pariétales lors du positionnement de l'anode en regard du cxPFDL[48].

Certaines études ont également, par le biais d'enregistrement électroencéphalographique, mis en évidence un déséquilibre entre les deux hémisphères cérébraux, plus particulièrement un hypofonctionnement au niveau préfrontal dorsolatéral gauche et un hyperfonctionnement au niveau préfrontal dorsolatéral droite[49,50]. Un autre mécanisme sous-tendant l'action antidépresseur de la tDCS serait ainsi la modulation de l'activité neuronale du CPFDL, la stimulation anodale ayant une action activatrice au niveau du CPFDL gauche et la cathode, une action inhibitrice au niveau du CPFDL droit[51].

L'effet positif sur la neuroplasticité évoqué dans le chapitre précédent serait un autre moyen d'action de la tDCS dans la dépression. Il s'agit d'un mécanisme commun à plusieurs modalités de prise en charge de la dépression comme les antidépresseurs médicamenteux[52], l'ECT[53] et la rTMS[54].
Bien qu'il ait déjà été démontré que l'action de la tDCS ne se limitait pas aux seules zones de cortex situées en regard des électrodes mais atteignait différentes structures sous-corticales telles que l'hippocampe et l'amygdale. Une étude récente chez la souris (2021) visant à évaluer l'intérêt de la tDCS dans la réhabilitation post-accident vasculaire cérébrale ischémique est parvenue à mettre en évidence de façon significative une stimulation de la neurogénèse dans l'hippocampe des souris ayant bénéficié de la tDCS[55].

Un autre des mécanismes illustrant cette notion d'action sous-corticale est la sécrétion de dopamine au niveau du striatum ventral suite à la réalisation d'une unique session de 20 minutes de tDCS à 2mA[56]. Du fait de son implication dans les circuits de la récompense et dans divers processus cognitifs, cette libération de dopamine au niveau du striatum pourrait participer à l'effet antidépresseur de la tDCS.

Enfin, comme nous l'avons vu, la tDCS entraîne une augmentation du relargage de sérotonine dans la fente synaptique[36] ce qui participe à son action antidépresseur. La sérotonine jouant aussi un rôle dans la consolidation de l'effet à long terme de la tDCS, cela suggère une potentialisation de l'action de cette dernière avec la prise d'ISRS[34,35,57]

Le principe d'action de la tDCS dans la dépression n'est cependant, à ce jour, pas complètement élucidé et les études à venir devraient, entre autres, s'intéressaient à l'effet de la tDCS sur d'autres zones cérébrales impliquées dans le trouble dépressif comme le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal.

C. Paramètres d'usages de la tDCS dans la dépression

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans les différentes études ayant exploré l'effet antidépresseur de la tDCS : l'intensité de la stimulation, la durée de la stimulation, la modalité de stimulation, le nombre de stimulations, l'intervalle de temps entre les différentes stimulations, la position des électrodes et la prise concomitante d'autres médications.

1. Intensité de la stimulation

Sans pouvoir à ce jour démontrer la présence d'une relation linéaire entre l'intensité du courant appliqué et la dépolarisation engendrée au niveau membranaire, il a, en revanche, été mis en évidence que ces deux variables étaient associées[58,59].
Les différents protocoles étudiant l'efficacité de la tDCS dans la dépression utilisent une intensité comprise entre 1 et 2 mA, une intensité à 1 mA étant davantage retrouvée dans les études les plus anciennes et une intensité à 2 mA dans les études les plus récentes du fait de meilleurs résultats obtenus à cette intensité de courant[58,59].

2. Durée de la stimulation

Nous avons vu que l'effet thérapeutique de la tDCS semblait reposer sur son effet potentialisateur à long terme. Il a été observé qu'une durée minimale de stimulation de 10 minutes était nécessaire pour obtenir un tel effet et qu'en dessous de ce délai, les effets neuromodulateurs s'amendaient rapidement[60–62]. De ce fait, les différentes études mentionnées dans ce travail de thèse utilisent une durée de stimulation de 20 à 30 minutes.

3. Modalité de stimulation

Si l'usage d'un courant continu est actuellement le plus répandu et le mieux documenté, d'autres protocoles pourraient se développer dans les années à venir. Le premier est la stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS) qui, par le choix d'une fréquence prédéfinie, permettrait de moduler directement les oscillations cérébrales impliquées dans les troubles cognitifs dus à la dépression[63] en lien avec la mémoire et la prise de décision[64].

Un autre protocole récemment utilisé est la stimulation transcrânienne aléatoire (tRNS). Cette méthode se base sur la diversité des fréquences auxquelles répondraient les neurones, selon leur type, leur orientation dans le cerveau et le statut sain ou malade de la personne. On peut ajouter à cela une variabilité interindividuelle importante[65]. La tRNS utilise elle aussi un courant alternatif mais dont la fréquence n'est pas fixe comme dans la tACS mais qui oscille sur une gamme de fréquence plus large. On ne relève pas d'étude à ce jour portant sur l'usage de cette technique dans la dépression.

4. Nombre et intervalle de stimulations

Même si une stimulation unique d'une durée de plus de dix minutes est suffisante pour obtenir un effet prolongé, l'ajout de séances supplémentaires s'est rapidement avéré nécessaire afin d'assurer la stabilité et d'augmenter encore la durée de l'effet neuromodulateur de la tDCS (jusqu'à deux semaines après des stimulations espacées de 24h les unes des autres)[61,66,67]. Le nombre total de séances ainsi que leur fréquence demeurent hétérogènes dans la littérature[68]. On observe un nombre total de séance variant de 5 à 20 séances à raison de 1 à 2 séances par jour ou alors, pour un nombre plus restreint d'études, à raison de 3 séances par semaine.

5. Position des électrodes

Le mécanisme d'action principal supposé de la tDCS étant une action neuromodulatrice, on comprend l'importance de la position des deux électrodes selon l'effet souhaité. L'emplacement communément admis de l'anode (polarité excitatrice) est le CPFDL gauche suspecté être hypofonctionnel dans la dépression[51]. On observe différentes possibilités quant au placement de la cathode même si la majorité des études la situe au niveau sus-orbitaire droit.

Tout comme pour la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG), la tDCS utilise le système 10-20 pour nommer les différents emplacements potentiels des électrodes.

6. L'influence des médications concomitantes sur l'efficacité de la tDCS

Du fait des mécanismes d'action supposés de la tDCS (effet neuromodulateur ou sur le système glutamatergique/ GABAergique) on peut suspecter que tout traitement influençant le système glutamate/GABA peut avoir une importance considérable sur l'issue d'un traitement par tDCS. C'est notamment ce qu'avaient relevés en 2004 Nitsche et associés en observant un amendement des effets de la tDCS sur le cortex moteur lors d'administration concomitante d'une substance antagoniste des récepteurs NMDA[30].

Les traitements influençant la neuroexcitabilité joueront également un rôle dans l'issue d'une cure de tDCS. On peut citer à ce titre les benzodiazépines et les antiépileptiques. La carbamazépine (un antiépileptique), agissant en tant que bloqueur des canaux sodium voltages-dépendants, provoque une élimination de l'effet excitateur induit par une stimulation anodale[69]. Les benzodiazépines, en tant que modulateurs allostériques positifs pour le récepteur GABAa, vont provoquer l'entrée d'ions chlorure dans le neurone favorisant ainsi son hyperpolarisation[70].

Cela souligne l'importance du recensement des différents traitements pris par les participants à un protocole visant à étudier les effets de la tDCS et plus particulièrement des benzodiazépines et antiépileptiques qui pourraient atténuer voire annuler tout effet thérapeutique[71,72].

D. Données d'efficacité de la tDCS dans la dépression

La première étude réalisée sur l'efficacité de la tDCS dans la dépression, en double-aveugle et contre placebo a été conduite par Fregni et ses collaborateurs en 2006[17]. Dans cette première étude incluant dix patients, on retrouvait une diminution du score moyen de l'échelle de dépression de Hamilton[73] de 60% et une diminution du score moyen de l'inventaire de dépression de Beck[74] de 70% toutes deux étant significative par rapport au groupe placebo après 5 séances de 20 minutes de stimulation anodale du cxPFDL gauche. Une des principales limites de cette étude était l'absence de précision sur le statut de résistance des patients inclus ainsi que la présence ou non de médications concomitantes aux séances de tDCS.

Les premières méta-analyses sur la symptomatologie dépressive furent conduites en 2012 et 2013, respectivement par Kalu et associés[75] puis par Berlim et associés[76]. Ces dernières ne retrouvaient qu'une très modeste supériorité de la stimulation anodale en regard du CPFDL gauche par rapport au placebo. L'analyse des différentes études inclues nous permettent de mieux comprendre ces résultats. On notait tout d'abord les faibles effectifs de patients inclus dans les études de 2006 à 2012 ainsi que la faible caractérisation de ces derniers, notamment en termes de degré de résistance aux traitements ainsi que de présence ou non de traitements médicamenteux pris simultanément.

Les méta-analyses plus récentes, quant à elles, réalisées entre 2014 et 2016 retrouvaient une supériorité significative de la tDCS par rapport au placebo[77–79]. Parmi les études incluses, on peut citer l'étude conduite par Brunoni et associés en 2013 qui comparait les effets de la combinaison de la tDCS avec un antidépresseur ISRS, ici la sertraline[57], contre la prise seule de sertraline, la tDCS seule ou encore contre placebo. Si la tDCS seule ne montrait pas de supériorité à la prise seule de sertraline, la tDCS était supérieure au placebo et l'adjonction de la sertraline à la tDCS était supérieure aux deux traitements pris de façon isolée. Cette étude a réuni 120 patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère, unipolaire, sans caractéristique psychotique et naïf de tout antidépresseur. L'étude suggère que ISRS et tDCS pourraient avoir une action complémentaire au niveau de la régulation des taux de neurotransmetteurs mais aussi une action commune au niveau de la stimulation des facteurs de croissance et de la neuroplasticité[34,35,80].
Une autre étude à citer, également réalisée par Brunoni et associés, cette fois-ci en 2017, a inclus 245 patients et visait à comparer l'efficacité de la tDCS contre l'escitalopram[81]. Dans cette étude, la tDCS n'était pas parvenue à démontrer sa non-infériorité vis-à-vis de l'escitalopram mais demeurait significativement supérieure au placebo.

En 2017, Lefaucheur et associés, dans leur meta-analyse[68], sont parvenus à associer la stimulation anodale du CPFDL gauche à une recommandation de grade B (efficacité probable) dans le traitement de la dépression non résistante chez des patients sous traitement antidépresseur ou non. Quatre ans plus tard (2021), dans leur récente méta-analyse, Fregni et associés, parvenaient à mettre en évidence une recommandation de grade A (efficacité certaine) dans le traitement de la dépression non-résistante pour cette même modalité de stimulation[82].

Peu d'études à ce jour ont cherché à évaluer l'effet antidépresseur à long terme de la tDCS. La première réunissait 11 patients et retrouvait que, 3 mois après la réalisation d'un protocole de stimulation sur 5 jours à raison de deux séances par jour, 45% des patients ayant initialement répondu à la tDCS avait un score sur l'échelle de dépression d'Hamilton toujours au moins de moitié inférieur à sa valeur initiale[83]. La seconde étude a suivi ses patients 6 mois après l'application d'un protocole de stimulation sur 10 jours (1 séance de 30 minutes par jour). Durant les trois premiers mois, des séances d'entretien étaient réalisées à raison d'une séance par semaine puis d'une séance mensuelle pour les trois mois restants. Le taux de maintien de réponse était alors estimé à 47% soulignant la nécessité de définir des protocoles d'entretien standardisés[84].

Un autre aspect à évoquer ici est l'influence de la caractéristique unipolaire ou bipolaire de la dépression sur la réponse à la tDCS. Que ce soit par leur prévalence ou par ses spécificités cliniques et thérapeutiques[85], la dépression du patient bipolaire demeure un enjeu important qui n'a actuellement fait l'objet que de peu d'études spécifiques vis-à-vis de la tDCS. Dans leurs études respectives, Brunoni et associés ainsi que Sampaio et associés ont démontré l'efficacité de la tDCS dans la dépression bipolaire[86,87]. Bien que rare, le virage de l'humeur semble être possible suite à l'application d'un protocole anodal en regard du CPFDL gauche[81,88–90]. Le traitement des symptômes maniaques ou hypomaniaques induits par la tDCS n'a par ailleurs pas encore fait l'objet de recherche à ce jour.

Dans leur méta-analyse, Lefaucheur et associés recensaient trois études portant sur l'usage de la tDCS chez des patients déprimés et présentant une résistance aux traitements. Les deux premières utilisaient un placement de l'anode en regard du CPFDL gauche et de la cathode en regard de la région orbitofrontale droite. Le protocole appliqué consistait dans les deux cas en l'application de 10 séances à 2 mA durant 20 minutes dans une[91] et 30 minutes dans l'autre[92]. Dans la troisième[93], l'anode était située en regard du CPFDL gauche et la cathode en regard du CPFDL droit avec 15 séances de 20 minutes à 2mA. Le nombre de patient inclus dans chacune de ces études étaient respectivement de 22, 23 et 24 patients. Aucune n'a mis en évidence de différence significative entre la tDCS active et une tDCS placebo, ceci empêchant à ce jour de conclure à l'efficacité de la tDCS dans le traitement de la dépression résistante.

La tDCS pourrait également constituer une piste à explorer dans la prise en charge des caractéristiques catatoniques pouvant être retrouvés dans un épisode dépressif caractérisé mais cette question nécessite de plus amples études. Une méta-analyse de 2020 sur le sujet[94] recensait quatre case-reports d'usage de la tDCS dans le traitement de la catatonie. Dans trois, la tDCS permettait une amélioration de la symptomatologie catatonique. Pour deux d'entre eux cette amélioration survenait lorsque la tDCS était appliquée au décours de 20 ou 15 séances d'ECT. Pour le troisième patient, ce dernier a présenté une amélioration significative après avoir résisté à un traitement par benzodiazépine mais sans avoir eu recours à l'ECT. Les auteurs soulignent l'intérêt potentiel que pourrait avoir cette méthode en tant que traitement de maintenance suite à des séances d'ECT pour les patients présentant des éléments catatoniques persistants. Une autre piste consisterait à évaluer plus précisément l'effet de la tDCS sur une symptomatologie catatonique chez un patient ayant résisté aux benzodiazépines mais où l'ECT est indisponible ou contre-indiqué.

La dépression avec caractéristiques anxieuses n'a pas encore fait l'objet d'étude spécifique. Il serait intéressant dans des études à venir de connaître si ces caractéristiques constituent un facteur de réponse ou non à la tDCS.

A ce jour, on ne recense pas d'étude sur les potentiels effets de la tDCS dans la dépression avec caractéristiques psychotiques. Les seules études portant sur l'impact de la tDCS sur les éléments délirants concernent aujourd'hui les patients schizophrènes pour lesquels la tDCS n'a pas encore fait preuve de son efficacité vis-à-vis des symptômes positifs[82].

Une étude actuellement en cours en France sur l'efficacité de la tDCS est l'étude STICODEP[95] (tDCS as an add-on Treatment for Resistant Major Depression in Uni or Bipolar Patients), qui a pour but d'évaluer l'efficacité de l'adjonction de la tDCS, chez des patients résistants à un ISRS ou IRSNa chez le patient unipolaire ou au lithium chez le patient bipolaire.

E. Place de la tDCS parmi les autres techniques de neurostimulation non-invasives.

1. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) :

La rTMS utilise un champ magnétique généré par une bobine traversée par un courant électrique et placée au niveau du scalp du patient. Là aussi, la méthode étant complètement indolore, cette technique peut être réalisée chez des patients parfaitement conscients. On retrouve des similitudes dans les mécanismes d'action de la rTMS avec ceux de la tDCS, notamment l'action sur l'excitabilité corticale[96,97]. L'idée sous-tendant l'emploi de la rTMS est de corriger une asymétrie interhémisphérique de l'excitabilité corticale que l'on retrouve chez le patient déprimé, c'est-à-dire un hypofonctionnement de l'hémisphère gauche par rapport au droit. Tout comme pour la tDCS, son action n'est pas exclusivement locale, la rTMS va également venir stimuler la neuroplasticité et favoriser la connectivité cérébrale comme l'ont objectivés différentes études[98,99]. En parallèle, la rTMS va venir favoriser les voies de neurotransmission sérotoninergique, noradrénergique mais aussi dopaminergique au niveau striatal[33,100] ainsi que la voie du BDNF[101]. Tout comme la tDCS, il s'agit d'une méthode très bien tolérée.

A ce jour, on recense 16 méta-analyses portant sur l'efficacité de la rTMS dans la dépression[102–117]. Toutes ont mis en évidence une amélioration significative de l'humeur pour les patients traités par rTMS par rapport à la prise en charge par placebo avec un taux de rémission variant de 24.7% à 47.2%. Toutes ces études portaient sur des patients ayant résisté à au moins un traitement antidépresseur. La rTMS bénéficie ainsi d'une recommandation de grade A dans cette indication.

2. Electroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT utilise un courant électrique à ondes carrées comme moyen d'action thérapeutique. A la différence de la tDCS cependant, le courant utilisé par l'ECT est plus élevé (entre 0.5 et 0.8 A) sur une durée bien plus courte (au maximum quelques secondes). Le but est ici, par le biais de ce courant, d'induire une crise convulsive généralisée à plusieurs reprises à raison d'une crise par séance. Ces crises convulsives auraient un effet sur la neuroplasticité, le système glutamatergique/GABAergique ainsi que sur la neurotransmission[118].

L'ECT est une méthode nécessitant un plateau technique plus conséquent que la rTMS et la tDCS. Tout d'abord, la réalisation d'une séance nécessite une anesthésie générale du patient, ce qui implique la présence de personnel et de matériel spécifique. Ensuite, afin de s'assurer de la qualité des crises convulsives, un enregistrement électroencéphalographique simultané est nécessaire[119].

L'ECT bénéficie d'une recommandation de grade A dans le traitement de la dépression. L'HAS considère l'usage de l'ECT en première intention lorsqu'il existe un risque vital à court terme ou que l'état du patient est incompatible avec l'utilisation d'autres thérapeutiques et en deuxième intention après l'échec d'un traitement pharmacologique de référence.

3. Efficacité comparée de la tDCS, la rTMS et l'ECT

Dans leur meta-analyse[11], Mutz et associés visaient dans un premier temps à mettre en évidence, dans la dépression, une efficacité significativement plus élevée des différentes techniques de neurostimulation (invasives ou non), par rapport au placebo. Parmi ces techniques, on retrouve : l'ECT bitemporale, l'ECT unilatérale droit à haute intensité, la rTMS par protocole « priming » (alternance de rTMS haute et basse fréquence), la thérapie de saisie magnétique (MST), la rTMS bilatérale, la stimulation thêta-burst (TBS), la rTMS basse et haute fréquence, la TBS intermittente et la tDCS.
En termes de comparaison, les techniques de rTMS par protocole « priming » et bilatérale étaient retrouvés supérieures à la TBS. Cette méta-analyse ne mettait pas en évidence de supériorité des autres méthodes de rTMS. Dans cette même méta-analyse, les effets de l'ECT bitemporale et de l'ECT unilatérale droite à haute intensité étaient retrouvés significativement supérieurs aux autres méthodes de stimulations cérébrales non invasives. Aucune supériorité n'a été mise en évidence de la tDCS par rapport aux autres techniques mais aucune infériorité ne l'a été non plus en dehors de l'ECT bitemporale et de l'ECT unilatérale droite à haute intensité.

Il n'existe, à ce jour, aucune étude ayant cherché à comparer de façon directe l'efficacité de la tDCS par rapport à la rTMS dans la prise en charge de la dépression. On peut seulement citer ici une étude de Loo et associés réalisée en 2009 où les patients inclus bénéficiaient à la fois de tDCS et de rTMS mais où la combinaison de ces deux techniques n'apportaient pas d'effets additifs[120].

F. Données sur la tolérance de la tDCS :

1. Tolérance générale de la tDCS

L'étude de Knotkova et collaborateurs réalisée en 2011 a recensé les différents effets indésirables rencontrés au cours de 815 séances[121]. Ces résultats sont résumés dans le TABLEAU 1.

TABLEAU 1 : Fréquence des effets indésirables rencontrés suite à une séance de tDCS

Effets indésirables	**Pourcentage de séances (n total = 815)**
Picotement ou démangeaison pendant la stimulation	5%
Céphalée transitoire après la stimulation	2.2%
Fatigue	0.8%
Nausée	0.6%
Vertiges	0.6%
Insomnie	0.5%
Inconfort / Gêne	0.5%

Il est à noter qu'on ne relève aucun effet indésirable grave associé à l'usage de la tDCS. Ces données sont corroborées par une large méta-analyse réalisée par Nitsche et collaborateurs en 2008[61]. Cette dernière incluait 95 études et rapportait les mêmes effets indésirables (en termes de nature et de fréquence) que ceux mentionnés dans le TABLEAU 1.

Toutes ces données concluent à une excellente tolérance de la tDCS.

2. Tolérance sur le plan cognitif

Les techniques de stimulation cérébrale non-invasives telles que la rTMS et la tDCS sont à la fois un outil thérapeutique vis-à-vis de la prise en charge des fonctions cognitives déficitaires et un outil de compréhension de l'implication des différentes zones cérébrales dans diverses fonctions cognitives. Plusieurs champs cognitifs ont été explorés à ce jour par la tDCS. La tDCS (1 mA durant 10 minutes – 1 séance – Anode en regard du CPFDL gauche) a tout d'abord montré une amélioration de la mémoire et des fonctions attentionnelles [122]. Certaines études se sont également intéressées à l'impact de la tDCS

sur le contrôle cognitif des stimuli émotionnels comme potentiel mécanisme d'action de la tDCS dans le traitement de la dépression mais leurs résultats demeurent mitigés[123,124].

Si des effets pro-cognitifs de la tDCS ont été montré il n'a, à ce jour, jamais été mis en évidence d'effet délétère sur le plan cognitif chez des patients ayant bénéficié de séances de tDCS.

3. Tolérance de la tDCS dans les populations spécifiques

Bénéficiant d'une excellente tolérance, la tDCS a naturellement été proposée comme un traitement de choix pour diverses populations dites spécifiques.

a) Chez l'enfant et l'adolescent

Plusieurs particularités sont à considérer dans le domaine de la stimulation cérébrale chez l'enfant. Tout d'abord, du fait de leur croissance toujours en cours, la neuroplasticité est plus accélérée que chez l'adulte et tout impact sur cette dernière pourrait potentiellement altérer le développement de l'enfant. L'autre point concerne la taille plus réduite du crâne d'un enfant par rapport à celle d'un adulte qui pourrait faire craindre une majoration indirecte du courant délivré lors des séances de stimulation[125,126].

On relève dans la littérature six articles ayant portés spécifiquement sur l'emploi de la tDCS chez l'enfant et l'adolescent pour des indications diverses : schizophrénie[127], épilepsie refractaire[128,129]. Les trois dernières études portaient spécifiquement sur la tolérance de la tDCS chez l'enfant et l'adolescent[125,130,131]. Aucun effet indésirable grave n'a été mis en évidence au cours de ces différents essais. Leur principale limite, en plus de porter sur des effectifs réduits, était la durée de suivi après la réalisation des séances (de quelques heures à quelques semaines) nous empêchant de pouvoir conclure sur l'innocuité à long terme de la tDCS dans la population pédiatrique.

Une récente méta-analyse de 2020, visant à évaluer la place de la tDCS dans la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme rapportait également l'absence d'effets indésirables graves chez les patients inclus dans ses différentes études qui comprenaient 32 enfants âgés de 6 à 18 ans.

b) *Chez la femme enceinte*

Une autre population pouvant bénéficier de la tDCS est celle des femmes enceintes. La prévalence des épisodes dépressifs caractérisés chez la femme enceinte est estimée à 7.4% au premier trimestre, 12.8% au second et 12% au troisième[132]. La tDCS pourrait constituer une alternative de choix aux antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression d'intensité modéré à sévère chez la femme enceinte (les formes légères étant préférentiellement pris en charge par psychothérapie).

Une étude conduite par Vigod et associés est récemment (2019) parue sur le sujet[133]. Elle comparait deux groupes de 18 patientes enceintes souffrant d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère et sans prise concomitante d'antidépresseur (entre la 14ème et la 32ème semaine de grossesse). L'un des deux groupes bénéficiait de 15 séances de tDCS (Intensité = 2 mA / Durée = 30 minutes / Emplacement des électrodes = F3/F4) tandis que l'autre groupe recevait une tDCS placebo. Le seul effet indésirable rapporté était une sensation de chaleur présente chez 7.3% des participantes du bras tDCS. La prise en charge par tDCS n'a été à l'origine d'aucune complication, néonatale ou sur le déroulement de la grossesse.

c) *Chez la personne âgée*

Les personnes âgées ont également certaines spécificités à prendre en compte : des comorbidités fréquentes et souvent multiples, la polymédication, la modification de la pharmacocinétique des médicaments et la possible concomitance de troubles cognitifs[134]. Tous ces éléments peuvent constituer des arguments en faveur de l'utilisation de la tDCS. La majorité des études chez le sujet âgé portent sur le traitement des troubles cognitifs. La tDCS y est associée à une excellente tolérance et à une absence d'effets indésirables graves[135,136]

d) *Patients présentant des comorbidités sévères et/ou chroniques*

Une des rares études sur ce sujet a été conduite en 2012 par Knotkova en incluant des patients déprimés et bénéficiant par ailleurs d'un traitement pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)[137]. L'effectif demeurait réduit dans cet essai comprenant 10 patients mais on observait au terme du protocole une amélioration significative de l'humeur chez 8 d'entre eux. Aucun effet indésirable grave n'a été reporté.

Une étude de 2011, avec pour objectif d'évaluer la sécurité de la tDCS dans la prise en charge de la douleur chronique ne retrouvait pas non plus d'effets indésirables graves au cours des 815 sessions investiguées chez 100 patients de 2008 à 2010. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une sensation de chaleur ou de gêne transitoire au niveau de l'emplacement des électrodes dans 4.2% des 815 sessions.

II. Etude de l'efficacité et de la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant continu dans la dépression résistante à une ou deux lignes de traitements

L'étude DISCO, dont sont issus les patients inclus dans ce travail, a pour objectif de réaliser une analyse coût utilité de la tDCS dans la prise en charge de l'EDC, en cas d'échec d'un ou de deux traitements médicamenteux pris successivement ou en association et en complément d'une prise en charge usuelle, en la comparant à une prise en charge usuelle seule. Il s'agit d'une étude nationale, multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte et prospective.
Le promoteur de cette étude est le CHU de Nantes et son investigatrice et coordinatrice est le Pr Anne Sauvaget. La durée totale de l'étude est de 53 mois (soit de février 2019 jusqu'à juin 2022), avec une période de recrutement de 40 mois pour un nombre de patients inclus prévisionnel de 214. La durée de traitement et de suivi par participant est de 12 mois.

L'étude DISCO a reçu un avis favorable d'un comité de protection des personnes ainsi que de l'ANSM. Elle est également enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov à la référence NCT03758105.

Les données extraites ont été utilisées dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la tDCS dans une population de patients déprimés correspondant à la population de l'étude DISCO et de les comparer, dans un second temps, aux résultats obtenus avec l'usage de la rTMS. En effet, sur Rouen, il a été proposé aux patients n'étant pas inclus dans le bras tDCS de pouvoir bénéficier de la rTMS.

A. Matériels et méthodes

1. Objectifs de l'étude

a) Objectif principal

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'efficacité de la tDCS sur la symptomatologie dépressive chez des patients déprimés ayant résisté à une ou deux lignes de traitements au maximum, pris de façon successive ou en association, pour l'épisode en cours.

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :
- Evaluation de l'efficacité de la tDCS à court et moyen terme.
- Etudier la tolérance de la tDCS
- Etudier l'impact sur la qualité de vie de la tDCS.
- Comparer l'efficacité et la tolérance d'une cure de tDCS comparativement à une cure de rTMS

Nous faisons l'hypothèse que la tDCS est une thérapeutique efficace permettant une réponse chez au moins 50% des patients présentant une dépression ayant résisté à une ou deux lignes de traitements à la fin du protocole et que cette technique est bien tolérée.

L'hypothèse secondaire de cette étude est que la tDCS constitue un traitement aussi efficace en termes de réponse et de tolérance que la rTMS dans cette population.

2. Critères d'évaluation

a) Critère d'évaluation principal

Afin d'évaluer l'efficacité de la tDCS, nous nous sommes basés sur le taux de patients répondeurs à M1 avec une réponse définie comme l'amélioration d'au moins 50% du score initialement obtenu à l'échelle de dépression MADRS.

b) Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluations secondaires étaient les suivants :

- Taux de patients en rémission à M1, la rémission étant définie par l'obtention d'un score à l'échelle MADRS inférieur à 10 dans le bras tDCS
- Taux de patients répondeurs et en rémission à M2 dans le bras tDCS
- Scores à une échelle visuelle analogique pour l'évaluation de la tolérance de la tDCS
- Variation relative de la MADRS et de la BDI entre J0 et M1 entre le bras tDCS et le bras rTMS
- Variation relative de la MoCA, EQ5D et EQ-VAS entre J0 et M1 entre le bras tDCS et rTMS.

c) Descriptions des différentes échelles :

- Montgomery-Âsberg Depression Rating Scale (MADRS)[138] : inclut dix items visant à diagnostiquer et à évaluer l'intensité de la symptomatologie dépressive. Elle a été spécialement conçue afin de suivre tout changement dans l'évolution de la maladie chez des patients sous traitements antidépresseurs. Elle a constitué notre critère d'évaluation principal. Le seuil diagnostic est de 15 pour un score pouvant aller de 0 à 60.
- Beck Depression Iventory (BDI)[74,139] : il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 21 items pour un score final variant entre 0 et 63 (seuil de dépression à 10). Elle a été initialement conçue afin de mieux correspondre aux critères diagnostiques du DSM-IV. Elle viendra compléter l'évaluation apportée par la MADRS.
- Echelle visuelle analogique : qui nous permettra d'évaluer la tolérance des patients à la tDCS (Valeurs pouvant s'étendre entre 0 : Pas du tout acceptable / 100 : Tout à fait acceptable)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCa)[140] : il s'agit d'un test validé pour la détection de troubles cognitifs légers avec un score pouvant aller de 0 à 30 (avec un seuil pathologique à partir de 26). Elle a permis d'évaluer la tolérance des patients à la tDCS et à la rTMS sur le plan cognitif.
- EuroQol-5D (EQ-5D)[141] : il s'agit d'une échelle composée de deux parties avec pour but d'évaluer la qualité de vie des patients. La première partie prend la forme d'un questionnaire regroupant des questions sur l'autonomie, la mobilité, les activités courantes (travail, travaux domestiques etc…), la présence de douleurs ou d'inconfort et l'anxiété ainsi que l'humeur. La deuxième correspond à une échelle visuelle analogique (Euroqol-visual analogic Scale – EQ-VAS) où le patient estime son niveau de santé (Score de 0 à 100 : 0 = la pire santé que vous puissiez imaginer / 100 = la meilleure santé que vous puissiez imaginer). Du fait de l'impact connu de la dépression sur la qualité de vie des patients, nous nous servirons de cette échelle afin d'en observer les modifications au cours du traitement.

3. Population d'étude

Pour ce travail de thèse, les patients ont été inclus à partir du 15/07/2019 jusqu'au 31/05/2021 et répondaient aux mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion que ceux de l'étude DISCO.

a) Critère d'inclusion

- Homme ou femme âgés de plus de 18 ans
- Atteint de dépression unipolaire ou bipolaire selon le DSM 5
- Echec d'un ou deux médicament(s) pris seul ou en association pour l'épisode actuel
- Score MADRS $\geq$15

b) Critères de non-inclusion

- Patient ayant bénéficié d'un traitement par ECT ou rTMS pour l'épisode actuel.
- Présence de symptômes psychotiques ou mixtes pour l'épisode actuel
- Schizophrénie
- Addiction à une substance (autre que la nicotine)
- Trouble neurologique sévère (incluant épilepsie, affection neurochirurgicale et maladie neurodégénérative)
- Pathologie somatique sévère et/ou progressive pouvant entraver la participation à l'étude
- Grossesse ou allaitement
- Femme en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace
- Patient participant à un autre essai thérapeutique interventionnel
- Personne sous curatelle, tutelle, sauvegarde de justice
- Personnes incarcérées ou en obligations/injonction de soins
- Patient présentant une contre-indication spécifique à la tDCS : implant métallique intracérébral (sauf dentaire), stimulateur cardiaque, dispositifs actifs ou non implantés dans la région de la tête, eczéma dans l'aire de stimulation prévue.

4. Description des prises en charge évaluées

a) Description et modalités d'utilisation du dispositif de tDCS

(1) Description du dispositif

Le modèle de tDCS utilisé dans cette étude est le modèle tDCS-LTE ™ de Soterix (version HD-Explorer ™) (FIGURE 3)

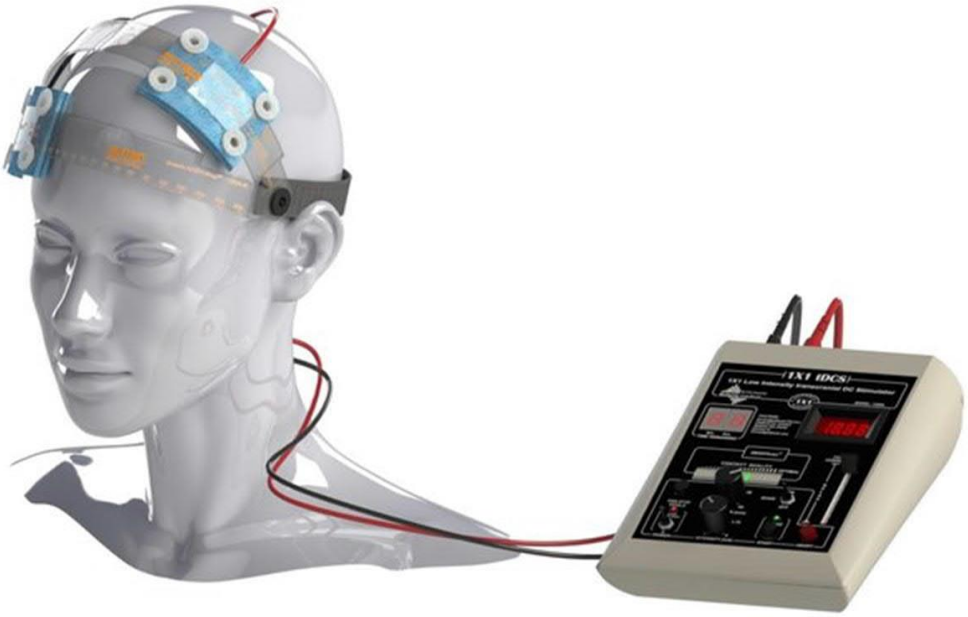


FIGURE 3 : Modèle tDCS-LTE ™ de Soterix.

(2) Modalités d'utilisation :

Le protocole utilisé comprenait 15 séances de 30 minutes répartis sur 15 jours ouvrables consécutifs (sauf week-end et jours fériés), soit 3 semaines de traitement. L'anode était placée en regard du CPFDL gauche (F3) tandis que la cathode était placée en regard du CPFDL droit F4. L'intensité du courant délivré était de 2 mA. Ce protocole bénéficiait du niveau de preuve le plus robuste dans le traitement de la dépression (recommandation de grade A)[82].

b) Description de la prise en charge dite « « usuelle » : traitements médicamenteux pouvant être introduits en cours d'étude

Les traitements médicamenteux s'inscrivant dans le cadre de la prise en charge usuelle de l'épisode dépressif caractérisé uni ou bipolaire, concernaient deux classes médicamenteuses principales :

- Les antidépresseurs : ils pouvaient appartenir à la famille des ISRS, des IRSNa, des IMAO (sélectif ou non), des imipraminiques ainsi que des antagonistes des récepteurs alpha-2 présynaptiques ou d'autres antidépresseurs tels que la vortioxetine et l'agomélatine.
- Les thymorégulateurs : le lithium ainsi que des différents médicaments appartenant à la famille des antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine et les dérivés du valproate) et différents médicaments appartenant à la famille des antipsychotiques de seconde génération (quétiapine, aripiprazole, risperidone et olanzapine).

La dernière catégorie de traitements médicamenteux pouvant intervenir dans la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé, même si elle ne s'inscrit pas dans la catégorie des traitements de fond, est celle des anxiolytiques et hypnotiques regroupant les benzodiazépines (et ses apparentés), des antihistaminiques et le propanolol.

Au cours du suivi des patients et dans le cadre de la prise en charge usuelle, le traitement de fond des patients pouvait bénéficier de différentes adaptations thérapeutiques notamment une augmentation des posologies, un switch ou une association d'antidépresseurs ou de thymorégulateurs.

c) Traitements non-médicamenteux

En adjonction d'un traitement antidépresseur médicamenteux, les patients pouvaient bénéficier d'une psychothérapie ou la poursuivre si cette dernière avait été entamée avant le début de l'étude. La présence ou non d'une psychothérapie ainsi que son type étaient recensés au moment de l'inclusion du patient.

Les patients pouvaient également bénéficier d'un traitement par rTMS selon les modalités suivantes :

- Zone de stimulation : CPFDL gauche (F3)
- Fréquence : 50/5 Hz (Theta burst)
- Intensité du seuil moteur : 100%
- Nombres de séances : 15 sur 3 semaines (5 jours consécutifs avec 1 séance par jour)
- Séances d'entretien : 2 séances par semaine pendant 4 semaines puis 2 séances tous les 15 jours pendant 2 mois puis 2 séances par mois pendant 3 mois
- Durée d'un train individuel de stimulation : 10 secondes
- Durée d'un intervalle intertrains : 8 secondes
- Nombre de chocs par train : 10
- Nombre de trains : 54
- Nombres d'impulsions par séance : 1620

Matériel utilisé :

- Bobine : Cool B65
- Machine : MAGPROX100 (MAGVENTURE) (FIGURE 4)

FIGURE 4 : Appareil rTMS utilisé dans le cadre de ce travail de thèse – MAGPROX100 (MAGVENTURE)

5. Déroulement de l'étude :

Au cours d'une consultation médicale (pré-inclusion), il était vérifié que les patients remplissaient les différents critères d'inclusion et ne présentaient pas de critère de non-inclusion. Un consentement oral de participation à l'étude était recherché après informations données au patient et remise de la note d'information.

Lors de la visite d'inclusion/randomisation, le consentement du patient était de nouveau recueilli et les différentes échelles d'évaluation étaient réalisées par un médecin psychiatre (MADRS / BDI / EQ-5D / MoCa). Le patient était ensuite attribué à l'un des deux bras de l'étude (Bras tDCS ou Bras « Prise en charge usuelle ») par le biais d'une randomisation informatisée.

Tous les patients ayant été randomisé dans le groupe « Prise en charge usuelle seule » selon les termes de l'étude DISCO se sont vus proposés un traitement par rTMS. Tous ont accepté, étant des patients désirant privilégier des techniques non-médicamenteuses.

Le groupe tDCS ou rTMS débutaient leur traitement 7 jours après leur randomisation selon les modalités décrites précédemment. Les patients des deux bras étaient revus à M1 lors d'une consultation médicale au cours de laquelle les mêmes échelles étaient complétées. Les patients du groupe tDCS avaient à réaliser une visite supplémentaire à M2 afin d'évaluer la persistance des potentiels effets antidépresseurs observés (MADRS et BDI).
L'étude se déroulait selon le calendrier suivant :

TABLEAU 2 : Calendrier de l'étude

Visites / Echelles	*Pré-inclusion*	*J0 (Inclusion et randomisation)*	*M1*	*M2*
Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion	X			
MADRS		X	X	A
BDI		X	X	A
MoCa		X	X	
EQ-5D		X	X	

X : Concernant les patients des deux bras de l'étude / A : Concernant les patients du groupe tDCS

6. Analyse statistique

Les caractéristiques des patients ont été décrites globalement pour tous les patients. Pour les variables quantitatives nous avons utilisé les paramètres suivants : moyenne, médiane, écart-type et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites avec le pourcentage qui leur est associé.

Concernant le critère de jugement principal, nous avons utilisé un test de Wilcoxon-Mann-Whitney afin d'évaluer l'existence d'une variation significative ou non de la MADRS pour le groupe tDCS entre J0 et M1 avec un risque alpha de 5%.

Concernant le critère de jugement secondaire visant à comparer le taux de réponse et de rémission à M1 entre le groupe tDCS et rTMS, nous avons utilisé un test du khi 2.

Nous avons eu recours à des statistiques descriptives pour présenter les résultats en lien avec les autres critères de jugements secondaires. Pour cela nous avons calculé les variations relatives des différents

scores et nous les avons présentées avec les éléments suivants : moyenne, médiane, écart-type, valeurs extrêmes et nombre de données manquantes.
Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R.

B. Résultats

1. Description de la population de l'étude

a) Aspects socio-démographiques

Dans le TABLEAU 3 sont résumées les différentes caractéristiques socio-démographiques des patients inclus dans l'étude.
On y retrouvait une population de sexe majoritairement féminin (71% bras sans tDCS – 83% bras avec tDCS) avec un âge moyen de respectivement 48 et 46 ans. Les patients inclus étaient par ailleurs majoritairement célibataires et sans emploi.

TABLEAU 3 : Caractéristiques socio-démographiques des sujets inclus

Variables	rTMS (N = 7) N (%)	tDCS (N = 6) N (%)
Sexe		
Femme	5 (71%)	5 (83%)
Homme	2 (29%)	1 (17%)
Statut marital		
Marié(e)	1 (14%)	1 (17%)
Célibataire	3 (43%)	3 (50%)
Divorcé(e)	2 (29%)	1 (17%)
Concubinage	1 (14%)	1 (17%)
Niveau d'étude		
Brevet des collèges	1 (14%)	1 (17%)
BEP ou CAP	0	2 (33%)
Bac	1 (14%)	1 (17%)
Bac + 2 à 3	4 (57%)	1 (17%)
> à bac +3	1 (14%)	1 (17%)
Activité professionnelle		
En activité	1 (14%)	2 (33%)
Chômage	1 (14%)	2 (33%)
Retraite	2 (29%)	1 (17%)
En invalidité	2 (29%)	1 (17%)
Etudiant(e) ou en formation	1 (14%)	0
Variables	**Moyenne (Ecart-type)**	**Moyenne (Ecart-type)**
Age	48 (17)	46 (16)

b) Aspects cliniques

Dans le TABLEAU 4 sont résumées les caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude. Nous avons relevé une proportion de patients atteints de dépression unipolaire plus importante dans le bras sans tDCS (86%) que dans le bras tDCS (33%). Par ailleurs, les patients du bras sans tDCS étaient en plus grande proportion atteints d'un trouble anxieux comorbide (71%).

Le TABLEAU 5 résume les médications pris par les patients inclus au moment de l'étude. On constate que plus de la moitié des patients des deux groupes étaient sous antidépresseur au moment de l'étude.

TABLEAU 4 : Caractéristiques cliniques des sujets inclus

Variables	**rTMS (N = 7)** **N (%)**	**tDCS (N = 6)** **N (%)**
Polarité de la dépression		
Unipolaire	6 (86%)	2 (33%)
Bipolaire type 1	0	2 (33%)
Bipolaire type 2	1 (14%)	2 (33%)
Présence d'ATCD familiaux	6 (86%)	5 (83%)
Caractéristiques anxieuses	2 (29%)	3 (50%)
Trouble anxieux	5 (71%)	2 (33%)
Trouble de la personnalité	0	0
Pathologie organique chronique	4 (57%)	2 (33%)
Tabagisme actif	1 (14%)	2 (33%)
Médicaments dépressiogène	0	0
Variables	**Moyenne** **(Ecart-type)**	**Moyenne** **(Ecart-type)**
Durée de l'épisode actuel (mois)	14 (10)	18 (23)
Nombre de TS	1 (1)	0 (1)
Hospitalisations antérieures	3 (6)	1 (1)
Nombre d'épisode dépressif antérieur	5 (4)	2 (2)
Nombre de stratégie thérapeutique reçues	1 (1)	2 (0)
Score (J0)		
MADRS	29 (7)	27 (6)
BDI	19 (5)	16 (5)
EQ-5D	8 (4)	6 (3)
EQ-VAS	34 (18)	39 (16)
MoCa	26 (2)	26 (3)

TABLEAU 5 : Traitements des patients inclus

Traitements	rTMS (N = 7) N (%)	tDCS (N = 6) N (%)
Antidépresseur	4 (57%)	4 (66%)
Thymorégulateur	0	2 (33%)
Antipsychotique	0	2 (33%)
Anxiolytique/Hypnotique	3 (42%)	3 (50%)
Benzodiazépine	2 (28%)	3 (50%)

Deux patients du groupe tDCS ont vus leur traitement modifié au cours de l'étude dans le cadre autorisé par le protocole : pour un patient, traitement par venlafaxine augmenté de 37.5 à 75 mg et pour l'autre, un traitement par quétiapine augmenté de 200 à 250 mg.

c) Critère d'évaluation principale

Dans le TABLEAU 6, sont représentés les MADRS des patients inclus dans le groupe tDCS à J0 et M1. On y retrouve une amélioration de 50% du score MADRS (réponse) chez 50% des patients du groupe tDCS

TABLEAU 6 : Critère d'évaluation principale : évolution de la MADRS de J0 à M1 pour le groupe tDCS et taux de réponse à la tDCS.

MADRS J0	MADRS M1	Réponse N (%)
26	10	Oui
19	14	Non
22	6	Oui
32	15	Oui
29	26	Non
33	20	Non
		3 (50%)

Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney retrouve, dans le groupe tDCS, entre J0 et M1, une diminution de la médiane de 14.5 points, statistiquement significative (p =0.03552 et IC95% [5 : 16,5])

d) Critères d'évaluation secondaires

(1) Taux de réponse à M2 et taux de rémission à M1 et M2 (tDCS)

Nous avons observé à M2, chez les patients ayant répondu à la tDCS à M1, un maintien du score MADRS inférieur à moins de 50% du score MADRS observé à J0 et un patient répondeur en plus. A M2, le taux de réponse à la tDCS passait de 50% à 66%. Le taux de rémission à M1 était de 16% et augmentait à 33% à M2. (TABLEAU 7)

TABLEAU 7 : Taux de réponse et de rémission à M1 et M2 dans le groupe tDCS

MADRS J0	MADRS M1	MADRS M2	Réponse M1 N (%)	Rémission M1 N (%)	Réponse M2 N (%)	Rémission M2 N (%)
26	10	6	Oui	Non	Oui	Oui
19	14	15	Non	Non	Non	Non
22	6	7	Oui	Oui	Oui	Oui
32	15	18	Oui	Non	Non	Non
29	26	10	Non	Non	Oui	Non
33	20	15	Non	Non	Oui	Non
			3 (50%)	**1 (16%)**	**4 (66%)**	**2 (33%)**

(2) Variation relative de MADRS entre J0 et M1 entre le bras tDCS et le bras rTMS

En raison de la très petite taille de l'échantillon et, donc, de la très faible puissance statistique à laquelle s'ajoute la correction du risque alpha du fait d'une multiplicité des tests, la recherche d'une différence statistiquement significative n'est pas envisageable et s'expose fortement au risque de faux positif (TABLEAU 8). La médiane de la variation relative de la MADRS entre J0 et M1 dans le groupe rTMS est de -0.34 et de -0.46 dans le groupe tDCS (TABLEAU 8)

La variation relative de la BDI entre J0 et M1 est retrouvé avec une médiane à -0.37 dans le bras rTMS et une médiane à -0.46 dans le bras tDCS (TABLEAU 9).

TABLEAU 8 : Variation relative de MADRS entre J0 et M1 (tDCS vs rTMS)

Variation relative MADRS	rTMS (N=7)	tDCS (N=6)
Minimum – Maximum	-0.97 ; -0.16	-0.73 ; -0.10
Médiane	-0.34	-0.46
Moyenne	-0.44	-0.44
Ecart-type	0.29	0.23
Données manquantes	1	0

TABLEAU 9 : Variation relative de la BDI entre J0 et M1 (tDCS vs rTMS)

Variation relative BDI	rTMS (N=7)	tDCS (N=6)
Minimum – Maximum	-0.96 ; -0.17	-0.67 ; -0.05
Médiane	-0.37	-0.46
Moyenne	-0.52	-0.42
Ecart-type	0.34	0.25
Données manquantes	1	0

(3) Tolérance de la tDCS

En termes de tolérance, nous avons retrouvé une EVA en moyenne égale à 98.3 (± 2,58) avec des valeurs extrêmes s'étendant de 95 à 100.

Le seul effet indésirable recensé aussi bien dans le groupe tDCS que rTMS était un virage de l'humeur chez une patiente du groupe tDCS qui s'est amendé rapidement avec l'arrêt de la tDCS.

D'un point de vue descriptif, les variations relatives de l'EQ-5D, EQ-VAS et MoCa entre J0 et M1 sont reprises dans le TABLEAU 10. Nous avons relevé une amélioration des scores EQ-5D et EQ-VAS à M1 dans les deux groupes (rTMS et tDCS). Les scores à la MoCa sont restés stables à M1 dans les deux groupes également.

TABLEAU 10 : Tolérance : Variation relative de l'EQ-5D, EQ-VAS et MoCa entre J0 et M1 (tDCS vs rTMS)

Variation relative	rTMS (N=7)	tDCS (N=6)
EQ-5D		
Minimum – Maximum	-0.88 ; 0.60	-0.38 ; 0.10
Médiane	-0.47	-0.29
Moyenne	-0.37	-0.05
Ecart-type	0.53	0.43
Données manquantes	1	0
EQ-VAS		
Minimum – Maximum	0 ; 80	0 ; 30
Médiane	20	18
Moyenne	25	17
Ecart-type	28	12
Données manquantes	1	0
MoCA		
Minimum – Maximum	-0.12 ; 0.22	0.00 ; 0.12
Médiane	0.03	0.07
Moyenne	0.04	0.06
Ecart-type	0.12	0.05
Données manquantes	2	1

III. DISCUSSION

A. Efficacité de la tDCS sur la symptomatologie dépressive.

Notre étude a mis en évidence une efficacité de la tDCS dans la prise en charge de la dépression, ce qui est soutenu par les dernières méta-analyses[142] et notamment celle de Fregni et associés (2021) qui concluait à une recommandation de grade A de la stimulation anodale du CPFDL gauche (qui était la modalité de stimulation utilisée dans ce travail) dans le traitement de la dépression non-résistante[82].

Cinquante pour cent des patients du groupe tDCS présentaient les critères de réponse à 1 mois et ce taux s'élevait à 66% au bout de deux mois mettant en avant une persistance de l'effet antidépresseur de la tDCS à moyen terme. Par ailleurs, nous avons observé une diminution du score MADRS de 14.5 points statistiquement significative (p =0.03552 et IC95% [5 : 16,5]) dans ce groupe. Ce taux de réponse est supérieur aux taux retrouvés dans les études évaluant les effets de la tDCS seule mais est équivalent aux études explorant l'efficacité de l'association de la tDCS à la prise d'antidépresseur[57] ce qui était le cas pour la plupart des patients de notre étude (57%).

Le maintien de l'effet antidépresseur de la tDCS dans le temps n'a fait l'objet que de peu d'études. Cependant, le taux de répondeurs à M2 (66%) est équivalent à celui retrouvé (65,1%) dans l'essai de Dell 'Osso et associés en 2013[83] à un temps d'évaluation similaire et dans une population comparable (sous traitements antidépresseurs et présentant un EDC d'intensité modérée). Notre taux de rémission est cependant plus important (33% vs 9%) mais doit être interprété prudemment du fait du faible effectif de notre étude. Ces résultats soulignent un possible effet potentialisateur des antidépresseurs dans l'action de la tDCS[21,34,35].

La majorité des patients du bras tDCS présentaient un trouble dépressif de type bipolaire. Nos résultats sont supportés par les différentes études ayant été menées sur ce type de population[86,87] et qui mettaient en évidence une efficacité de la tDCS dans le traitement de la dépression bipolaire. D'autres études sont néanmoins requises afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponses à la tDCS chez le patient souffrant de trouble bipolaire en phase de dépression.

Par ailleurs, 75% des patients répondeurs du groupe tDCS présentaient des caractéristiques anxieuses ce qui devra faire l'objet d'études supplémentaires afin d'y voir un potentiel facteur prédictif de réponse à la tDCS.

Cinquante pour cent des patients du groupe tDCS étaient sous benzodiazépines au moment de l'étude. Ces patients ont quand même présenté une réponse dans notre étude mais cela a pu gêner l'amélioration de la symptomatologie dépressive évaluée par la MADRS comme cela a été souligné dans d'autres études[71,72]

B. Comparaison avec la rTMS

Notre étude n'a pas pu mettre en évidence de différence significative d'efficacité entre la rTMS et la tDCS du fait du faible effectif, bien que la moyenne de la variation relative de la MADRS entre J0 et M1 semble similaire entre les deux groupes (-0.44). Dans leur méta-analyse en réseau de 2019, Mutz et associés ne retrouvaient pas de différences significatives entre tDCS et rTMS[11].

Il s'agissait, à notre connaissance, de la première étude comparant directement ces deux techniques thérapeutiques. D'autres études sur de plus amples échantillons doivent être menées afin d'identifier des facteurs permettant l'orientation des patients atteints d'EDC vers une technique thérapeutique plutôt qu'une autre.

C. Tolérance

Comme dans les autres essais impliquant l'usage de la tDCS, notre étude n'a pas mis en évidence d'effets indésirables graves et cette dernière demeurait tout à fait acceptable en terme de tolérance immédiate (EVA moyenne = 98.3)[121].

Notre étude se distingue, par la présence d'un virage de l'humeur chez un de nos patients du groupe tDCS. Il s'agissait d'une patiente de 46 ans présentant un trouble bipolaire de type II, avec une comorbidité anxieuse, et traitée par TERALITHE 1000 mg et VENLAFAXINE 300 mg. La potentialisation de la tDCS par la prise d'antidépresseur à fortes doses a pu être une des causes favorisant cet effet indésirable comme cela est évoqué dans la littérature[90]. Néanmoins, la symptomatologie s'est rapidement amendée avec l'arrêt de la tDCS.

Les patients du groupe tDCS comme rTMS ont présenté une évolution faible mais positive à la MoCa qui peut être expliquée par l'amélioration en parallèle de leur pathologie dépressive engendrant une

restauration de leur efficience cognitive. Les indicateurs de qualité de vie utilisés dans notre étude semblent s'améliorer à M1 mais nous ne pouvons pas conclure à une amélioration significative.

D. Place de la tDCS dans l'algorithme de soins et population cible

Alors que les méthodes de stimulation cérébrales non-invasives sont encore à ce jour considérées dans la plupart des cas comme une alternative de troisième ligne, voire plus, nous suggérons ici le bénéfice réel de proposer la tDCS dès la deuxième ligne, après échec d'une seule thérapie médicamenteuse antidépressive dans la prise en charge d'un EDC d'intensité modérée.
La majorité des patients de l'étude étaient des femmes dont l'épisode dépressif, au moment de l'étude, évoluait depuis moins d'un an. La plupart était bipolaire avec une comorbidité anxieuse et souhaitait pouvoir bénéficier d'alternatives aux traitements médicamenteux, souvent du fait d'une mauvaise tolérance (prise de poids essentiellement ou sédation). Ce type de patients pourrait tout à fait bénéficier rapidement d'un traitement par tdCS. Néanmoins, le faible effectif de l'étude ne nous permet pas de déterminer si un traitement par rTMS serait plus ou moins indiqué dans cette population de patients.
Par rapport à la rTMS, il pourrait être mis en évidence la facilité d'emploi de la tDCS : le matériel est léger, simple à installer, il peut être transporté facilement et est peu coûteux. Tous ces éléments en font une technique qui serait facile à développer en ambulatoire et peut être même au domicile du patient[143,144].

E. Limites de l'étude

La limite principale de cette étude est la taille de notre échantillon qui fait que nous n'avons pas pu comparer l'efficacité de la tDCS par rapport à la rTMS. L'essentiel de ce travail a en effet eu lieu durant la pandémie de COVID-19 ce qui a limité nos capacités de recrutement durant de nombreux mois. C'est notamment la raison pour laquelle la période d'inclusion pour l'étude DISCO a dû être prolongée jusqu'en juin 2022.

La moitié des patients du bras tDCS comprenait dans leur traitement habituel des benzodiazépines. Cela a pu sous-estimer les effets antidépresseurs de la tDCS. Par ailleurs, la quasi-totalité de nos patients bénéficiaient d'un traitement de fond de la dépression concomitant, principalement des antidépresseurs

mais aussi des thymorégulateurs ou des antipsychotiques ce qui, à l'inverse, a pu être responsable d'une potentialisation de l'effet thérapeutique de la tDCS[57,72] tout comme de la rTMS[110]. L'influence des traitements pendant une cure de tDCS est en cours d'investigation par l'étude STICODEP [95]

CONCLUSION

Nous avons mis en évidence, dans cette étude, une efficacité de la tDCS avec un taux de réponse à un mois de 50% chez des patients modérément déprimés, uni ou bipolaires, ayant résisté à une ou deux lignes de traitements. Les effets persistaient à 2 mois et la tolérance du traitement était excellente. Néanmoins, notre effectif ne nous a pas permis de comparer l'efficacité de la tDCS avec une autre technique de neurostimultion, la rTMS.

Aux vus de ces résultats, la tDCS s'avère être une piste prometteuse dans le traitement de la dépression unipolaire comme bipolaire. Elle pourrait être proposée en deuxième intention chez des patients non-résistants et présentant un EDC d'intensité modérée. L'intérêt pourrait être d'autant plus grand dans certaines populations comme les adolescents, les femmes enceintes et les personnes âgées du fait de son excellente tolérance, mais cela reste à explorer.

Forte de ces éléments ainsi que d'une grande facilité d'utilisation associée à un faible coût, la tDCS pourrait connaître dans les années à venir un essor considérable et se développer en ambulatoire, permettant ainsi de renforcer l'arsenal thérapeutique à disposition dans la dépression.

IV. ANNEXES :

A. ANNEXE I : Liste des différents essais étudiant l'efficacité de la tDCS

Auteurs de l'étude	Design	Nombre de patients	Positions de l'anode / cathode	Nombre de séance	Intensité (mA)	Durée des séances	Résultats
Fregni et al. (2006)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	10	F3/FP2	5	1	20	Amélioration significative vs placebo
Fregni et al. (2007)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	18	F3/FP2	5	1	20	Amélioration significative vs placebo
Boggio et al. (2007)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	26	F3/FP2	5	2	20	Amélioration significative vs placebo
Boggio et al. (2008)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	40	F3/FP2	10	2	20	Amélioration significative vs placebo + persistance de l'effet 30 jours

Rigonatti et al. (2008)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	42	F3/F4	10	2	20	Equivalence d'efficacité tDCS vs Fluoxetine
Ferruci et al. (2009)	Essai ouvert	14	F3/F4	10	2	20	Amélioration significative de l'humeur
Ferruci et al. (2009)	Essai ouvert	32	F3/F4	10	2	20	Amélioration significative / Efficacité plus importante pour les EDC d'intensité sévère
Loo et al. (2010)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	40	F3/FP2	10	1	20	Amélioration significative vs placebo
Brunoni et al. (2011)	Essai ouvert	31	F3/F4	10	2	20	Amélioration significatie de l'humeur
Martin et al. (2011)	Essai ouvert	11	F3/Bras droit ou F4	15	2	20	Meilleurs résultats avec le place extra-cephalique de la cathode
Blumberger et al. (2012)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	24	F3/F4	15	2	20	Pas de différence significative vs placebo
Palm et al. (2012)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle / Crossover	22	F3/FP2	20	1 ou 2	20	Pas de différence significative vs placebo
Loo et al. (2012)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle / Crossover	64	F3/FP2	15	2	20	Amélioration significative vs placebo

Dell'Osso et al. (2013)	Essai ouvert	23	F3/F4	10	2	20	Amélioration significative de l'humeur
Brunoni et al. (2013)	Essai randomisé et contrôlé	120	F3/F4	12	2	30	Supériorité de l'associations Sertraline et tDCS / Pas de différénce significative entre Sertraline et tDCS / Amélioration significative vs placebo
Brunoni et al. (2013)	Essai ouvert	63	F3/F4	10	2	20	Amélioration significative de l'humeur dans groupe unipolaire et bipolaire.
Martin et al. (2013)	Essai ouvert	26	F3 / Bras droit ou F4	22.7 (3 mois)			Les séances d'entretien préviennent la rechute
Segrave et al. (2014)	Essai randomisé et contrôlé	27	F3/F8	5	2	30	Amélioration significative dans le groupe tDCS + entraînement cognitif vs placebo pendant 3 semaines Pas de différence significative entre tDCS et entraînement cognitif.
Brunoni et al. (2014)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	37	F3/F4	10	2	30	Amélioration significative dans le groupe tDCS + entraînement cognitif vs placebo
Bennabi et al. (2015)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	24	F3/FP2	10	2	30	Pas de différence significative vs placebo

Brunoni et al. (2017)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	245	F3/F4	22	2	30	Amélioration significative de l'humeur vs placebo Non-significatif pour la non-infériorité à l'escitalopram
Salehinejad et al. (2017	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	24	F3/F4	10	2	20	Amélioration significative de l'humeur vs placebo
Loo et al. (2018)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	120	F3/F8	20	2.5	30	Pas de différence significative vs placebo
Mayur et al. (2018)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	16	F3/F4	10	2	30	Pas de différence significative vs placebo
Vigod et al. (2019)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	17 (Enceinte)	F3/F4	15	2	30	Taux de rémission significatif vs placebo
Nord et al (2019)	Essai randomisé et contrôlé / Double aveugle	39	F3 / Bras droit	10	1	20	Pas de différence significative vs placebo

B. ANNEXE II : Liste des métas-analyse étudiant l'efficacité de la tDCS

Auteurs	Nombre de patients	Résultats
Kalu et al. (2012)	180	Amélioration significative de l'humeur vs placebo. (réduction des scores d'echelles de dépression)
Berlim et al. (2013)	200	Pas de différence significative entre le groupe tDCS et placebo (réponse et rémission)
Shiowaza et al. (2014)	259	Amélioration significative de l'humeur vs placebo. (réduction des scores d'échelles de dépression) Taux de réponse et rémission plus élevés vs placebo
Brunoni et al. (2016)	289	Amélioration significative de l'humeur vs placebo
Dondé et al. (2017)	46 (Dépression bipolaire)	Amélioration significative de l'humeur vs placebo
Mutz et al. (2018)		Amélioration significative vs placebo. Absence de supériorité ou d'infériorité de la tDCS vs autres méthodes de neurostimulation.
Moffa et al. (2019)	572	Amélioration significative vs placebo
Razza et al. (2020)	1092	Amélioration significative vs placebo
Fregni et al. (2021)	930	Amélioration significative vs placebo Recommandation de grade A pour la stimulation anodale en regard du cortex prefrontal dorsolatéral gauche

C. ANNEXE III : Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS)

ECHELLE DE DEPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979
Traduction française : T. LEMPERIERE

INSTRUMENT

NOM: _____
PRENOM: _____
SEXE: ☐ AGE: ☐ DATE: _____
EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

1- Tristesse apparente
Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

☐0 Pas de tristesse.
☐1
☐2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
☐3
☐4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
☐5
☐6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

☐0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

☐1

☐2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

☐3

☐4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures

☐5

☐6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

☐0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

☐1

☐2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

☐3

☐4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

☐5

☐6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

☐0 Dort comme d'habitude.

☐1

☐2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.

☐3

☐4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

☐5

☐6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.
Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

_0 Appétit normal ou augmenté.

_1

_2 Appétit légèrement réduit.

_3

_4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

_5

_6 Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.
Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

_0 Pas de difficultés de concentration.

_1

_2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

_3

_4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

_5

_6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

_0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.

_1

_2 Difficultés à commencer des activités.

_3

_4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

_5

_6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir.La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux

circonstances ou aux gens est réduite.

_0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

_1

_2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.

_3

_4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

_5

_6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de pêché, de remords ou de ruine.

_0 Pas de pensée pessimiste.

_1

_2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.

_3

_4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

_5

_6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

---

10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

_0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

_1

_2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

_3

_4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.

_5

_6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

D. ANNEXE IV : Beck Depression Inventory (BDI)

Nom:_____ Date:_____

BDI-II

Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui.
Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe #16 et #18.

---

1 **Tristesse**
- 0 Je ne me sens pas triste.
- 1 Je me sens très souvent triste.
- 2 Je suis tout le temps triste.
- 3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.

2 **Pessimisme**
- 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
- 1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
- 2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
- 3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

3 **Échecs dans le passé**
- 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
- 1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
- 2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
- 3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

4 **Perte de plaisir**
- 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.
- 1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.
- 2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
- 3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

5 **Sentiments de culpabilité**
- 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
- 1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
- 2 Je me sens coupable la plupart du temps.
- 3 Je me sens tout le temps coupable.

Nom:_____ Date:_____

6 **Sentiment d'être puni(e)**

0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
1 Je sens que je pourrais être puni(e).
2 Je m'attends à être puni(e).
3 J'ai le sentiment d'être puni(e).

7 **Sentiments négatifs envers soi-même**

0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
1 J'ai perdu confiance en moi.
2 Je suis déçu(e) par moi-même.
3 Je ne m'aime pas du tout.

8 **Attitude critique envers soi**

0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
2 Je me reproche tous mes défauts.
3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

9 **Pensées ou désirs de suicide**

0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferai pas.
2 J'aimerais me suicider.
3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

10 **Pleurs**

0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
1 Je pleure plus qu'avant.
2 Je pleure pour la moindre petite chose.
3 Je voudrais pleurer mais je ne suis pas capable.

11 **Agitation**

0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

12 **Perte d'intérêt**

0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
3 J'ai du mal à m'intéresser à quoique ce soit.

Nom:_____ Date:_____

13 **Indécision**

0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

14 **Dévalorisation**

0 Je pense être quelqu'un de valable.
1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
2 Je me sens moins valable que les autres.
3 Je sens que je ne vaux absolument rien.

15 **Perte d'énergie**

0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

16 **Modifications dans les habitudes de sommeil**

0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
1a Je dors un peu plus que d'habitude.
1a Je dors un peu moins que d'habitude.
2b Je dors beaucoup plus que d'habitude.
2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.
3c Je dors presque toute la journée.
3c Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

17 **Irritabilité**

0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
1 Je suis plus irritable que d'habitude.
2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
3 Je suis constamment irritable.

18 **Modifications de l'appétit**

0 Mon appétit n'a pas changé.
1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
3b J'ai constamment envie de manger.

Nom:_____ Date:_____

19 **Difficulté à se concentrer**

0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

20 **Fatigue**

0 Je ne suis pas plus fatiqué(e) que d'habitude.
1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

21 **Perte d'intérêt pour le sexe**

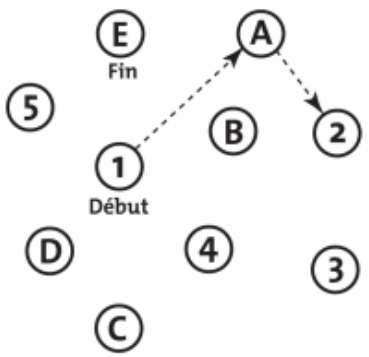
0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

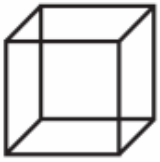
E. ANNEXE V : Montreal Cognitive Assessment (MoCa)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité : **Date de naissance :**
Sexe : **DATE :**

VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF — POINTS

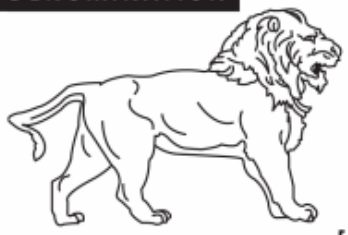


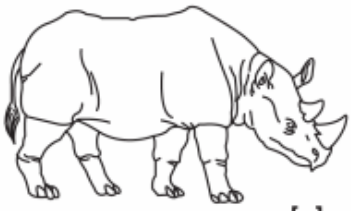


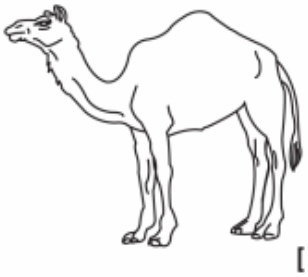
Copier le cube [ ] [ ]

Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)
[ ] Contour [ ] Chiffres [ ] Aiguilles — __/5

DÉNOMINATION


[ ]


[ ]


[ ] — __/3

MÉMOIRE
Lire la liste de mots, le patient doit répéter.
Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi.
Faire un rappel 5 min après.

	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE
1er essai					
2ème essai					

Pas de point

ATTENTION
Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4
Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 7 4 2 — __/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B — __/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ou 5 soustractions correctes : **3 pts**, 2 ou 3 correctes : **2 pts**, 1 correcte : **1 pt**, 0 correcte : **0 pt** — __/3

LANGAGE
Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ] — __/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [ ] ____ (N≥11 mots) — __/1

ABSTRACTION
Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train – bicyclette [ ] montre - règle — __/2

RAPPEL

		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	
	Doit se souvenir des mots SANS INDICES	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel	Indice de catégorie						
	Indice choix multiples						

__/5

ORIENTATION
[ ] Date [ ] Mois [ ] Année [ ] Jour [ ] Endroit [ ] Ville — __/6

© Z.Nasreddine MD **www.mocatest.org**

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL __/30
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

Administré par : _____

F. ANNEXE VI : Eurqol-5D (EQ-5D)

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ❑
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied ❑
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied ❑
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied ❑
- Je suis incapable de me déplacer à pied ❑

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ❑

ACTIVITÉS COURANTES *(exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)*

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ❑
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes ❑
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes ❑
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes ❑
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ❑

DOULEURS / INCONFORT

- Je n'ai ni douleur ni inconfort ❑
- J'ai des douleurs ou un inconfort léger(ères) ❑
- J'ai des douleurs ou un inconfort modéré(es) ❑
- J'ai des douleurs ou un inconfort sévère(s) ❑
- J'ai des douleurs ou un inconfort extrême(s) ❑

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

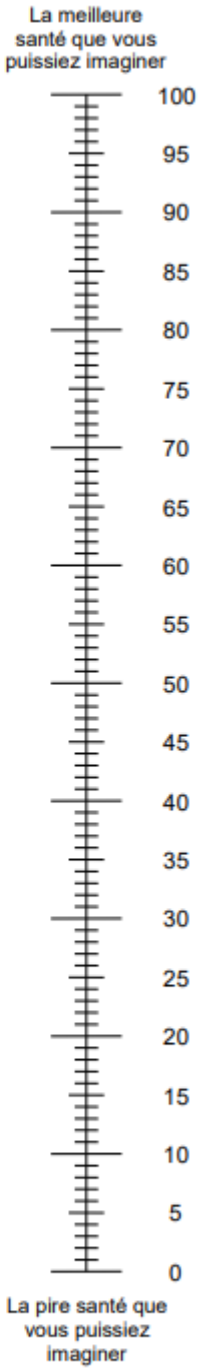
- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e) ❑
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ❑
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑

2

Canada (French) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire un X sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI = ☐



Canada (French) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

V. Bibliographie

1. World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610 (2017).
2. Vos, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* **388**, 1545–1602 (2016).
3. Beck, F. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France. 5.
4. *La dépression en France: enquête Anadep 2005*. (INPES, 2009).
5. Fekadu, A., Wooderson, S. C. & Cleare, A. J. The Maudsley Staging Method for Treatment-Resistant Depression: Prediction of Longer-Term Outcome and Persistence of Symptoms. *J Clin Psychiatry* **70**, 0–0 (2009).
6. Alonso, J. *et al.* Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **109**, 21–27 (2004).
7. Johnston, K. M., Powell, L. C., Anderson, I. M., Szabo, S. & Cline, S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of Affective Disorders* **242**, 195–210 (2019).
8. Milev, R. V. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry* **61**, 561–575 (2016).
9. Costain, R., Redfearn, J. W. T. & Lippold, O. C. J. A Controlled Trial of the Therapeutic Effects of Polarization of the Brain in Depressive Illness. *The British Journal of Psychiatry* **110**, 786–799 (1964).
10. Redfearn, J. W. T., Lippold, O. C. J. & Costain, R. A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. *The British Journal of Psychiatry* **110**, 773–785 (1964).

11. Mutz, J. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* **364**, l1079 (2019).

12. Cambiaghi, M. & Sconocchia, S. Scribonius Largus (probably before 1CE–after 48CE). *J Neurol* **265**, 2466–2468 (2018).

13. Bishop, G. H. & O'Leary, J. L. The effects of polarizing currents on cell potentials and their significance in the interpretation of central nervous system activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **2**, 401–416 (1950).

14. Lippold, O. C. J. & Redfearn, J. W. T. Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents Through the Human Brain. *The British Journal of Psychiatry* **110**, 768–772 (1964).

15. Baker, A. P. Brain stem polarization in the treatment of depression. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* **44**, 473–475 (1970).

16. Ramsay, J. C. & Schlagenhauf, G. Treatment of depression with low voltage direct current. *Southern Medical Journal* **59**, 932–934 (1966).

17. Fregni, F. *et al.* Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders* **8**, 203–204 (2006).

18. Arfai, E., Theano, G., Montagu, J. D. & Robin, A. A. A Controlled Study of Polarization in Depression. *The British Journal of Psychiatry* **116**, 433–434 (1970).

19. Kline, N. S. Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* **19**, 72–78; discussion 78-79 (1958).

20. Kuhn, R. [Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative (G 22355)]. *Schweiz Med Wochenschr* **87**, 1135–1140 (1957).

21. Wong, D. T., Horng, J. S., Bymaster, F. P., Hauser, K. L. & Molloy, B. B. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-Trifluoromethylphenoxy)-n-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sciences* **15**, 471–479 (1974).

22. Nitsche, M. A. & Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* **527**, 633–639 (2000).

23. Gorman, A. L. Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation. *Journal of Neurophysiology* **29**, 547–564 (1966).

24. Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N. & Manfredi, M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *NeuroReport* **9**, 2257–2260 (1998).

25. Nitsche, M. A. & Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* **57**, 1899–1901 (2001).

26. Nitsche, M. *et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical neurophysiology* **56**, 255–76 (2003).

27. Bindman, L. J., Lippold, O. C. J. & Redfearn, J. W. T. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* **172**, 369–382 (1964).

28. Ranieri, F. *et al.* Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *Journal of Neurophysiology* **107**, 1868–1880 (2012).

29. Gartside, I. B. Mechanisms of Sustained Increases of Firing Rate of Neurones in the Rat Cerebral Cortex after Polarization: Role of Protein Synthesis. *Nature* **220**, 383–384 (1968).

30. Nitsche, M. A. *et al.* Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D -Cycloserine. *Neuropsychopharmacol* **29**, 1573–1578 (2004).

31. Stagg, C. J. & Nitsche, M. A. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *Neuroscientist* **17**, 37–53 (2011).

32. Zhao, X. *et al.* Anodal and cathodal tDCS modulate neural activity and selectively affect GABA and glutamate syntheses in the visual cortex of cats. *The Journal of Physiology* **598**, 3727–3745 (2020).

33. Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M. & Dagher, A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* **126**, 2609–2615 (2003).

34. Nitsche, M. A. *et al.* Serotonin Affects Transcranial Direct Current–Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry* **66**, 503–508 (2009).

35. Kuo, H.-I. *et al.* Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* **41**, 1223–1230 (2016).

36. Yamada, Y. & Sumiyoshi, T. Neurobiological Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation for Psychiatric Disorders; Neurophysiological, Chemical, and Anatomical Considerations. *Front. Hum. Neurosci.* **15**, (2021).

37. Bramham, C. R. & Messaoudi, E. BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology* **76**, 99–125 (2005).

38. Lu, Y., Christian, K. & Lu, B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory* **89**, 312–323 (2008).

39. Jiang, T. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on hemichannel pannexin-1 and neural plasticity in rat model of cerebral infarction. *Neuroscience* **226**, 421–426 (2012).

40. Ruohonen, J. & Karhu, J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical Neurophysiology* **123**, 2006–2009 (2012).

41. Monai, H. *et al.* Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nat Commun* **7**, 11100 (2016).

42. Merzagora, A. C. *et al.* Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage* **49**, 2304–2310 (2010).

43. Korai, S. A., Ranieri, F., Di Lazzaro, V., Papa, M. & Cirillo, G. Neurobiological After-Effects of Low Intensity Transcranial Electric Stimulation of the Human Nervous System: From Basic Mechanisms to Metaplasticity. *Front Neurol* **12**, 587771 (2021).

44. Hamilton, J. P., Siemer, M. & Gotlib, I. H. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* **13**, 993–1000 (2008).

45. Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G. M. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *AJP* **161**, 598–607 (2004).

46. Koenigs, M. & Grafman, J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research* **201**, 239–243 (2009).

47. Anand, A. *et al.* Activity and Connectivity of Brain Mood Regulating Circuit in Depression: A Functional Magnetic Resonance Study. *Biological Psychiatry* **57**, 1079–1088 (2005).

48. Keeser, D. *et al.* Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *J Neurosci* **31**, 15284–15293 (2011).

49. Debener, S. *et al.* Is Resting Anterior EEG Alpha Asymmetry a Trait Marker for Depression? *NPS* **41**, 31–37 (2000).

50. Reid, S. A., Duke, L. M. & Allen, J. J. B. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: Inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* **35**, 389–404 (1998).

51. Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Fregni, F., Boggio, P. S. & Priori, A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **39**, 9–16 (2012).

52. Frodl, T. *et al.* Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* **33**, 423–430 (2008).

53. Joshi, S. H. *et al.* Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biol Psychiatry* **79**, 282–292 (2016).

54. Tamura, K. *et al.* MRI-based visualization of rTMS-induced cortical plasticity in the primary motor cortex. *PLoS One* **14**, e0224175 (2019).

55. Ma, X. *et al.* Activation of ephrinb1/EPHB2/MAP-2/NMDAR Mediates Hippocampal Neurogenesis Promoted by Transcranial Direct Current Stimulation in Cerebral-Ischemic Mice. *Neuromolecular Med* (2021) doi:10.1007/s12017-021-08654-2.

56. Fonteneau, C. *et al.* Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cerebral Cortex* **28**, 2636–2646 (2018).

57. Brunoni, A. R. *et al.* The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. *JAMA Psychiatry* **70**, 383 (2013).

58. Boggio, P. S. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* **249**, 31–38 (2006).

59. Iyer, M. B. *et al.* Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* **64**, 872–875 (2005).

60. Priori, A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology* **114**, 589–595 (2003).

61. Nitsche, M. A. *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* **1**, 206–223 (2008).

62. Brunoni, A. R. *et al.* Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimul* **5**, 175–195 (2012).

63. Smart, O. L., Tiruvadi, V. R. & Mayberg, H. S. Multimodal Approaches to Define Network Oscillations in Depression. *Biol Psychiatry* **77**, 1061–1070 (2015).

64. Herrmann, C., Rach, S., Neuling, T. & Strüber, D. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience* **7**, 279 (2013).

65. Krause, B. & Cohen Kadosh, R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience* **8**, 25 (2014).

66. Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W. & Nitsche, M. A. Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology* **103**, 1735–1740 (2010).

67. Boggio, P. S. *et al.* Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience* **25**, 123–129 (2007).

68. Lefaucheur, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology* **128**, 56–92 (2017).

69. Nitsche, M. A. *et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* **553**, 293–301 (2003).

70. Kim, J. J. *et al.* Shared structural mechanisms of general anesthetics and benzodiazepines. *Nature* **585**, 303–308 (2020).

71. Brunoni, A. R. *et al.* Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* **28**, 356–361 (2013).

72. Hunter, A. M. *et al.* Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of Major Depressive Disorder. *Brain Behav* **9**, e01275 (2019).

73. Hamilton, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **23**, 56–62 (1960).

74. BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* **4**, 561–571 (1961).

75. Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, C. K. & Ebmeier, K. P. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine* **42**, 1791–1800 (2012).

76. Berlim, M. T., Van den Eynde, F. & Daskalakis, Z. J. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* **47**, 1–7 (2013).

77. Meron, D., Hedger, N., Garner, M. & Baldwin, D. S. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **57**, 46–62 (2015).

78. Shiozawa, P. *et al.* Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* **17**, 1443–1452 (2014).

79. Brunoni, A. R. *et al.* Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry* **208**, 522–531 (2016).

80. Brunoni, A. R. *et al.* Differential improvement in depressive symptoms for tDCS alone and combined with pharmacotherapy: an exploratory analysis from The Sertraline Vs. Electrical Current Therapy For Treating Depression Clinical Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **17**, 53–61 (2014).

81. Brunoni, A. R. *et al.* Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612999* https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612999 (2017) doi:10.1056/NEJMoa1612999.

82. Fregni, F. *et al.* Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* **24**, 256–313 (2021).

83. Dell'Osso, B. *et al.* Augmentative transcranial direct current stimulation (tDCS) in poor responder depressed patients: A follow-up study. *CNS spectrums* **19**, 1–8 (2013).

84. Valiengo, L. *et al.* The Sertraline Versus Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study (select-Tdcs): Results of the Crossover and Follow-up Phases. *Depression and Anxiety* **30**, 646–653 (2013).

85. Ferrari, A. J. *et al.* The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders* **18**, 440–450 (2016).

86. Brunoni, A. R. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **35**, 96–101 (2011).

87. Sampaio-Junior, B. *et al.* Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* **75**, 158 (2018).

88. Loo, C. K. *et al.* Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* **200**, 52–59 (2012).

89. Arul-Anandam, A. P., Loo, C. & Mitchell, P. Induction of Hypomanic Episode With Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT* **26**, 68–69 (2010).

90. Brunoni, A. R. *et al.* Manic Psychosis After Sertraline and Transcranial Direct-Current Stimulation. *JNP* **23**, E4–E5 (2011).

91. Palm, U. *et al.* Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* **5**, 242–251 (2012).

92. Bennabi, D. *et al.* Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neurophysiology* **126**, 1185–1189 (2015).

93. Blumberger, D. M., Tran, L. C., Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E. & Daskalakis, Z. J. A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Study of Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. *Front Psychiatry* **3**, (2012).

94. Hansbauer, M. *et al.* rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: A systematic review. *Schizophrenia Research* **222**, 73–78 (2020).

95. Centre Hospitalier Universitaire de Besancon. *tDCS as an add-on Treatment for Resistant Major Depression in Uni- or Bipolar Patients: a Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study*. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644747 (2016).

96. Lefaucheur, J. P. *et al.* Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Psychiatric Research* **42**, 389–398 (2008).

97. Bajbouj, M. *et al.* Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *Journal of Psychiatric Research* **40**, 322–327 (2006).

98. Hernández-Ribas, R. *et al.* Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* **6**, 54–61 (2013).

99. Paus, T., Castro-Alamancos, M. A. & Petrides, M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience* **14**, 1405–1411 (2001).

100. Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J. & Dagher, A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *J Neurosci* **21**, RC157 (2001).

101. Chen, Y. *et al.* Quetiapine and repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorate depression-like behaviors and up-regulate the proliferation of hippocampal-derived neural stem cells in a rat model of depression: The involvement of the BDNF/ERK signal pathway. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **136**, 39–46 (2015).

102. Berlim, M. T., Eynde, F. van den, Tovar-Perdomo, S. & Daskalakis, Z. J. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine* **44**, 225–239 (2014).

103. Berlim, M. T., Van den Eynde, F. & Jeff Daskalakis, Z. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacol* **38**, 543–551 (2013).

104. Berlim, M. T., Eynde, F. V. den & Daskalakis, Z. J. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates and Enhances the Clinical Response to Antidepressants in Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, and Sham-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* **74**, 0–0 (2013).

105. Berlim, M. T., Eynde, F. V. den & Daskalakis, Z. J. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological Medicine* **43**, 2245–2254 (2013).

106. Chen, J. *et al.* Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Research* **219**, 51–57 (2014).

107. Chen, J. *et al.* Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Research* **210**, 1260–1264 (2013).

108. Gaynes, B. N. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* **75**, 477–489; quiz 489 (2014).

109. Kedzior, K. K. & Reitz, S. K. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression- reanalysis of data from meta-analyses up to 2010. *BMC Psychol* **2**, 39 (2014).

110. Liu, B., Zhang, Y., Zhang, L. & Li, L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* **14**, 342 (2014).

111. Zhang, Y. Q. *et al.* Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Med Biol Res* **48**, 198–206 (2015).

112. Leggett, L. E. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Adult and Youth Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* **17**, (2015).

113. Kedzior, K. K., Reitz, S. K., Azorina, V. & Loo, C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) In the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* **32**, 193–203 (2015).

114. Chen, J.-J., Zhao, L.-B., Liu, Y.-Y., Fan, S.-H. & Xie, P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res* **320**, 30–36 (2017).

115. Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser* **16**, 1–66 (2016).

116. Brunoni, A. R. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **74**, 143–152 (2017).

117. Sehatzadeh, S. *et al.* Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci* **44**, 151–163 (2019).

118. Singh, A. & Kar, S. K. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* **15**, 210–221 (2017).

119. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie - La SFAR. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* https://sfar.org/indications-et-modalites-de-lelectroconvulsivotherapie/ (2015).

120. Loo, C. *et al.* Transcranial direct current stimulation priming of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation: a pilot study. *J ECT* **25**, 256–260 (2009).

121. Knotkova, H. *et al.* Safety of the transcranial direct current stimulation (tDCS): evaluation of 815 tDCS sessions in 100 chronic-pain patients. *The Journal of Pain* **12**, P54 (2011).

122. Fregni, F. *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* **166**, 23–30 (2005).

123. Ferrucci, R. *et al.* Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cogn Emot* **26**, 786–799 (2012).

124. Wolkenstein, L. & Plewnia, C. Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biological Psychiatry* **73**, 646–651 (2013).

125. Andrade, A. C. *et al.* Feasibility of Transcranial Direct Current Stimulation Use in Children Aged 5 to 12 Years. *J Child Neurol* **29**, 1360–1365 (2014).

126. Bikson, M., Rahman, A., Datta, A., Fregni, F. & Merabet, L. High-resolution Modeling Assisted Design of Customized and Individualized Transcranial Direct Current Stimulation Protocols. *Neuromodulation* **15**, 306–315 (2012).

127. Mattai, A. *et al.* Tolerability of transcranial Direct Current Stimulation in Childhood-Onset Schizophrenia. *Brain Stimul* **4**, 275–280 (2011).

128. Varga, E. T. *et al.* Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: A controlled study. *Epilepsy Research* **97**, 142–145 (2011).

129. Auvichayapat, N. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Refractory Childhood Focal Epilepsy. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* **6**, 696–700 (2013).

130. Grecco, L. A. C. *et al.* Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation on balance and spatiotemporal gait variables in children with cerebral palsy: A randomized sham-controlled study. *Braz. J. Phys. Ther.* **18**, 419–427 (2014).

131. Gillick, B. T. *et al.* Safety and Feasibility of Transcranial Direct Current Stimulation in Pediatric Hemiparesis: Randomized Controlled Preliminary Study. *Physical Therapy* **95**, 337–349 (2015).

132. Bennett, H. A., Einarson, A., Taddio, A., Koren, G. & Einarson, T. R. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* **103**, 698–709 (2004).

133. Vigod, S. N. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression in pregnancy: A pilot randomized controlled trial. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* **12**, 1475–1483 (2019).

134. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. *Journal of the American Geriatrics Society* **60**, E1–E25 (2012).

135. Harty, S. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation over Right Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Error Awareness in Older Age. *J Neurosci* **34**, 3646–3652 (2014).

136. Sandrini, M. *et al.* Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Front Aging Neurosci* **6**, 289 (2014).

137. Knotkova, H. *et al.* Using Transcranial Direct Current Stimulation to Treat Depression in HIV-Infected Persons: The Outcomes of a Feasibility Study. *Front Psychiatry* **3**, 59 (2012).

138. Montgomery, S. A. & Åsberg, M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *The British Journal of Psychiatry* **134**, 382–389 (1979).

139. Depression | Aaron T. Beck, M.D., Brad A. Alford, Ph.D. https://www.upenn.edu/pennpress/book/14502.html.

140. Nasreddine, Z. S. *et al*. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* **53**, 695–699 (2005).

141. Balestroni, G. & Bertolotti, G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Archives for Chest Disease* **78**, (2012).

142. Bennabi, D. & Haffen, E. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder? *Brain Sci* **8**, E81 (2018).

143. Charvet, L. E., Shaw, M. T., Bikson, M., Woods, A. J. & Knotkova, H. Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: A guide for clinical research and practice. *Brain Stimul* **13**, 686–693 (2020).

144. Palm, U. *et al*. Home Use, Remotely Supervised, and Remotely Controlled Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review of the Available Evidence. *Neuromodulation* **21**, 323–333 (2018).