



HAL
open science

Efficacité de la stimulation transcrânienne directe à courant continu chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif résistant

Anabelle Plaquet

► **To cite this version:**

Anabelle Plaquet. Efficacité de la stimulation transcrânienne directe à courant continu chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif résistant. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03417425

HAL Id: dumas-03417425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03417425>

Submitted on 5 Nov 2021

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

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



***EFFICACITÉ DE LA STIMULATION TRANSCRÂNIENNE DIRECTE À
COURANT CONTINU CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'UN TROUBLE
OBSESSIONNEL COMPULSIF RÉSISTANT***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mardi 3 novembre 2020 à Nice

Par PLAQUET ANABELLE

Née le 19/05/1988 à Lens

En vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

Jury :

- Président du Jury : Monsieur le Professeur en psychiatrie BENOIT Michel
- Assesseur : Monsieur le Professeur en psychiatrie ROBERT Philippe
- Assesseur : Monsieur le Professeur en gériatrie GUERIN Olivier
- Directeur de thèse : Monsieur le Docteur en psychiatrie GIORDANA Bruno
- Co-directeur de thèse : Monsieur le Docteur en psychiatrie ATTAL Jérôme

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs de la faculté au 1^{er} septembre 2020

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent

M DELLAMONICA Jean

Mme BREUIL Véronique

M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. GRELLIER Patrick

M. BALAS Daniel

M. GRIMAUD Dominique

M. BATT Michel

M. HARTER Michel

M. BLAIVE Bruno

M. INGLESAKIS Jean-André

M. BOQUET Patrice

M. JOURDAN Jacques

M. BOURGEON André

M. LALANNE Claude-Michel

M. BOUTTÉ Patrick

M. LAMBERT Jean-Claude

M. BRUNETON Jean-Noël

M. LAZDUNSKI Michel

Mme BUSSIÈRE Françoise

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. LE FICHOUX Yves

M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves M. ZIEGLER Gérard

Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

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

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal (50.02)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick Reproduction (54.05)	Biologie du Développement et de la
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole (48.01)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et
Prévention (46.01)	
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale
(46.04)	
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José (43.01)	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M. BRONSARD Nicolas Traumatologie (42.01)	Anatomie Chirurgie Orthopédique et
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny (42.03)	Anatomie et Cytologie pathologiques
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier (43.01)	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra (42.03)	Anatomie et Cytologie pathologiques
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie (46.01)	Économie de la Santé et Prévention
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

M. DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M. ILIE Marius (42.03)	Anatomie et Cytologie pathologiques

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M. PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

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

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur BENOIT Michel,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre constante disponibilité ainsi que pour votre bienveillance.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ROBERT Philippe,

Vous me faites l'honneur de prendre part à l'évaluation de ce travail,

Soyez assuré de ma haute considération.

A Monsieur le Professeur GUERIN Olivier,

Je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de ce jury de thèse,

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur GIORDANA Bruno,

Je te remercie de faire partie de ce jury et de m'avoir guidé tout au long de ce projet. Ta

finesse clinique et l'ensemble de tes connaissances ont été une aide précieuse dans

l'aboutissement de ce travail.

Sois assuré de ma sincère gratitude et de toute ma sympathie.

A Monsieur le Docteur ATTAL Jérôme,

Vous me faites le plaisir de participer à ce jury,

Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre disponibilité et votre aide dans la réalisation de ce projet que vous portez.

Il m'est important de vous témoigner ma sincère gratitude.

REMERCIEMENTS PERSONELS

À ma famille,

Papa et maman, merci pour votre soutien et votre présence tout au long de ce parcours.

À mon frère, à notre enfance et nos années d'études passées ensemble. Merci pour tes conseils et ta bienveillance dans cette spécialité qui nous unit.

À ma sœur, Alice, qui a toujours su trouver les mots pour me changer les idées, et m'a toujours encouragé, merci pour tout ! À notre fidèle et dévoué compagnon, Goliath !!

À Hélène et Élise, merci pour votre écoute et votre joie de vivre.

À mes grands-parents paternels, Maurice et Marcelle, partis trop tôt durant mes études, avec qui j'aurais aimé partager ce moment final de mon parcours.

À mes grands-parents maternels, vous avez toute ma reconnaissance.

À Pierre, merci de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Nous avons encore tellement à partager.

À ma meilleure amie, Ivona merci pour ton amitié sincère et indéfectible.

À mes collègues et amis, merci pour tous ces bons moments partagés durant notre internat.

À tous mes praticiens, qui ont su me transmettre leur passion de la psychiatrie, et tous les autres médecins croisés durant mon parcours qui ont su me guider et me faire devenir celle que je suis aujourd'hui.

Table des matières

INTRODUCTION.....	17
PARTIE A : état des lieux des connaissances	19
I. Le Trouble obsessionnel compulsif.....	19
1. Définition et épidémiologie.....	19
a) Définition.....	19
b) Épidémiologie.....	19
2. Clinique.....	21
3. Thérapeutique	23
a) Traitements médicamenteux.....	23
b) Psychothérapie cognitive et comportementale.....	24
c) Les TOCs résistants.....	25
4. Physiopathologie des troubles obsessionnels compulsifs	26
a) Boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales.....	26
b) Modèle physiopathologique du TOC.....	28
c) L'Aire motrice pré-supplémentaire.....	29
II. La stimulation transcrânienne par courant électrique continu (tDCS).....	37
1. Principe.....	37
2. Les avantages de la tDCS.....	37
3. Mécanisme d'action au niveau cérébral	38
4. Paramètres de neurostimulation.....	38
5. Effets indésirables.....	39
6. tDCS dans les différentes pathologies psychiatriques.....	39
a) Syndrome dépressif majeur.....	40
b) Schizophrénie.....	40
c) Les addictions.....	40
7. tDCS et TOC.....	41
Études ciblant la pré-SMA.....	43
PARTIE B : ETUDE EFFI-STOC.....	47
I. Objectifs	47

1.	Objectif principal	47
2.	Objectifs secondaires	47
II .	Critère d'évaluation	48
1.	Critère de jugement principal	48
2.	Critères de jugement secondaires.....	48
II.	Population étudiée.....	50
1.	Critères d'inclusion.....	50
2.	Critères de non inclusion.....	50
3.	Critères d'exclusion	51
III.	Méthode et déroulement de l'étude	51
1.	Type d'essai	51
2.	Modalité d'administration	51
3.	Schéma de l'étude.....	53
IV.	Instruments d'évaluation de l'étude	53
1.	Échelle Y-BOCS	53
2.	Échelle OCI-R	54
3.	Échelle BABS.....	54
4.	Échelle MADRS	54
5.	Échelle HAD	55
6.	Échelle CGI.....	55
7.	Évaluation des effets indésirables.....	55
8.	Bilan neuropsychologique	56
9.	Échelle WHOQOL-BREF	57
10.	Échelle EGF	57
V.	Analyse statistique.....	58
1.	Description de l'échantillon à l'inclusion.....	58
2.	Analyse du critère de jugement principal	59
3.	Analyse des critères de jugement secondaire.....	59
VI.	Résultats	60
1.	Analyse des effets secondaires	60
2.	Analyse descriptive.....	60
3.	Analyse de l'objectif principal de l'étude	61
VII.	Discussion	62
VIII.	Conclusion	62

IX. Bibliographie.....	64
X. Liste des annexes	73

INTRODUCTION

Le trouble obsessionnel compulsif est une maladie psychiatrique sévère et fréquente présentant un retentissement sévère sur la qualité de vie des patients. Actuellement, environ un tiers des patients sont résistants à la plupart des stratégies thérapeutiques reposant sur des psychothérapies cognitivo-comportementales associées à l'utilisation des antidépresseurs sérotoninergiques. Cette pathologie d'évolution chronique implique un impact économique conséquent en matière de santé publique.

Dernièrement, des études en neuro-imagerie ont mis en évidence des dysfonctions affectant des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux à l'origine des troubles obsessionnels compulsifs. Plus récemment, d'autres régions cérébrales ont été identifiées comme le cortex limbique et pariétal. Ces anomalies se caractérisent par un hyperfonctionnement de la voie directe et un déficit d'inhibition par la voie indirecte causant une hyperactivité du cortex orbito-frontal, du cortex cingulaire antérieur et du putamen. Des altérations de l'inhibition sont observées dans la phénoménologie des TOC avec des patients semblant incapables d'arrêter leurs obsessions et compulsions.

Le cortex frontal médial (CFM), incluant l'aire cingulaire dorsale antérieure et l'aire motrice pré-supplémentaire, est essentiel pour l'adaptation et le contrôle de l'inhibition des comportements. Une activité anormalement haute du CFM a été constatée dans les études de neuro-imagerie fonctionnelle des TOC. Ainsi plusieurs études de neuro-imagerie ont mis en évidence chez les sujets TOC une hyperactivité de l'aire motrice pré-supplémentaire.

Par conséquent, dans cette étude, l'aire motrice pré-supplémentaire impliquée notamment dans le contrôle inhibiteur moteur, cognitif et la résolution de conflit a été ciblée dans le but de réduire la symptomatologie des troubles obsessionnels compulsifs chez les patients résistants aux thérapeutiques habituelles.

Pour moduler l'activité corticale de l'aire motrice pré-supplémentaire la stimulation transcrânienne à courant direct continu (tDCS) a été utilisée. La tDCS est une technique de neuromodulation non invasive et indolore consistant à faire passer un courant continu entre 2 électrodes placées en fonction des zones corticales ciblées.

Cette technique présente de nombreux intérêts du fait de la rareté des effets indésirables, sa facilité d'utilisation et son faible coût sur le plan économique. Des études antérieures rapportent différentes cibles cérébrales stimulées en vue de réduire la symptomatologie

obsessionnelle : le cortex préfrontal dorso-latéral, l'aire motrice supplémentaire, le cortex orbito frontal, le cortex préfrontal médial, et le cortex cingulaire antérieur.

L'étude consistait à appliquer pour chaque patient un total de 20 séances de tDCS réparties en 2 séances quotidiennes de 20 minutes espacées de 3 heures à 2 mA réalisées sur 10 jours.

Concernant le montage des électrodes, la cathode était en regard de l'aire motrice pré-supplémentaire et l'anode en position extra-céphalique (deltoïde droit), ceci permettant de moduler le plus grand nombre de régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie du TOC.

PARTIE A : état des lieux des connaissances

I. Le trouble obsessionnel compulsif

1. Définition et épidémiologie

a) Définition

Le trouble obsessionnel compulsif, selon le DSM 5, se caractérise par la présence d'obsessions et/ou de compulsions. Les obsessions se définissent par des pensées, images ou impulsions faisant irruption dans la conscience du sujet. Elles ont pour caractéristique d'être intrusives, récurrentes, persistantes et provoquant de l'anxiété (caractère égodystonique). Les compulsions se caractérisent par des comportements ou des actes mentaux répétitifs que le sujet se sent obligé d'accomplir en réponse à une obsession pour neutraliser ou diminuer le sentiment d'anxiété. Ces symptômes sont à l'origine d'une perte de temps supérieure à 1 heure par jour et interfèrent de façon significative sur la qualité de vie du patient. Cette classification le sépare depuis peu des autres troubles anxieux, en raison des spécificités des type d'obsessions et de compulsions, l'anxiété n'étant pas nécessairement une composante du trouble car les comportements d'évitement peuvent minimiser l'anxiété et l'empêcher de devenir un symptôme majeur de la maladie (Hirschtritt et al. 2017). De plus il en est distingué par les différences significatives dans sa prise en charge. Concernant les formes cliniques de TOC, les obsessions les plus communes sont des pensées répétées de contamination, de doute, un besoin de mettre les choses dans un ordre particulier, d'impulsions agressives et des représentations sexuelles. Les compulsions les plus habituelles sont le lavage, le nettoyage, le fait de compter de vérifier, d'exiger ou de demander des réassurances à ses proches, de répéter des actions et de ranger selon un certain ordre. La conscience du trouble ou l'insight a une place centrale dans le TOC et plusieurs études ont suggéré que le niveau d'insight est variable au cours de la maladie (Insel et al. 1986; Solyom et al., 1985). Pour aider à son évaluation on utilise l'échelle BABS.

b) Épidémiologie

Le trouble obsessionnel compulsif est une maladie psychiatrique sévère et relativement fréquente mais toujours sous diagnostiquée de nos jours. Elle a une prévalence sur la vie entière estimée entre 2 et 3 % dans la population générale (Ruscio et al, 2010), ce qui en fait

le quatrième trouble mental le plus fréquent. Plus récemment, il a été évoqué l'existence d'un gradient de prévalence avec une prévalence plus importante dans les régions de latitude élevée (Coles et al. 2018), possiblement en raison de l'impact sur les rythmes circadiens. Un délai de 11 ans entre le premier traitement adapté et le début du trouble a été retrouvé dans une étude rétrospective (Pinto et al. 2006) et moins d'un tiers des patients reçoivent un traitement spécifique et adapté aux TOC (Ruscio et al. 2010b). L'âge de début d'apparition des premiers symptômes semble indiquer une répartition de type bimodale représentée par un pic à début précoce avec un âge moyen de 11 ans (début possible dès 5 ans) et un pic à début tardif avec un âge moyen de 23 ans (Pinto et al. 2006).

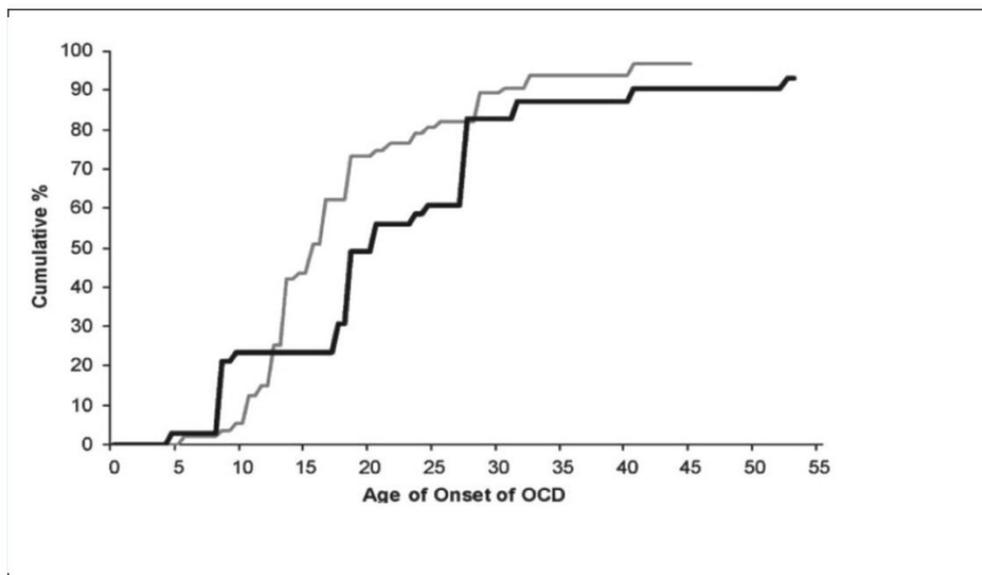


Figure 1 : Age de début des toc selon Ruscio et collaborateurs (Ruscio et al. 2010a) (hommes en noir, femmes en gris)

Concernant les différences en fonction du genre, il semblerait que l'âge de début soit plus précoce chez les garçons que chez les filles : entre l'âge de 6 et 15 ans pour les garçons et entre 20 et 29 ans pour les filles (Ruscio et al., 2010). Lensi et al. (1996) montrent que les femmes rapportent davantage d'obsessions agressives (26,2% vs 15,3%) et de rituels de lavage (59,6% vs 43,7%) que les hommes, alors que ces derniers rapportent davantage d'obsessions sexuelles (27% vs 12,7%) et d'obsessions concernant la symétrie et l'exactitude (28,6% vs 8%). L'évolution se fait dans la majorité des cas sur un mode chronique (Skoog et al., 1999). Le taux de comorbidité est particulièrement élevé, avec les autres troubles anxieux (75,8%), les troubles de l'humeur (63,3%), les troubles du contrôle des impulsions (55,9%) et les abus de substances (38,6%) (Ruscio et al., 2008).

Axis I psychiatric comorbidity	n	%
Affective disorders		
Major depressive disorder	439	69.7
Dysthymic disorder	67	10.6
Bipolar I disorder	28	4.4
Bipolar II disorder	35	5.6
Anxiety disorders		
Generalized anxiety disorder	223	35.4
Social phobia	232	36.8
Specific anxiety disorder	204	32.4
Post-traumatic stress disorder	98	15.6
Panic + Agoraphobia	54	8.6
Agoraphobia	36	5.7
Panic disorder	39	6.2
Eating disorders		
Periodic alimentary compulsion	51	8.1
Anorexia	18	2.9
Bulimia	17	2.7
Substance dependence		
Alcohol	47	7.5
Other drugs	15	2.4
Impulse control disorders		
Skin picking	105	16.7
Compulsive buying	68	10.8
Intermittent explosive disorder	53	8.4
Trichotillomania	36	5.7
Compulsive sexual behavior	20	3.2
Compulsive "interneting"	19	3.0
Kleptomania	16	2.5
Pathological gambling	5	0.8
Other disorders		
Tic disorder	181	28.7
Tourette's disorder	44	7.0
Separation anxiety disorder*	155	24.6
Somatization disorder	22	3.5
Body dysmorphic disorder	73	11.6
Attention-deficit/hyperactivity disorder*	54	8.6
Delusional disorder	2	0.3

Figure 3 Comorbidités dans une population de 630 patients présentant des TOC (Euripedes Constantino Miguel et al. 2008)

Les différences dans l'âge de début entre les sexes peut être liée comme pour la schizophrénie à des différences dans la maturation des zones cérébrales (McCarthy et Arnold 2011) impliquées dans les TOC (Maia, Cooney, et Peterson 2008). Les études épidémiologiques rapportent une association entre la survenue d'un traumatisme et l'apparition d'un TOC indépendamment de la survenue d'un état de stress post-traumatique (ESPT) (Boudreaux et al. 1998 ; Mathews et al. 2008).

2. Clinique

Le TOC est une pathologie particulièrement hétérogène du point de vue clinique, et il existe de nombreux types d'obsessions et de compulsions. Plusieurs classifications ont été proposées (Miguel et al. 2005): selon la dichotomie obsession/compulsion, selon l'âge de début, le type de biais cognitifs présentés (doute pathologique, surestimation du risque...), le degré d'insight, l'association aux tics (Leckman et al. 2010) ou les thématiques des symptômes. Un modèle dimensionnel a été proposé dans les TOC se basant entre autres sur les différentes thématiques d'obsessions et de compulsions (D Mataix-Cols et al. 2005). 5 dimensions ont été identifiées (Brakoulias et al. 2013): symétrie, lavage, accumulation, pensées interdites et doutes-vérifications. Ces dimensions symptomatiques sont stables dans le temps chez un même patient (Fernández de la Cruz et al. 2013).

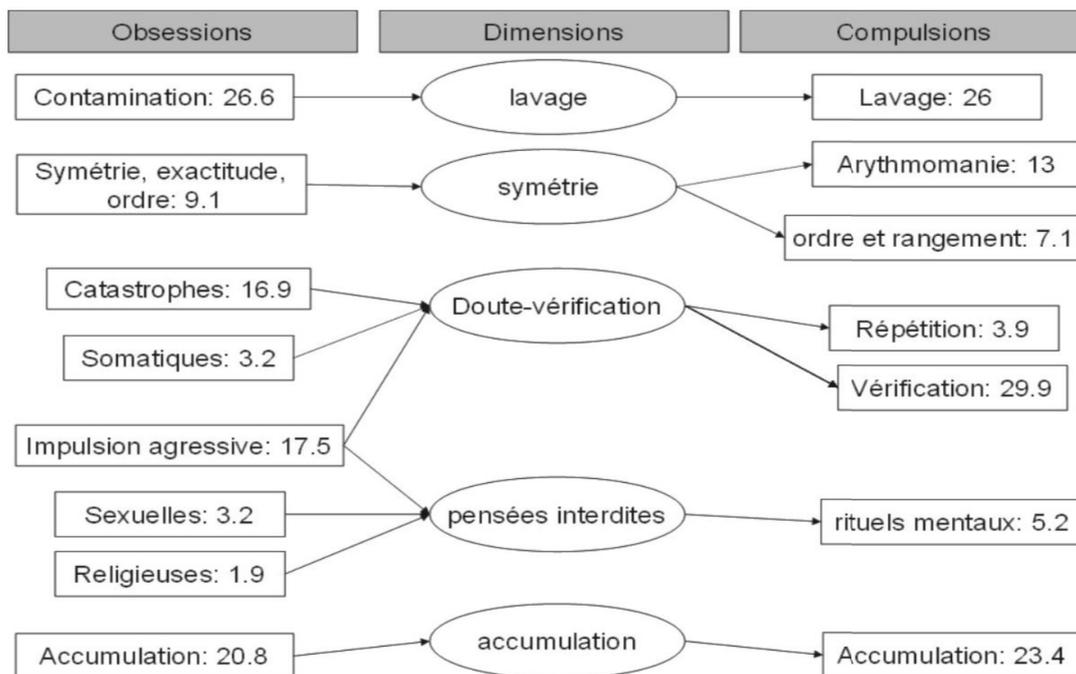


Figure 2 Modèle à cinq dimensions d'après Bloch et al. 2008 (Michael H Bloch et al. 2008)

A partir de ces données, une échelle psychométrique dimensionnelle a été développée : la Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS) qui comprend un auto-questionnaire de 88 items suivi d'un hétéro-questionnaire évaluant la fréquence, l'angoisse, la gêne liées à ce symptôme. La DY-BOCS comprend six dimensions (Rosario-Campos et al. 2006) approximativement similaire aux modèles à cinq dimensions avec une dimension obsessions et compulsion diverses en plus. La prise de conscience ou insight, c'est-à-dire la capacité à percevoir le caractère excessif et irrationnel des obsessions et compulsions peut présenter un niveau variable. La majorité des patients ont un bon insight, certains ont un mauvais insight et une minorité (4%) présente une absence d'insight. Il peut varier au cours de l'évolution et est un facteur pronostic de la pathologie. De nombreuses études ont souligné que le TOC est associé à une altération du fonctionnement social, familial et professionnel, ainsi que de la qualité de vie. Eisen et al. (2006) ont montré une relation inversement proportionnelle entre l'intensité symptomatique du TOC (mesurée par le score de l'échelle Y-BOCS) et la qualité de vie (évaluée par l'échelle SF-36). Les facteurs de mauvais pronostic sont : la durée de la maladie, un début précoce, la présence de comorbidité psychiatrique en particulier dépressive (Jakubovski et al. 2013).

3. Thérapeutique

La prise en charge du TOC repose, en première intention, sur les antidépresseurs sérotoninergiques et la thérapie cognitivo-comportementale (Hirschtritt et al. 2017).

a) Traitements médicamenteux

Plusieurs études cliniques ont démontré l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques dans le TOC, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui constituent le traitement pharmacologique de première intention. Les différentes molécules telles que la fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, citalopram, escitalopram permettent une amélioration de la maladie et une réduction des symptômes de 20 à 40% (Pallanti et al. 2002). Tous les types d'ISRS sembleraient d'une efficacité égale dans le traitement du TOC. Les recommandations de pratique clinique suggérant un traitement optimal pour le TOC impliquent l'utilisation d'un ISRS à dose maximale tolérée pendant au moins 8 à 12 semaines. Il n'y aurait pas de différence d'efficacité entre les différents ISRS (D. A. Geller et al. 2003). De plus hautes doses d'ISRS ont démontré plus d'efficacité dans le traitement des TOCs. Au total 40 à 60% des patients sont répondeurs à un traitement pharmacologique correctement conduit (Soomro et al. 2008).

	Posologie initiale (mg/j)	Posologie cible (mg/j)	Posologie maximale (mg/j)
Citalopram (ISRS)	20	40-60	80
Escitalopram (ISRS)	10	10-20	20
Fluoxétine (ISRS)	20	40-60	80
Fluvoxamine (ISRS)	50	200	300
Paroxétine (ISRS)	20	40-60	60
Sertraline (ISRS)	50	200	200
Clomipramine (TC)	25	100-250	250

(d'après Koran & al., 2002)

Il y a 50 ans, la clomipramine, un antidépresseur tricyclique sélectif de la sérotonine, était le traitement de première intention démontrant son efficacité pour les tocs, toujours utilisé actuellement. Il reste le traitement de référence, une méta-analyse récente a montré une taille d'effet égale entre la clomipramine et les ISRS. Cependant, en pratique les ISRS sont utilisés de façon préférentielle à cause de leur meilleure tolérance, en effet les effets anticholinergique (sécheresse buccale, trouble d'accommodation, constipation et fatigue) sont plus fréquents avec la clomipramine. Il est donc utilisé en seconde intention pour les patients ne répondant pas aux ISRS (Fineberg et al. 2015).

b) Psychothérapie cognitive et comportementale

Le modèle cognitivo-comportemental constitue l'approche psychothérapeutique de référence dans la prise en charge du TOC (Abramowitz et al. 2006). Les approches comportementale et cognitive ont largement démontré leur efficacité dans de nombreuses études, et sont retrouvées de niveau équivalent dans plusieurs essais comparatifs (Whittal et al., 2005 ; Ougrin, 2011). En pratique, elles sont souvent proposées associées l'une à l'autre. Cependant un nombre significatif de patients ne répond pas à la thérapie cognitivo-comportementale, de plus des études suggèrent que l'effet thérapeutique tend à diminuer avec le temps (Tolin et al., 2004).

Thérapies comportementales

Dans le modèle comportemental du TOC, la théorie de l'habituation pourrait rendre compte de la symptomatologie obsessionnelle compulsive par l'apparition de difficulté d'adaptation aux événements environnementaux. Dans ce contexte, le sujet va avoir une réponse émotionnelle anormalement élevée (angoisse) devant certains stimuli (exemple contact avec des objets jugés sales) et exercer des rituels destinés à soulager son anxiété. Les techniques comportementales reposent sur l'hypothèse d'un déficit d'habituation émotionnelle (Marks et al., 1975) et sur la technique d'exposition avec prévention de la réponse (EPR), soit d'exposition aux situations anxiogènes avec non-production des rituels afin de lutter contre les processus de renforcement du trouble.

Thérapies cognitives

Dans le modèle cognitif, les obsessions sont causées par des interprétations erronées et catastrophiques qui surestiment l'importance des pensées intrusives (idées ou image pénible qui viennent à l'esprit de façon répétitive et involontaire). Les pensées intrusives sont autant présentes chez les sujets « normaux » que chez les personnes souffrant de TOC (Cottraux et al., 2004). La thérapie cognitive (Salkovskis, 1985) met l'accent sur la notion de biais cognitifs spécifiques (surestimation du danger, responsabilité excessive, perfectionnisme, infériorité) et sur la restructuration cognitive. Elle consiste à modifier progressivement les systèmes de croyance irrationnelle en assouplissant les schémas qui génèrent les pensées automatiques (HAS, 2005).

c) Les TOC résistants

La prise en charge du TOC repose donc en première intention sur l'association de molécules antidépressives sérotoninergiques et d'une thérapie de type cognitivo-comportementale. Dans un article de référence, Pallanti et Quercioli (2006) ont défini la notion de niveau de réponse, pour évaluer l'effet thérapeutique d'une intervention. Ils considèrent qu'une réponse complète correspond à une amélioration de 35% ou plus du score Y-BOCS. Une amélioration comprise entre 25 et 35% du score Y-BOCS constitue une réponse partielle. En cas d'amélioration inférieure à 25% du score, on parle de non-réponse.

Les facteurs prédictifs de mauvaise réponse ou de résistance à une stratégie thérapeutique bien conduite sont : des TOCs avec des dimensions sexuelles et religieuses importantes (Ferrao et al. 2006 ; Alonso et al. 2001 ; Mataix-Cols et al. 1999 et 2002), l'association avec des comorbidités comme la dépression, la phobie simple et/ou sociale, les troubles alimentaires et les troubles bipolaires (Issler et al. 2005 ; Rasmussen et Eisen 1997 ; Hollander et al. 2002), une évolution d'un seul tenant (par opposition à l'évolution rémittente) (Ferrao et al. 2006 ; Hollander et al. 2002 ; Stein et al. 2001), l'âge de début précoce (Ackerman et Greenland 2002 ; Mataix-Cols et al. 1999 ; Ackerman et al. 1998), le sexe féminin (Mundo et al. 1999) et l'insight (Catapano et al. 2001 ; Matsunaga et al. 2002 ; Ravi Kishore et al. 2004 ; Neziroglu et al. 2004).

Avant toute conclusion à une résistance, il est nécessaire de s'assurer de la bonne observance du patient, de la dose optimale recommandée dans le traitement des TOC, de la présence d'une autre pathologie psychiatrique ou non psychiatrique et de l'accommodation de l'environnement aux troubles pouvant être à l'origine d'un facteur de résistance fréquent (Lebowitz et al. 2012).

Il est proposé en cas d'échec d'un premier ISRS le switch vers un deuxième antidépresseur ISRS. La probabilité de réponse reste assez élevée, de 30 à 50 %, mais la réponse diminue après la répétition des échecs (Koran et al. 2013).

L'augmentation de la posologie des ISRS au-delà des posologies maximales recommandées pourrait augmenter le taux de répondeurs chez les patients ne présentant pas d'effets indésirables aux doses maximales et avec une réponse partielle (Fineberg et al. 2015). Les doses maximales suggérées sont : 60 mg pour l'escitalopram, 120 mg pour la fluoxétine, 450 mg pour la fluvoxamine, 100 mg pour la paroxétine, 400 mg pour la sertraline.

La potentialisation par un antipsychotique de nouvelle génération augmenterait le taux de répondeurs chez les patients en échec d'un traitement par ISRS. Cette amélioration est cependant modeste (Dold et al. 2013). Les dernières méta-analyses confirment seulement l'efficacité pour l'aripiprazole, l'haloperidol et la risperidone (David Veale et al. 2014 ; Dold et al. 2013).

4. Physiopathologie des troubles obsessionnels compulsifs

Les progrès considérables des techniques d'imagerie structurale et surtout fonctionnelle (revue par Eng et al., 2015) ont permis, ces dernières années, de préciser les bases neuroanatomiques du trouble, et d'élaborer des modèles concernant la physiopathologie des TOCs. L'ensemble des dernières études en neuro-imagerie a permis la mise en évidence de l'implication de régions cérébrales dans le TOC tel que le cortex orbito frontal (COF), le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex préfrontal dorsolatéral (CPDLF), l'aire motrice pré-supplémentaire (pré-SMA), les ganglions de la base et dernièrement des anomalies dans les structures cérébelleuses ont été évoquées.

a) Boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales

Des études anatomiques chez les primates ont permis de décrire l'existence de plusieurs circuits avec une organisation fonctionnelle en parallèle reliant le cortex frontal aux ganglions de la base via le thalamus (Alexander et al., 1986).

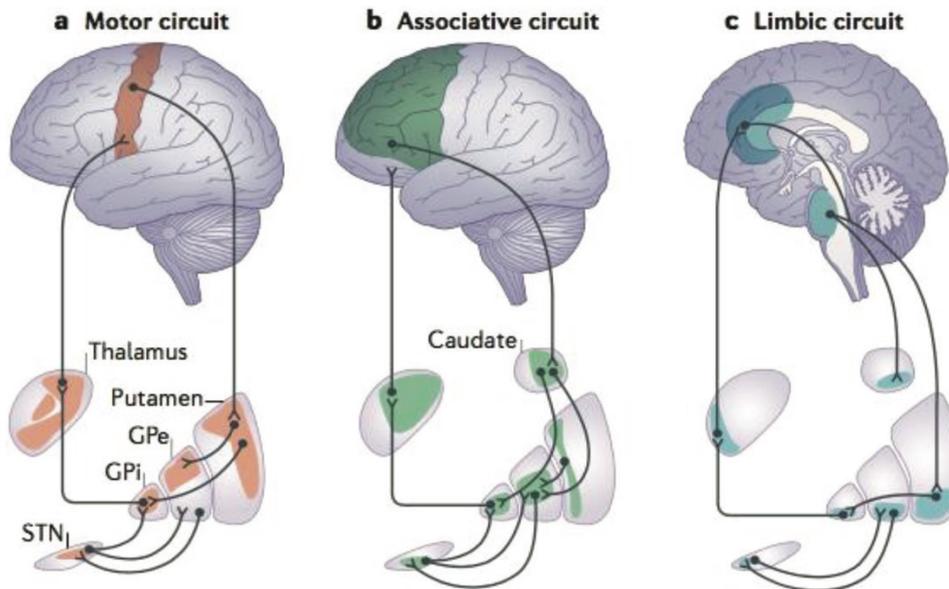
Sur le plan fonctionnel, il existe cinq circuits reliant le cortex aux ganglions de la base puis au thalamus qui projette en retour les informations vers l'ensemble du lobe frontal (Alexander, DeLong, et Strick 1986).

Chaque circuit est indépendant, interconnecté et assure un rôle particulier : sensorimoteur, oculomoteur, associatif, limbique et paralimbique (Redgrave et al. 2010).

Chaque circuit présente une organisation propre mais schématiquement similaire. Des aires corticales spécifiques envoient des projections excitatrices glutamatergiques à des portions du striatum : ces projections représentent la porte d'entrée des ganglions de la base.

Respectivement, le circuit moteur naît du cortex moteur et de l'aire motrice supplémentaire, le circuit oculomoteur naît des aires occulo-motrices frontales, le circuit associatif naît du cortex préfrontal dorsolatéral, le circuit paralimbique naît du cortex orbitofrontal et le circuit limbique

nait du cortex cingulaire antérieur. Ensuite, chaque circuit projette vers des régions différentes des ganglions de la base et du thalamus.



Les ganglions de la base à leur tour envoient des efférences inhibitrices GABAergiques au thalamus via la « porte de sortie » des ganglions de la base : le globus pallidus interne (GPi), la partie réticulée de la substance noire (SNr) et le pallidum ventral.

Dans chaque circuit, cette voie « sortie » inhibitrice s'organise en voies distinctes mais parallèles :

- une voie directe activatrice
- une voie indirecte inhibitrice,
- une voie hyper-directe inhibitrice

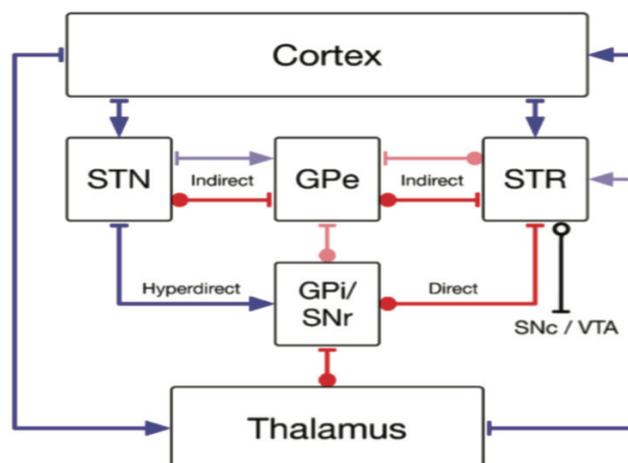


Figure 8: Circuits des ganglions de la base (d'après Borzud et al. In press). GPe : globus pallidum externe ; GPi : globus pallidum interne ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire réticulée ; STR : striatum ; VTA : aire ventrale tegmentale antérieure

La voie directe est représentée par des efférences inhibitrices se projetant directement du striatum sur la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne. Cette voie inhibitrice permet d'activer le relais thalamique par double inhibition, ce qui aboutit au déclenchement de processus cognitifs et/ou moteurs au niveau cortical grâce au rétrocontrôle du thalamus sur le cortex cérébral.

Dans la voie indirecte le striatum inhibe le globus pallidus externe par des efférences impliquant le GABA et des enképhalines. Ceci entraîne une diminution de l'inhibition (désinhibition) du noyau sous thalamique. En conséquence le noyau sous thalamique envoie enfin un message excitateur au globus pallidus interne et à la substance noire réticulée conduisant à une augmentation de l'inhibition du thalamus ce qui permet au final l'inhibition des programmes moteurs non appropriés.

La voie hyper-directe connecte directement le cortex au noyau sous-thalamique sans connexion via le striatum.

b) Modèle physiopathologique du TOC

Les ganglions de la base apparaissent être des structures clés dans la physiopathologie du TOC par leur implication dans les processus cognitifs de sélection et de programmation de l'action la plus adaptée à la situation et dans les processus émotionnels présents lors du déroulement de l'action. Ces différentes fonctions sont altérées chez les patients souffrant de TOC.

Les circuits impliqués dans le TOC sont les circuits associatifs, limbiques et paralimbiques (Baxter et al. 1999 ; Baxter et al., 1996).

On constate dans les TOC une hyper-activation de la voie directe avec un défaut d'inhibition par la voie indirecte et hyper-directe (Baxter et al. 1996). Ce déséquilibre entre la voie directe (activatrice) et la voie indirecte (inhibitrice) entraînerait une activation excessive du cortex orbito-frontal, du striatum et du thalamus dorso-médial.

Physiologiquement, lorsqu'un comportement volontaire est sur le point d'être réalisé un signal serait transmis simultanément vers :

- la voie hyper-directe inhibant les mouvements désirés et non désirés
- la voie directe désinhibant le programme moteur désiré
- la voie indirecte inhibant les programmes moteurs non désirés

L'hypothèse physiopathologique serait celle d'un défaut d'inhibition par le noyau sous thalamique dans les TOCs (Chabardès et al. 2013)

c) L'Aire motrice pré-supplémentaire

Le complexe moteur supplémentaire (SMC) se compose de la zone motrice supplémentaire (SMA), du champ oculaire supplémentaire (SEF) et de la zone motrice pré-supplémentaire (pré-SMA).

Neuro-anatomie

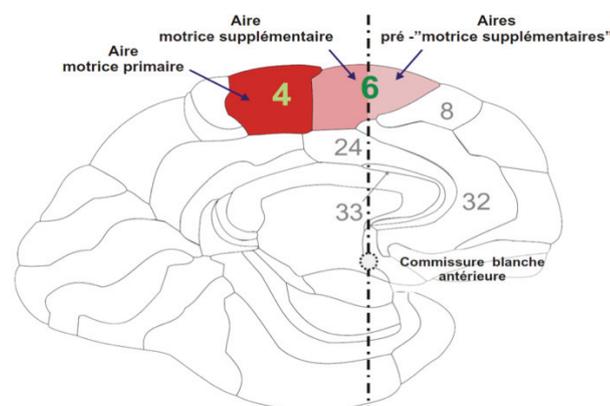
La zone motrice supplémentaire (SMA) et la zone motrice pré-supplémentaire (pré-SMA) sont, chez l'homme, situées sur la face médiale du cerveau, dans le cortex frontal dorso-médial (Picard et al. 1996, 2001), antérieur à la représentation de la jambe au niveau du cortex moteur primaire.

La frontière entre la SMA et la pré-SMA est définie par le croisement vertical de la commissure blanche antérieure (Picard et al, 2001).

Les deux zones se trouvent dans le gyrus frontal supérieur et constituent la partie médiale de la zone de Brodmann 6c.

Des études histochimiques et sur la cytoarchitecture plus récentes ont divisé la région frontale médiale en zone F1 (cortex moteur primaire), zone F3 (correspondant largement au SMA) et zone F6 (pré-SMA) (Matelli et al. 1998 ; Rizzolatti et al. 1998).

Ainsi, il existerait des différences structurales, cytoarchitectoniques et fonctionnelles entre ces 3 zones.



Connexions de l'aire motrice pré-supplémentaire

En ce qui concerne la connectivité cortico-corticale, la pré-SMA est liée aux régions du cortex préfrontal dorso-latéral, du cortex frontal inférieur, du gyrus angulaire et au cortex cingulaire antérieur (Kim et al., 2010).

Il a été démontré que le SMA a des connexions réciproques avec le cortex moteur primaire, qui n'existent pas avec la pré-SMA.

Toutes les parties du SMC se connectent aux noyaux gris centraux.

Le SMC envoie des efférences au putamen et au caudé, qui se projettent ensuite sur le segment interne du globus pallidus (GPi), soit par une voie directe, soit par une voie indirecte plus longue en faisant un relai vers le segment externe du globus pallidus (GPe). Il existe également une voie hyperdirecte du SMC vers le noyau sous-thalamique (STN), qui affecte l'activité GPi et pourrait ainsi moduler le flux de retour d'informations vers le cortex dans les circuits corticostriataux. Les zones F1, F3 et F6 ont chacune des projections directes vers le striatum et le STN, et chacune de ces zones reçoit des projections distinctes du thalamus. Ainsi, ces voies complètent une boucle cortico-sous-corticale clé.

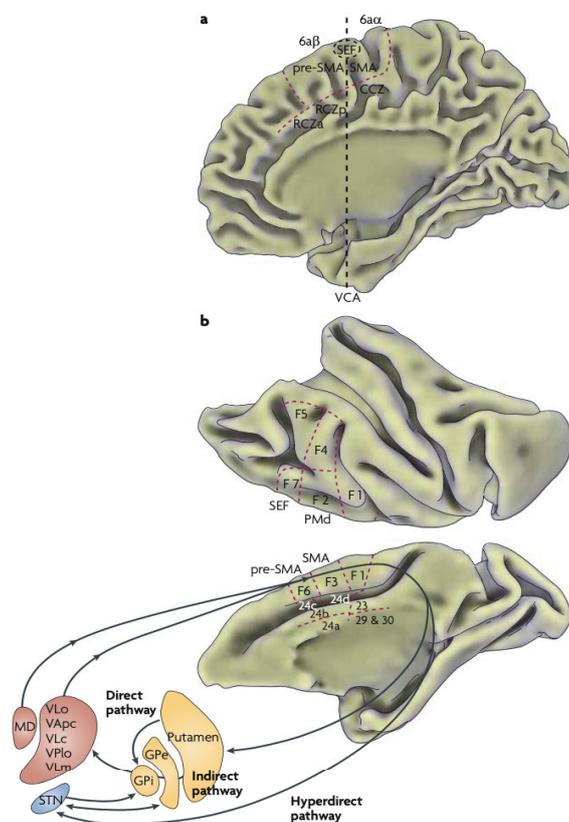
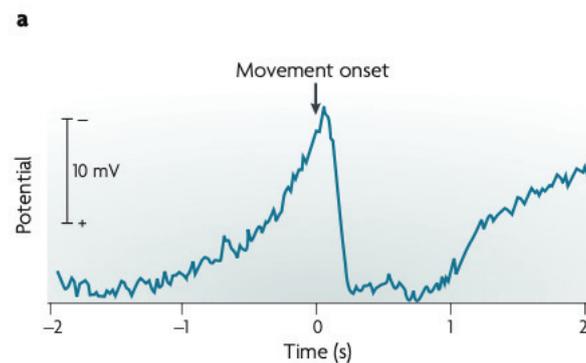


Figure 1 | **Anatomy of the supplementary motor complex (SMC).** **a** | The medial surface of the human brain, with the supplementary motor area (SMA) shown caudally (posteriorly), the supplementary eye field (SEF) in the middle and the pre-SMA shown rostrally (anteriorly). The SMA occupies mesial area 6a α , whereas the pre-SMA is located in mesial area 6a β . The VCA (vertical commissure anterior) line is often used in imaging studies to differentiate pre-SMA from SMA activations. Ventral to (below) the SMC are the cingulate motor zones, including areas RCZa and RCZp (anterior and posterior rostral cingulate zones) and area CCZ (caudal cingulate zone). **b** | Medial and lateral views of the macaque monkey brain with some of the projections to the basal ganglia (shown in yellow), which in turn project back to cortical areas through thalamic nuclei (shown in orange). Area F3 corresponds to the SMA, whereas area F6 corresponds to the pre-SMA. The SEF is part of area F7. Area F1 is the primary motor cortex (M1) and area F2 corresponds to the dorsal premotor cortex (PMd). The SMC sends efferents to the putamen and the caudate (not shown), which then project to the internal segment of the globus pallidus (GPi), either through a direct pathway or through a longer, indirect pathway that runs through the external segment of the globus pallidus (GPe). There is also a hyperdirect pathway from the SMC to the subthalamic nucleus (STN) (shown in blue), which affects GPi activity and might thereby modulate the return flow of information to the cortex in the corticostriatal circuitry. Areas F1, F3 and F6 each have direct projections to the striatum and the STN, and each of these areas receives separate inputs from the thalamus. The single loop shown here is simply for illustrative purposes. Note that the input from the thalamus to areas F3 and F6 originates in different parts of the GPi. Cingulate cortical areas (Brodmann's areas 23, 24, 29 and 30) are located ventral to the SMC. MD, nucleus medialis dorsalis; VApc, nucleus ventralis anterior, pars parvocellularis; VLo, nucleus ventralis lateralis, pars caudalis; VLm, nucleus ventralis lateralis, pars medialis; VLo, nucleus ventralis lateralis, pars oralis; VPlo, nucleus ventralis posterior lateralis, pars oralis. The macaque figures were generated from subject F99 using the Caret software¹³⁵. The human brain figure was generated using Colin27 of the Montreal Neurological Institute.

Les enregistrements chez les primates ont démontré que de nombreux neurones du SMC se déchargent juste avant l'apparition d'un mouvement volontaire. Par exemple, les neurones du SMA s'activent avant les mouvements de la main ou du pied (Brinkman et al. 1979 ; Tanji et al. 1982) et les neurones du SEF se déclenchent juste avant les mouvements oculaires (Shlag et al. 1987).

Ainsi, les enregistrements centrés sur le SMC chez l'homme ont révélé un potentiel négatif progressivement croissant, connu sous le nom de « Bereitschafts potential » et apparaissant avant le début du mouvement (Deecke et al. 1978).

La dernière partie de ce « potentiel de préparation » est plus grande lorsqu'elle précède des mouvements auto-initiés que lorsqu'elle précède des mouvements en réponse à un stimulus externe (Jahanshahi et al. 1995). Ces résultats pourraient être considérés comme cohérents avec l'hypothèse selon laquelle le SMC a un rôle clé dans l'action volontaire (mouvements auto-initiés) plutôt que dans les réponses aux événements externes.



The *Bereitschaftspotential*, or readiness potential, is a negative wave that can be recorded over the medial frontal lobe of humans during the second before movement onset (at time 0s).

En accord avec ce point de vue, les études d'imagerie ont rapporté une plus grande activité dans le pré-SMA lorsque les participants sont libres de choisir leurs actions que lorsqu'ils sont déclenchés par des signaux externes (Nachev et al. 2005).

Une étude a également mis en évidence une plus grande activation de la pré-SMA lorsque les participants prêtent attention à leurs intentions.

En général, l'association avec les mouvements générés en interne semble être plus forte avec la pré-SMA que pour le SMA, mais il faut garder à l'esprit que la différence entre les actions

auto-initiées et celles déclenchées par des signaux sensoriels pourrait également être liée à des différences dans la complexité des tâches.

Les neurones SMA et pré-SMA s'activent avant certaines séquences motrices complexes (par exemple, tourner-tirer-pousser un levier) mais pas d'autres (par exemple, tourner-pousser-tirer) (Shima et al. 2000). Ils répondent également d'une manière spécifique dans l'intervalle de temps entre les actions, de sorte qu'ils peuvent répondre par exemple avant un mouvement de traction mais seulement après une poussée. Ainsi, la réponse qui est associée au mouvement de traction est conditionnelle au mouvement antérieur; c'est-à-dire qu'il existe une association réponse – action conditionnelle.

Les cellules SMA et pré-SMA codent également le nombre de mouvements qui restent à effectuer pour compléter une séquence et obtenir une récompense (Sohn et al. 2007). Cette activité était plus importante dans le pré-SMA que dans le SMA.

Une récente étude TEP a également révélé une augmentation de la libération de dopamine dans le pré-SMA, et une réduction correspondante de la libération de dopamine dans le GPi des noyaux gris centraux, au cours de l'apprentissage (Garraux et al. 2007). Un tel lien souligne une fois de plus la forte connectivité entre le SMC et les noyaux gris centraux par le biais de la modulation dopaminergique.

Ainsi, un large éventail de fonctions très disparates a été attribué à la pré-SMA, souvent sans se soucier de la nature des relations mutuelles entre ses rôles, ceci mettant en évidence le pléiomorphisme fonctionnel de l'aire motrice pré-supplémentaire.

La cartographie d'association condition-action est d'autant plus complexe à réaliser dans cette situation puisqu'elle n'est possible que lorsque le sujet est invité à effectuer une action. Il est noté que des tâches à choix libres activent de manière préférentielle la pré-SMA que la SMA (Nachev et al. 2007).

Pour résumer, cette zone corticale intervient dans un nombre important de processus complexes moteurs : le contrôle inhibiteur moteur, la résolution de conflit entre plans d'action antagonistes (Nachev et al. 2008) ainsi que la planification et l'exécution de séquence motrice.

Il serait également impliqué dans des processus cognitifs (Chouinard et al. 2010) comme le changement de tâche (Kennerley et al. 2004), la gestion des mécanismes inhibiteurs, par

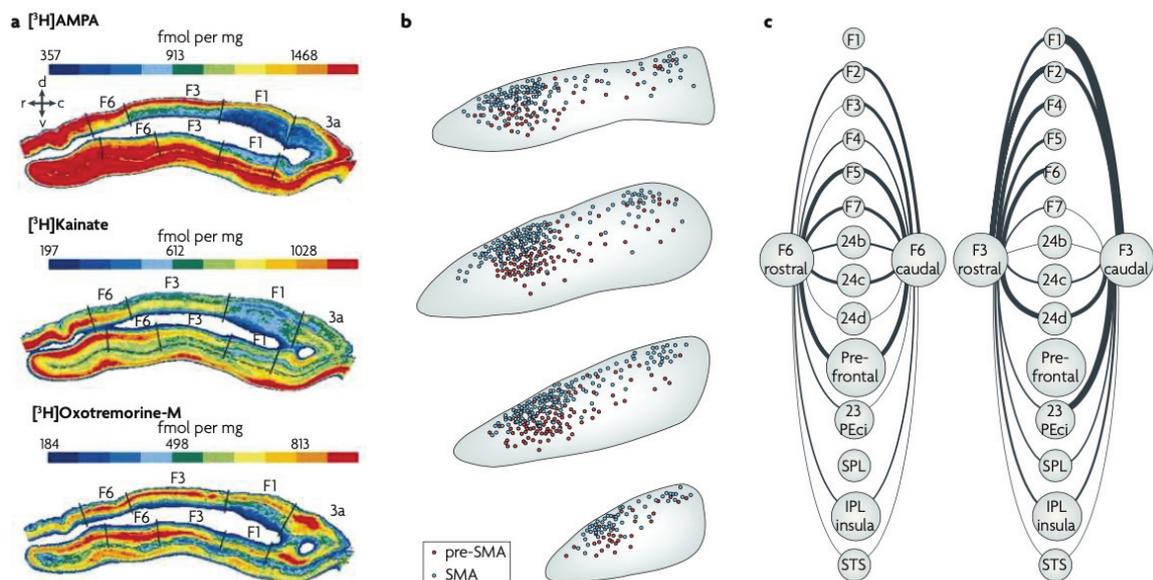
exemple, dans les tâches de signal d'arrêt (Chen et al. 2009; Kwon et al. 2013), la réponse aux processus de sélection (Tremblay et Gracco, 2006, 2010) et le séquençage complexe, par exemple, la coordination des représentations de la mémoire et de la structure des événements temporels (Kotz et al. 2010) et l'apprentissage.

Par ailleurs, la pré-SMA et la SMA n'ont jusqu'à présent pas été considérées comme faisant partie du système linguistique, mais semblent jouer un rôle important lors du traitement de la parole (Geranmayeh et al. 2017).

Structure du cortex moteur supplémentaire

La structure et la connectivité des sous-régions du cortex moteur supplémentaire varient de façon continue.

L'expression des récepteurs et la connectivité montrent des changements continus dans le plan caudo-rostral plutôt qu'une délimitation nette entre la SMA et la pré-SMA.



Les cartes d'expression des récepteurs montrent également que les variations structurales sont mieux décrites comme des continuités plutôt que comme des sous-régions discrètes (Geyer et al. 1998) (figure a). L'AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) et le kainate se lient aux récepteurs du glutamate, tandis que l'oxotremorine se lie aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.

De même, les profils de connectivité des sous-régions SMC révèlent un chevauchement plutôt qu'une ségrégation totalement discrète. Par exemple, les projections vers le noyau sub-

thalamique du pré-SMA (bleues) et du SMA (rouges) se chevauchent autant qu'elles diffèrent (Inase et al. 1999) (figure b).

Par ailleurs la figure c représente la différence concernant la connectivité cortico-corticale dans le plan rostro-caudal de la zone F6 (pré-SMA) et F3 (SMA).

L'épaisseur des lignes correspond à des estimations quantitatives de la connexion.

On observe plus de similarité, concernant la connectivité, entre la zone rostrale de F3 et la zone caudale F6 qu'avec la zone caudale F3.

Sur le plan fonctionnel aussi, les études d'enregistrement neuronal font la distinction entre le SMA et le pré-SMA et montrent des différences relatives plutôt qu'absolues dans le nombre de cellules qui peuvent répondre à un paramètre particulier (par exemple, l'ordre de mouvement dans une séquence (Shima et al. 2006), modification des plans de mouvement (Matzuzaka et al. 1996) ou pendant l'apprentissage (Nakamura et al. 1998)).

De telles considérations soulèvent la possibilité qu'au lieu de sous-régions distinctes, il puisse y avoir un continuum rostro-caudal de changement graduel de structure, de connectivité et de fonction, passant du SMA vers la pré-SMA (Picard et al. 1996, 2001)

Mécanismes sous-tendant l'implication de l'aire motrice pré-supplémentaire dans les TOC

Pour certains auteurs, la symptomatologie obsessionnelle dériverait de déficits atteignant les processus d'inhibition des informations non pertinentes, et de contrôle des réponses. Ces déficits expliqueraient la difficulté des patients souffrant de TOC à inhiber certaines pensées, impulsions ou images, ainsi qu'à réprimer des réponses comportementales répétitives (Chamberlain et al., 2005). Ce déficit du contrôle inhibiteur serait lié à une hyperactivité des régions orbitofronto-striatales, mais aussi des zones fronto-médiales, et particulièrement de la pré-SMA. Plusieurs études de neuro-imagerie (Yucel et al., 2007 ; Del Casale et al., 2011) ont mis en évidence chez les sujets TOC une hyperactivité de la pré-SMA, et suggèrent que cette hyperactivité serait directement responsable du dysfonctionnement du contrôle inhibiteur. De plus, pour Yucel et al. , l'activité métabolique excessive de la pré-SMA ne serait pas un processus compensateur, mais représenterait plutôt un mécanisme primaire dans la physiopathologie du TOC.

La pré-SMA est une région corticale importante impliquée dans le TOC et on pense qu'elle assure la médiation de la surveillance des erreurs et de l'inhibition de la réponse avec d'autres régions cérébrales telles que le cingulum (van den Heuvel et al. 2016, Hsu et al. 2011). La dysfonction de ces processus cognitifs a été impliquée comme un mécanisme sous-jacent aux

idées intrusives et aux comportements rituels observés dans le TOC (Chamberlain et al. 2006). Le pré-SMA ainsi que les structures des noyaux gris centraux tels que le putamen sont considérés comme jouant un rôle pivot dans la formation d'habitudes et cette compréhension reste essentielle dans la conceptualisation et le traitement de la compulsivité (Robbins et al. 2007 ; Heuvel et al. 2016 ; Bari et al. 2013). L'absence d'inhibition pré-SMA sur la fonction striatale pourrait entraîner une hyperactivité du striatum (Nachev et al. 2008).

Un mécanisme de traitement des erreurs hyperactives associé à des déficiences dans la mise en œuvre d'un contrôle inhibiteur peut être à l'origine de déficits dans l'arrêt des comportements compulsifs indésirables dans le trouble (Norman et al. 2018).

Neuro-imagerie

Plusieurs études de neuroimagerie (Yucel et al., 2007 ; Del Casale et al., 2011) ont mis en évidence chez les sujets TOC une hyperactivité de la pré-SMA, et suggèrent que cette hyperactivité serait directement responsable du dysfonctionnement du contrôle inhibiteur. Ce déficit d'inhibition de la pré-SMA sur le fonctionnement striatal serait à l'origine d'une hyperactivité striatale consécutive (Hsu et al., 2011 ; Nachev et al., 2008).

Dans une dernière méta-analyse de 2018 de Norman, l'analyse d'un grand échantillon de 9 études de neuro-imagerie avec des patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif a montré par rapport aux sujets sains des altérations de performances de tâche.

Ainsi, les résultats de cette méta-analyse montraient une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur dorsal, de l'aire motrice supplémentaire et pré-supplémentaire, l'insula, l'opercule frontal droit et le cortex préfrontal antero-lateral pendant le traitement des erreurs et une hypoactivation dans le cortex cingulaire antérieur rostral et ventral, l'insula et l'opercule frontal droit, striatum, thalamus, le gyrus supra marginal, le cortex orbito frontal médial et le cervelet pendant le contrôle inhibiteur.

Ces résultats peuvent soutenir un modèle dans lequel les patients se retrouvent coincés dans des boucles compulsives secondaires à l'absence de correction des comportements de TOC erronés détectés par les réseaux de contrôle inhibiteurs hypoactifs.

De plus, pour Yucel et al., l'activité métabolique excessive de la pré-SMA ne serait pas un processus compensateur, mais représenterait plutôt un mécanisme primaire dans la physiopathologie du TOC.

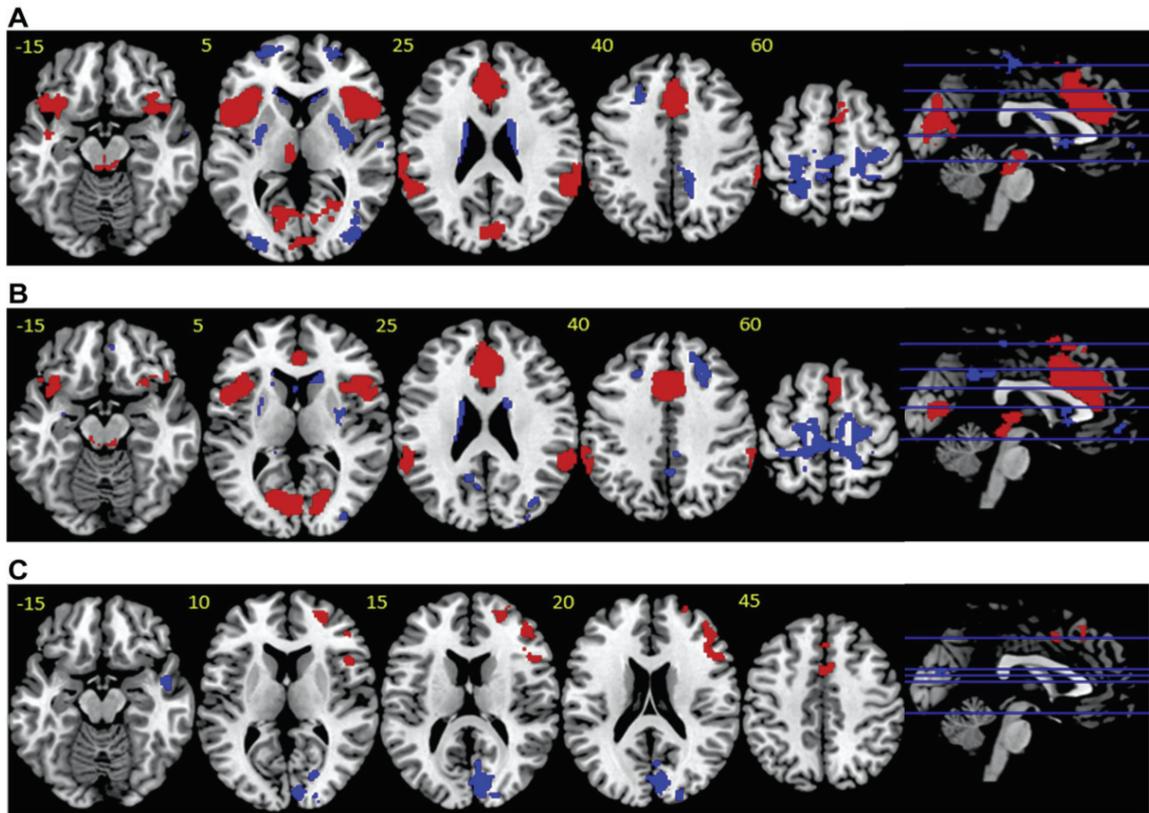


Figure 1. Findings from a meta-analysis of differences in brain activation during error processing in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy control subjects (HCs). **(A)** Error processing in HCs. Red indicates regions showing activation. Blue indicates regions showing deactivation. **(B)** Error processing in patients with OCD. Red indicates regions showing activation. Blue indicates regions showing deactivation. **(C)** Group differences during error processing. Red indicates regions where OCD > HC. Blue indicates regions where HC > OCD. Thresholded at $p < .005$, seed-based d mapping z value > 2 , > 80 voxels.

En résumé, le TOC est une pathologie fréquente, définie par des obsessions et compulsions devenant chronique dans plus de 50% des cas avec un impact important sur la qualité de vie des patients. Sa prise en charge est basée sur des antidépresseurs sérotoninergiques et une psychothérapie de type TCC. Malgré cela, dans 40 % à 60 % des cas les patients présenteront un TOC pharmacorésistant. Dans ce contexte, le substrat physiopathologique central du TOC a été exploré en neuro-imagerie et se caractérise par un dysfonctionnement des circuits neuronaux striato-pallido-thalamo-corticaux limbiques. L'aire motrice pré-supplémentaire paraît être une cible intéressante de par son implication dans le contrôle inhibiteur des comportements. De plus, les dernières études en neuroimagerie évoquent une hyperactivation de cette zone, à l'origine d'un déficit du contrôle inhibiteur.

II. La stimulation transcrânienne par courant électrique continu (tDCS)

1. Principe

La tDCS (Stimulation transcrânienne à courant direct) est une technique de neuromodulation non invasive qui consiste en l'application d'un courant électrique continu de faible intensité entre deux électrodes ; une anode et une cathode ; placées sur le scalp en regard des zones à stimuler. L'anode, chargée positivement, va avoir un effet excitateur en regard des zones stimulées en dépolarisant la membrane des neurones, abaissant ainsi le seuil d'excitabilité. La cathode va, elle, avoir un effet inhibiteur en hyperpolarisant la membrane, conduisant à une diminution de l'excitabilité de la cellule. Il est à noter que la tDCS facilite ou inhibe l'activité neuronale spontanée sans induire de potentiel d'action, limitant ainsi le risque épileptogène. Le courant circule de l'anode vers la cathode. Seule une petite partie du courant délivré atteint le tissu cérébral (environ 50% selon Rush et al.1968), la majorité du courant passant par la peau (d'autant plus que les électrodes sont éloignées), et par le liquide céphalo-rachidien.

2. Les avantages de la tDCS

Cette technique présente de nombreux avantages la rendant particulièrement intéressante : c'est une technique non invasive, ne nécessitant aucune anesthésie ou sédation, comme on va le voir, les effets indésirables de la technique sont peu nombreux, la tolérance apparaît excellente, du fait de la taille de l'appareil, particulièrement compact (et donc portable), les séances sont très faciles à mettre en place (chambre du patient, cabinet de consultation, domicile du patient...) et il est quasiment impossible de différencier le traitement sham du traitement actif (dans le traitement sham, le courant est délivré pendant les 30 premières secondes de la séance comme pour le traitement actif puis il est coupé pendant le reste de la séance). En effet toutes les sensations qu'éprouve le patient en début de séance (démangeaisons et picotements) disparaissent après quelques secondes. Cela est particulièrement intéressant pour les études contrôlées. De plus, s'ajoute la possibilité de stimuler en même temps deux cibles corticales (une sous l'anode et une sous la cathode). Et Un argument également important, c'est une technique peu onéreuse qui ne nécessite pas de neuronavigation, donc gain du temps par rapport à la rTMS.

3. Mécanisme d'action au niveau cérébral

Il ressort dans la plupart des études (Stagg, Antal, et Nitsche 2018) qu'une stimulation anodique pourrait augmenter l'excitabilité des neurones corticaux, en regard de l'anode, en dépolarisant la membrane alors que la stimulation cathodique tend plutôt à hyperpolariser la membrane des neurones corticaux avec pour effet de diminuer leur excitabilité.

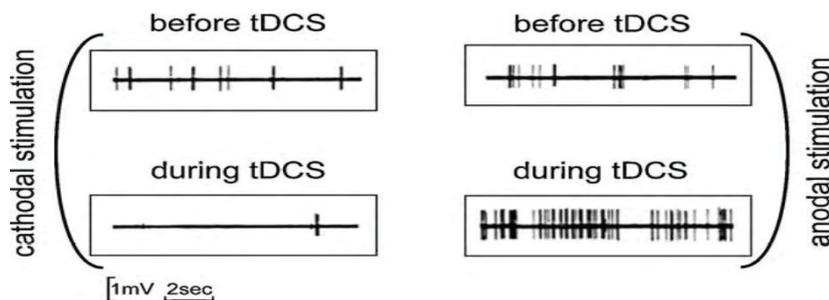


Illustration des mécanismes physiologiques d'une stimulation transcrâniale par courant continu anodique (à droite de la figure) et cathodique (à gauche de la figure), sur la décharge neuronale chez l'animal (d'après Bindman et al. 1964). La stimulation anodique augmente le nombre de décharges en diminuant le potentiel de repos membranaire, tandis que la stimulation cathodique diminue le nombre de décharges dans la zone stimulée en augmentant le potentiel membranaire de repos

Figure 1 : D'après Utz et al. 2010

Ces effets immédiats sont dépendants de la polarisation mais il existe également des effets post-stimulation (Nitsche et al., 2001) qui impliqueraient les mécanismes de Potentialisation à Long Terme et de Dépression à Long Terme à travers la modulation des récepteurs NMDA. En effet, l'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA diminue les effets à long terme de la tDCS (Liebetanz et al., 2009) tandis qu'un agoniste partiel des récepteurs NMDA prolonge les effets d'une stimulation anodique.

4. Paramètres de neurostimulation

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- la taille et l'emplacement des électrodes
- l'intensité de stimulation (courant délivré)
- la durée de stimulation
- le nombre de séances par jour
- le nombre total de séances

L'effet clinique de la tDCS est déterminé par la densité du courant (fonction de l'intensité électrique et de la surface des électrodes) : plus les électrodes sont grandes, moins le champ électrique est focalisé. De plus, la densité de courant est plus importante sur les bords de l'électrode qu'en son centre (Wagner et al., 2007).

Les autres paramètres conditionnant l'impact de la tDCS sont le nombre de séances, la durée et l'intensité de la stimulation, ainsi que la localisation des électrodes. En effet, le courant circule de l'anode vers la cathode, ce qui va modifier l'activité neuronale entre les deux zones stimulées. La littérature fait état de deux types de montage : le montage bicéphalique, dans lequel les deux électrodes sont placées sur le scalp et le montage extra-céphalique dans lequel une électrode dite de stimulation (anode ou cathode) est placée sur le scalp et l'autre électrode, dite de référence, est placée à distance, généralement sur le muscle deltoïde. Globalement, plus les zones sont éloignées, plus la déperdition de courant est importante (Rush et Driscoll, 1968). Selon ces auteurs, 50% du courant délivré atteint effectivement le tissu cérébral ; le reste passant par la peau et le liquide céphalo-rachidien.

5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont globalement bénins et transitoires ce qui fait de la tDCS une technique présentant une bonne tolérance (Brunoni et al., 2011). Ils concernent essentiellement des désagréments cutanés: sensations de picotements ou de brûlure, principalement en début de stimulation. Des céphalées peuvent également survenir après la stimulation et une certaine asthénie peut être ressentie pendant quelques heures. Par ailleurs, Fregni et al. (2006) ont mis en évidence la bonne tolérance neuropsychologique de la tDCS en évaluant le fonctionnement cognitif global, la vitesse de traitement, les capacités d'attention, de mémoire de travail, d'inhibition et la fluence non-verbale avant et après une session de 5 séances de tDCS auprès de patients souffrant de dépression (cf annexe).

6. tDCS dans les différentes pathologies psychiatriques

Ces dix dernières années, le nombre de publications et d'essais concernant l'utilisation de la tDCS auprès de populations psychiatriques connaît un essor important (Kekic et al., 2016).

a) Syndrome dépressif majeur

Dans le champ de la dépression, les études ont majoritairement évalué l'efficacité d'une stimulation unilatérale ou bilatérale du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL). La stimulation bilatérale du CPFDL semble permettre une amélioration de la symptomatologie dépressive chez des patients résistants (Brunoni et al., 2013 ; Dell'Osso et al., 2014 ; Ferrucci et al., 2009).

b) Schizophrénie

La schizophrénie est la deuxième pathologie psychiatrique pour laquelle la tDCS a été le plus étudiée jusqu'à aujourd'hui (Kekic et al., 2016). Les études qui ont évalué l'efficacité de la tDCS dans la schizophrénie ont principalement utilisé un montage où l'anode est placée au niveau du CPFDL gauche et la cathode au niveau de la jonction temporo pariétale gauche. Les essais réalisés avec ce montage rapportent une amélioration de certaines dimensions cliniques de la maladie. Ce montage a montré des effets bénéfiques de la stimulation sur les hallucinations auditivo-verbales (Brunelin et al., 2012 ; Mondino et al., 2015 ; Shivakumar et al., 2015) mais également sur la symptomatologie négative et positive (Shiozawa et al., 2013). Des études utilisant d'autres montages de stimulation ont rapporté des données en faveur d'un intérêt de la technique dans le traitement de certaines dimensions cliniques : la stimulation unilatérale du CPFDL gauche a induit un bénéfice sur les symptômes positifs et négatifs (Palm et al., 2013) ou une diminution de la symptomatologie négative (Kurimori et al., 2015); diminution de la symptomatologie négative également après stimulation bilatérale du CPFDL (Gomes et al., 2015).

c) Les addictions

La tDCS a également suscité de l'intérêt dans le traitement des addictions. Néanmoins, la littérature dans ce domaine rapporte moins d'études et les résultats apparaissent plus hétérogènes. Auprès de patients alcoolodépendants, la stimulation bilatérale du CPFDL diminuerait les comportements de craving selon certains travaux (Boggio et al., 2008 ; Silva et al., 2013) ; alors que d'autres auteurs ne rapportent pas de tels effets, mais font état d'une diminution du nombre de rechutes (Klauss et al., 2014 ; Nakamura-Palacios et al., 2014). Auprès de sujets dépendants à d'autres substances (cocaïne), la stimulation du CPFDL a également entraîné soit une diminution du craving (Batista et al., 2015) soit une augmentation du taux d'abstinence (Conti et al., 2014).

7. tDCS et TOC

Les données scientifiques concernant l'efficacité thérapeutique de la tDCS dans le TOC sont récentes, à ce jour peu nombreuses, et reposant uniquement sur des rapports de cas et des études ouvertes. De plus, les études disponibles se caractérisent par une grande hétérogénéité des zones corticales ciblées : le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbitofrontal et l'aire motrice pré-supplémentaire.

Ce tableau résume les principales caractéristiques et les résultats des publications portant sur l'efficacité de la tDCS dans les TOC résistants (Brunelin et al. 2018).

Table 1. Main findings of studies investigating the clinical interest of transcranial direct current stimulation (tDCS) to decrease symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD).

Articles	N	Patients Characteristics	Target	Intensity Electrode Size	Duration and Number of Sessions	Main Results
Volpato et al., 2013 [20]	1	Age: 35, male Type*: 2,3,4 Previous TTT: SSRI, SNRI, CBT	Anode: posterior neck-base Cathode: left DLPFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	No effect on OC symptoms. Depression score decreased (-34% HDRS); anxiety score decreased (-17%).
Mondino et al., 2015 [22]	1	Age: 52, female Type*: 3,4 Previous TTT: tricyclic, SSRI, SNRI, AP, Lithium, CBT	Anode: right cerebello-occipital (100 cm ²) Cathode: left OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (2/day; 2 h between 2 sessions)	YBOCS score decreased (-26%)
Hazari et al., 2016 [17]	1	Age: 24, male Type*: 1,2 Previous TTT: SSRI, ECT	Anode: SMA Cathode: right OFC	2 mA, ND	20 min, 20 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	YBOCS decreased (-80%) during 7 months
D'Urso et al., 2016 [23]	1	Age: 33, female Type*: 3 Previous TTT: SSRI, BZD, tricyclic, CBT	Anode: Pre-SMA Cathode: right deltoid And then, Reverse montage	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	Worsening of symptoms after anodal tDCS. YBOCS score decreased (-30%) after cathodal tDCS,
Alizadeh Goradel et al., 2016 [19]	1	Age: 23, female Type*: 1 Previous TTT: SSRI	Anode: right occipital Cathode: left OFC	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	YBOCS score decreased (-64%); Depression score decreased (-87%); -100% anxiety
Palm et al., 2017 [25]	1	Age: 31, male Type*: 1,3 Previous TTT: tricyclic, SSRI, AP, CBT	Anode: left DLPFC Cathode: Right DLPFC	2 mA, 35 cm ²	30 min, 20 sessions (2/day, 3 h between 2 sessions)	Combined with Sertraline, YBOCS score (-22%), depression (-10%) and anxiety (-21%) decreased
Narayanaswamy et al., 2015 [21]	2	Age: 39, female Type*: 1 Previous TTT: SSRI, exposure	Anode: left pre-SMA Cathode: right OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 20 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	Patient 1: YBOCS score decreased (-40%), -52% at day 17
		Age: 24, male Type*: 1 Previous TTT: tricyclic, SSRI				Patient 2: YBOCS score decreased (-46.7%)
Silva et al., 2016 [24]	2	Age: 37, male Type*: 2 Previous TTT: tricyclic, SSRI, CBT	Anode: right deltoid Cathode: bilateral SMA	2 mA, 25 cm ²	30 min, 20 sessions (1/day)	Patient 1: no effect at Week 4, YBOCS score decreased at week 12 (-18%). No changes in anxiety nor depression
		Age: 31, male Type*: 1,3 Previous TTT: tricyclic, SSRI				Patient 2: YBOCS score decreased, (-17%) at Week 4; -55% at week 12). 50% improvement in anxiety and depression

Table 1. *Cont.*

Dinn et al., 2016 [18]	5	Age: 40.4 (8.4), 4 females, 1 male Type*: ND Previous TTT: SSRI, SNRI, AP	Anode: left DLPFC Cathode: right OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 15 sessions (1/day)	Open Label Study OC symptoms decreased (-23%); depression decreased (-30%)
Bation et al., 2015 [26]	8	Age: 44.2 (13.8), 6 females, 2 males Type*: 1 (n = 5), 3 (n = 3) Previous TTT: tricyclic, 3 SSRI, AP, CBT	Anode: right cerebellum Cathode: left OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	Open Label Study YBOCS score decreased (-24.6%)
D'Urso et al., 2016 [28]	12	Age: 39.0 (13.1), 7 females, 5 males Type*: 1 (n = 4), 2 (n = 2), 3 (n = 6) Previous TTT: at least SSRI, CBT	Anode midline pre SMA Cathode: right deltoid (n = 6) OR reverse montage	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	RCT—10 patients completed the study Cathodal tDCS was significantly more effective than anodal tDCS. In cathodal arm, YBOCS score decreased (-17.5%) after 10 sessions, -20.1% after 20 sessions
Najafi et al., 2017 [27]	42	Age: 29.1 (10.1), 23 females, 19 males Type*: ND Previous TTT: at least 2 SSRI, CBT	Anode: parieto-temporo-occipital areas Cathode: right OFC	2-3 mA, 5.5 cm ²	30 min, 15 sessions (1/day)	Open Label Study YBOCS score decreased (-63.4%) Maintenance of the effect at 3 months follow up (-77.6%)

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; ND: Not Done; OFC: orbitofrontal cortex; (pre) SMA: (pre) supplementary motor area; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Age: mean (standard deviation) years, TTT: treatment, AP: antipsychotic, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, CBT: cognitive behavioural therapy. Type* 1 = obsessions and checking, 2 = symmetry and ordering, 3 = cleanliness and washing, 4 = hoarding according to Leckman et al. 1997 [30].

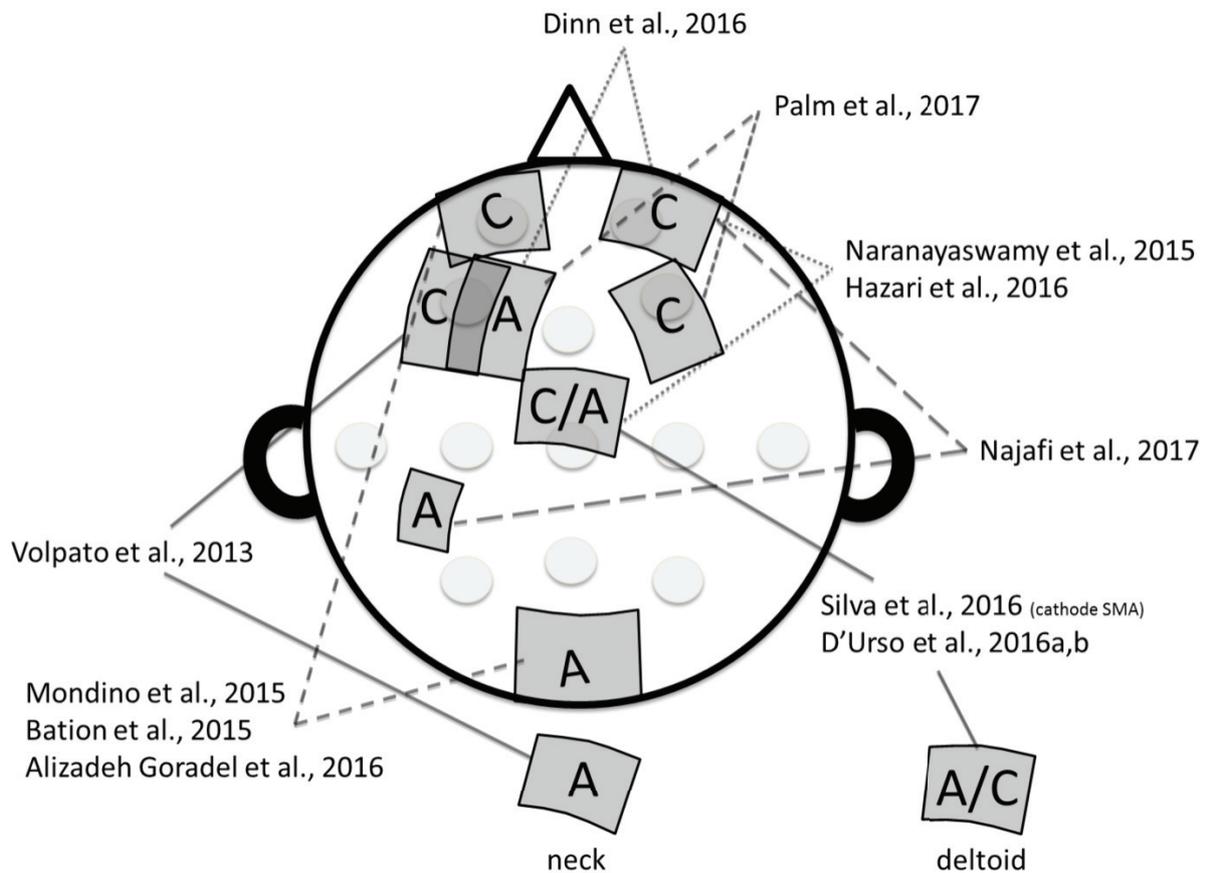
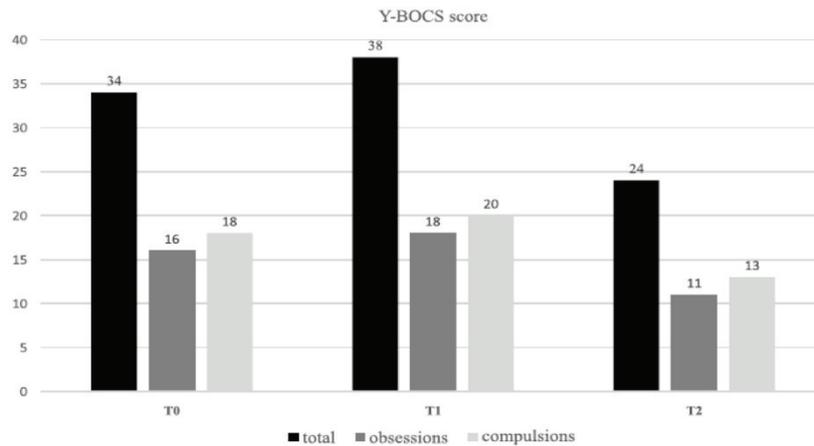


Illustration de la diversité du montage des électrodes observée dans les études de stimulation par tDCS visant à atténuer les symptômes obsessionnels compulsifs chez les patients atteints d'un trouble obsessionnel compulsif résistant au traitement (Brunelin et al. 2018).

En 2014, une première étude réalisée par une équipe indienne (Narayanaswamy et al., 2014) a rapporté le traitement de deux patients souffrants de TOC pharmacorésistants. La première patiente, âgée de 39 ans, présentait des obsessions sexuelles, agressives et blasphématoires, et des rituels de prières conjuratoires. Son score Y-BOCS initial était de 25/40. L'autre patient était un homme de 24 ans, affecté par des obsessions à thèmes sexuel et d'agressivité. Il présentait également une phobie sociale et des symptômes dépressifs modérés comorbides. Son score Y-BOCS initial était de 30/40. Concernant la tDCS, l'électrode cathodique était placée dans la région supra-orbitaire droite, et l'anode était positionnée au niveau de l'aire pré-SMA. Deux séances par jour étaient administrées pendant 10 jours (soit 20 séances), avec une stimulation de 2 mA pendant 20 mn, et des électrodes mesurant 35 cm². Les deux patients ont présenté une amélioration significative de leur TOC, observable dès le dernier jour du protocole avec respectivement une réduction de 40% et 46,7% du score Y-BOCS associée à une réduction simultanée des scores d'anxiété (HAM-A) et de dépression (HAM-D).

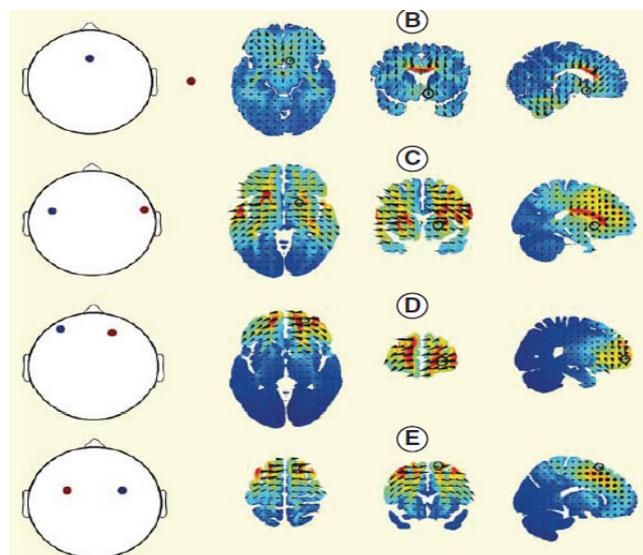
De plus, les auteurs ont observé un maintien de cette amélioration à 2 mois. Il est cependant difficile de déterminer si cette amélioration est en lien avec l'inhibition orbito-frontale droite, ou l'activation de la pré-SMA, alors que paradoxalement cette zone est connue pour être hyperactive dans le TOC (de Wit et al., 2012).

Plus récemment, l'étude de D'Urso et al. (2016) a apporté des informations particulièrement pertinentes à cet égard. Ces auteurs ont décrit le traitement d'une patiente de 33 ans, atteinte d'un TOC sévère avec des rituels de lavage, pharmacorésistant, et recevant 20 séances consécutives de tDCS (une séance quotidienne, 20 mn, 2 mA). Lors des 10 premières séances, l'anode était positionnée en regard de la pré-SMA et la cathode placée sur le deltoïde droit (électrode de référence en position neutre). Puis lors des 10 séances suivantes, la pré-SMA recevait une stimulation cathodique, tandis que l'anode était en position neutre. La stimulation anodique (activatrice) de la pré-SMA a conduit à une aggravation franche de la symptomatologie obsessionnelle de cette patiente. Puis la stimulation cathodique (séances 11 à 20) a permis une régression spectaculaire de la sévérité du TOC, qui en fin de traitement présentait une intensité réduite de 30% par rapport à la baseline. Cette étude soutient donc l'hypothèse du lien entre l'hyperactivité de la pré-SMA et les symptômes du TOC, et suggère qu'une stimulation cathodique de cette zone pourrait conduire à une amélioration significative des TOC résistants.



Résultats des scores de la Y-BOCS à Baseline, à T1 (après les 10 premières séances avec stimulation anodique de la pré-SMA), à T2 (après les 10 séances avec stimulation cathodique de la pré-SMA).

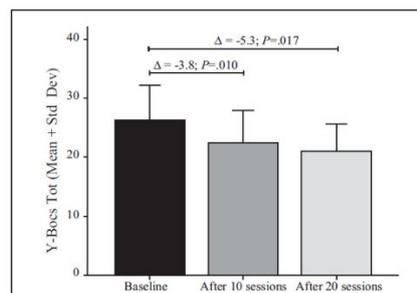
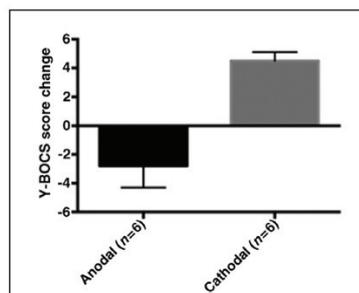
Senço et al. (2015) ont développé un outil informatique de modélisation du tissu cérébral humain (modèle computationnel), permettant de déterminer, à partir d'une configuration donnée de positionnement des électrodes de tDCS, le trajet probable du courant électrique et donc les structures cérébrales susceptibles d'être fonctionnellement modulées. Après avoir envisagé plusieurs configurations, ils concluent que le positionnement permettant d'influencer le plus grand nombre de structures directement impliquées dans la physiopathologie du TOC (pré-SMA, COF, CCA, CDLPF et ganglions de la base) est : cathode sur la pré-SMA, anode en position extra-céphalique, sur le deltoïde droit (soit la configuration retenue par D'Urso et al.). (Montage B sur la figure).



Une autre étude réalisée par Hazari et al. en 2016 montre une efficacité de 70 à 80 % chez un patient de 24 ans présentant un TOC d'évolution épisodique depuis 10 ans avec des obsessions d'agressivité et sexuelles associées à des rituels mentaux (score Y-BOCS à Baseline à 23/40). Concernant le montage des électrodes, l'anode ciblait l'aire motrice pré-supplémentaire gauche et la cathode était placée en région sus orbitaire gauche. La stimulation par tDCS consistait à recevoir 2 séances par jour pendant 10 jours de 20 minutes à 2 mA (au total 20 séances). Le patient a présenté une réponse thérapeutique à partir du 10ème jour après la stimulation et celle-ci se confirmait après chaque survenue de nouveaux épisodes.

Par ailleurs, une étude de Da Silva de 2016 incluant 2 patients, le premier, un homme de 37 ans avec des TOC d'ordre et de symétrie associés à des comorbidités de phobie sociale et d'anxiété généralisée avait une Y-BOCS à 38/40. Le deuxième est un homme de 31 ans avec des TOC de contamination associés à des comorbidités de trouble schizophrénique, conduite addictive de THC et cocaïne avait une Y-BOCS à 40/40. La cathode ciblait l'aire motrice-pré-supplémentaire et l'anode était placée sur la face externe du deltoïde droit. Concernant le schéma de stimulation, le patient recevait une séance de 30 min par jour pendant 4 semaines à 2 mA. Le premier patient n'avait pas d'amélioration à 3 mois mais une diminution de 18 % du score Y-BOCS à 6 mois alors que le deuxième patient montrait une amélioration de 17 % à 3 mois et de 55 % à 6 mois. Ces résultats soulèvent l'influence de la présence de comorbidités ou la dimension clinique du TOC dans l'efficacité des stimulations.

Enfin, en 2016, une étude randomisée en cross-over partiel de D'Urso et al. portait sur 12 patients, avec une stimulation anodale vs cathodale de la pré-SMA (une stimulation par jour de 20 minutes pendant 4 semaines de 2mA). Les patients s'aggravant changeaient de bras, les résultats semblaient montrer une efficacité pour les patients recevant une stimulation cathodique sur la SMA.



Evolution des 6 patients ayant reçu 20 séances de stimulation cathodique

Malgré leurs évidentes limites (très faible effectif, absence de groupe contrôle), ces résultats nous paraissent très prometteurs, et encouragent à proposer une étude de plus grande ampleur, contrôlée et randomisée, afin d'évaluer plus précisément l'efficacité de la tDCS dans le traitement du TOC résistant. Il s'agirait, à notre connaissance, du premier essai de ce type pour la tDCS dans cette pathologie.

Pour résumer, la tDCS est une technique de stimulation non invasive, constituée de 2 électrodes de stimulation. L'anode va avoir un effet excitateur et la cathode un effet inhibiteur en regard des zones stimulées. Elle présente une très bonne tolérance et a prouvé son efficacité dans plusieurs pathologies psychiatriques (syndrome dépressif majeur, les hallucinations acoustico-verbales du trouble schizophrénique mais également la symptomatologie négative et positive). De plus en plus d'études explorent l'efficacité de la tDCS chez les patients TOC avec différentes zones cérébrales ciblées (cortex préfrontal dorsolateral, le cortex orbitofrontal et l'aire motrice pré-supplémentaire).

PARTIE B : ETUDE EFFI-STOC

Dans le cadre de mon cursus, j'ai été amenée à m'investir dans un PHRC inter-régional coordonné par le Docteur Bruno Giordana au CHU de Nice. C'est à ce jour le premier essai contrôlé, randomisé et multicentrique avec le CHU de Nice comme centre coordinateur, le CHU de Montpellier, le CHU de Marseille et Poitiers visant l'inhibition de la pré-SMA chez les patients souffrants de TOC résistants. J'ai pu ainsi participer aux évaluations des patients inclus et réaliser les stimulations par tDCS.

I. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de comparer l'efficacité d'un traitement par tDCS (cathode en regard de la pré-SMA, anode sur le deltoïde droit, 20 séances en add-on du traitement médicamenteux habituel) par rapport à un traitement tDCS placebo (dit sham-tDCS) sur la symptomatologie obsessionnelle-compulsive, à 3 mois (M3), chez des patients présentant un TOC résistant à un traitement médicamenteux bien conduit.

2. Objectifs secondaires

Comparer l'efficacité d'un traitement par tDCS par rapport à un traitement par tDCS placebo sur la symptomatologie obsessionnelle-compulsive, à M3, avec l'auto questionnaire OCI-R
Comparer le taux de patients répondeurs à M3 entre le groupe tDCS actif et le groupe tDCS placebo.

Identifier les facteurs cliniques à *baseline* (insight, dimension clinique) prédictifs de l'efficacité du traitement à M3 dans le groupe tDCS actif.

Comparer l'efficacité précoce, à M1, d'un traitement par tDCS par rapport à un traitement par tDCS placebo.

Comparer l'efficacité tardive, à M6, d'un traitement par tDCS par rapport à un traitement par tDCS placebo

Comparer l'efficacité d'un traitement par tDCS par rapport à un traitement tDCS placebo sur d'autres dimensions cliniques (dépression, anxiété, impression clinique globale) à M1, M3 et M6.

Comparer la tolérance clinique et neuropsychologique d'un traitement par tDCS par rapport à un traitement tDCS placebo au cours du suivi.

Comparer l'effet d'un traitement par tDCS par rapport à un traitement tDCS placebo, à M3, sur la qualité de vie et le fonctionnement global des patients.

II . Critère d'évaluation

1. Critère de jugement principal

L'efficacité sera évaluée au moyen de l'échelle Y-BOCS. On calculera l'évolution de ce score entre le début du traitement (Baseline BL) et la visite à M3.

$$\Delta Y\text{-BOCS} = Y\text{-BOCS (M3)} - Y\text{-BOCS (BL)}$$

2. Critères de jugement secondaires

- L'efficacité du traitement par tDCS sur la symptomatologie obsessionnelle-compulsive sera mesurée dans cet objectif par autoévaluation avec l'échelle OCI-R. On calculera l'évolution du score à cette échelle entre le début du traitement (BL) et la visite à M3.

$$\Delta \text{OCI-R} = \text{OCI-R (M3)} - \text{OCI-R (BL)}$$

- L'échelle Y-BOCS a été présentée dans le critère de jugement principal. Dans cet objectif le score à l'échelle Y-BOCS permettra de catégoriser les patients de manière binaire, répondeurs ou non répondeurs au traitement. Un seuil de 25% d'amélioration du score Y-BOCS identifiera les patients répondeurs. Cette définition de la réponse thérapeutique est fréquemment retenue dans les études (Berlim et al., 2013 ; Bation et al., 2016), particulièrement lorsque la population étudiée présente un TOC pharmaco-résistant.
- Les facteurs cliniques de la symptomatologie obsessionnelle étudiés à baseline seront définis de la manière suivante :

L'insight sera évalué par l'échelle Brown Assesment of Beliefs Scale (BABS).

Les 6 dimensions cliniques (lavage, vérification, ordre, accumulation, neutralisation, obsessions pures) définies par les 6 sous-scores de l'échelle OCI-R.

La dépression sera évaluée par l'échelle MADRS.

L'efficacité du traitement sera évaluée par l'échelle Y-BOCS présentée au critère de jugement principal. On calculera l'évolution de ce score entre le début du traitement (BL) et la visite à 1 mois (M1).

L'efficacité du traitement sera évaluée par l'échelle Y-BOCS présentée au critère de jugement principal. On calculera l'évolution de ce score entre le début du traitement (BL) et la visite à 6 mois (M6).

La dépression, l'anxiété et l'impression clinique globale seront évaluées au moyen de plusieurs échelles :

- L'échelle MADRS
- Les scores d'anxiété et de dépression seront aussi mesurés avec l'échelle HAD
- L'impression clinique globale sera appréhendée par l'échelle CGI

Ces différentes échelles seront passées à baseline (BL), M1, M3 et M6. A chaque temps M1, M3 et M6, l'évolution sera définie par rapport au score de baseline pour les échelles MADRS et HAD.

La tolérance clinique sera évaluée par le relevé systématique des effets indésirables (type, grade et fréquence).

La tolérance neuropsychologique sera évaluée par un bilan neuropsychologique réalisé à baseline et M3, elle cible différentes fonctions cognitives comme l'attention sélective et divisée, mémoire de travail et le fonctionnement exécutif (planification, inhibition, flexibilité mentale).

La qualité de vie sera mesurée par l'échelle WHOQOL-BREF.

II. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

Les patients doivent présenter tous les critères d'inclusion pour être éligibles :

- Patient d'âge ≥ 18 ans,
- Présentant un TOC selon les critères du DSM 5, évoluant depuis au moins deux ans
- D'intensité clinique significative : Y-BOCS $\geq 16/40$ de manière continue sur les 6 derniers mois. Ce critère de sévérité persistante sur les 6 derniers mois sera exploré par un entretien clinique approfondi à la visite d'inclusion (Baseline BL)
- Résistant malgré un traitement par : 2 antidépresseurs sérotoninergiques, reçus chacun pendant au moins 8 semaines, à posologie maximale recommandée ou tolérée et une thérapie comportementale et cognitive pendant au moins 6 mois
- Traitement médicamenteux inchangé depuis au moins 12 semaines
- Bénéficiaire ou affilié à un régime d'Assurance Maladie
- Comprenant et acceptant les contraintes de l'étude
- Ayant donné son consentement éclairé écrit

2. Critères de non inclusion

Les patients ne doivent présenter aucun des critères de non inclusion pour être éligible :

- Patient présentant un trouble psychotique, un trouble bipolaire de l'humeur, un abus ou une dépendance à une substance (hormis le tabac)
- Patient présentant un risque suicidaire (score ≥ 2 sur l'item 10 de la MADRS)
- Contre-indications à la pratique de la tDCS : antécédents de pathologie cérébrale, d'hypertension intracrânienne, de neurochirurgie, d'implant métallique au niveau céphalique, de pacemaker
- Epilepsie non équilibrée
- Maladie somatique grave non stabilisée
- Utilisation antérieure de la tDCS (problème de maintien de l'intégrité de la procédure d'aveugle)

- Grossesse ou allaitement en cours, femme en état de procréer sans moyen de contraception efficace (un test urinaire de grossesse sera réalisé)
- Pathologie cutanée du cuir chevelu
- Patient sous tutelle ou curatelle renforcée
- Patient en hospitalisation sous contrainte
- Participation simultanée à une autre étude de recherche médicamenteuse ou toute autre étude pouvant interférer avec les résultats de l'étude.

3. Critères d'exclusion

- Retrait du consentement éclairé

III. Méthode et déroulement de l'étude

1. Type d'essai

Il s'agit d'un essai clinique comparatif en groupes parallèles, contrôlé contre placebo, multicentrique, randomisé, en double aveugle.

Le nombre de patients à inclure est de 60.

La durée individuelle de participation est de 6 mois.

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

La durée totale de l'étude est de 30 mois (traitement des données et analyses statistiques comprises).

2. Modalité d'administration

Le traitement par tDCS était réalisé à l'aide d'un appareil Soterix.

Nous avons utilisé des électrodes de 35 cm² (5*7cm) en silicone afin de limiter les réactions électrochimiques de type électrolyse entourées d'éponges en cellulose imbibées dans une solution isotonique (NaCl 0,9%) afin de diminuer le risque d'effet indésirable cutané, et améliorer la conductivité (diminution de l'impédance entre l'électrode et la peau) (Dundas et al. 2007).

Les 2 électrodes de stimulation étaient placées au contact du scalp en se référant au système international EEG 10-20 selon la méthode utilisée par Mantovani et al. (2006). Le montage utilisé est un montage monocéphalique identique à celui utilisé par D'Urso et al. (2015). La cathode est placée sur le scalp au regard de la pré-SMA, soit à 15% de la distance inion-nasion en avant du vertex, sur la ligne médiane. L'anode est placée au niveau du côté latéral du deltoïde droit.

Senço et al. (2015), à partir de modélisations informatiques, suggèrent que ce montage est particulièrement intéressant dans le traitement du TOC car il permet, comparativement à d'autres configurations, de moduler le maximum de structures directement impliquées dans la physiopathologie de la maladie (cortex orbito-frontal, aire motrice supplémentaire, cortex cingulaire antérieur, cortex dorsolatéral préfrontal et ganglions de la base).

Les patients ont bénéficié de 2 séances de tDCS par jour pendant 5 jours consécutifs, avec 2 mA de courant continu pendant 20 minutes, et 3 heures entre les deux séances sur une période de 2 semaines soit un total de 20 séances de stimulation.

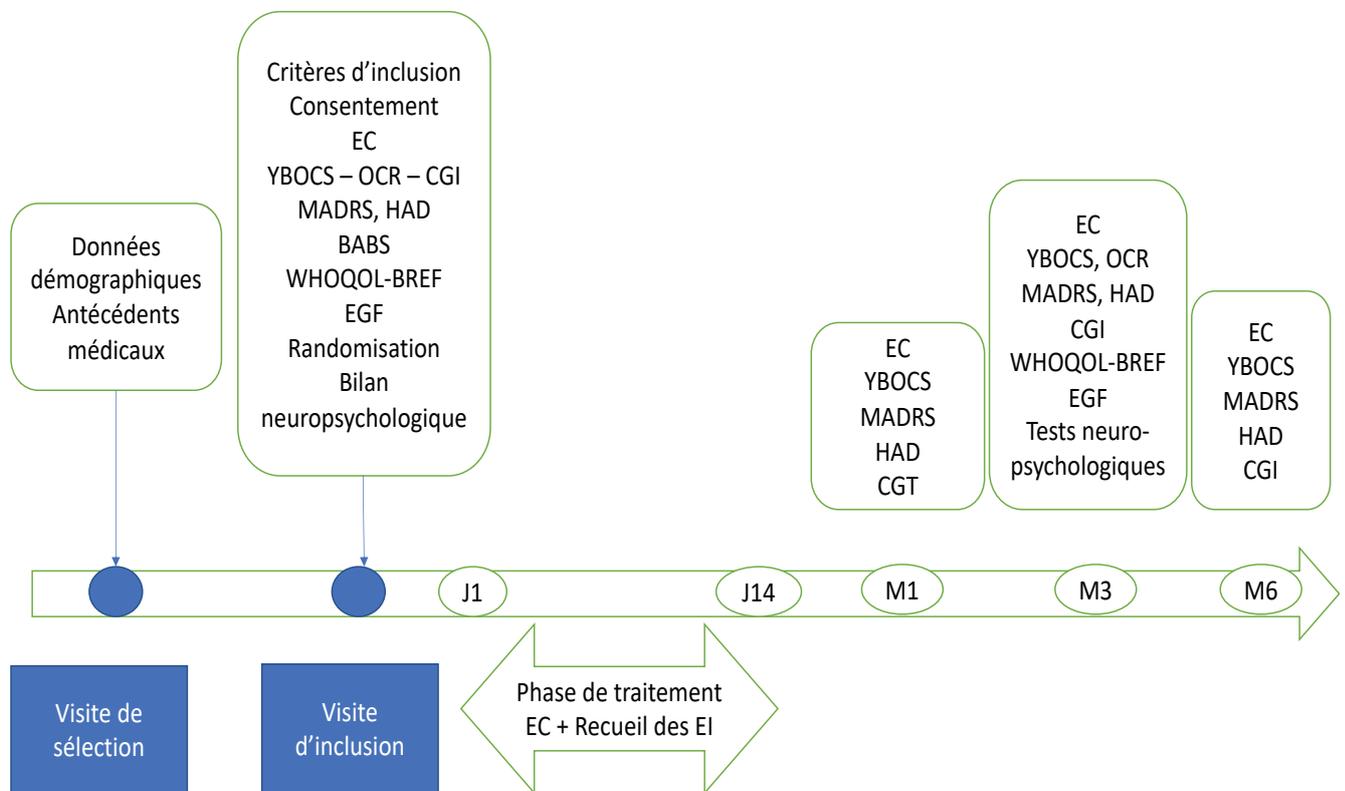
Dans le groupe tDCS placebo le courant était augmenté jusqu'à 2mA pendant les 30 premières secondes de stimulation (phase de *fade in*) puis était diminué de 2mA à 0mA avec persistance de faibles impulsions électriques de 110 μ A pendant 15 ms toutes les 550 ms, pendant le reste de la séance, sans effet neuromodulateur. Cette méthode permettait de maintenir l'aveugle en faisant ressentir les effets transitoires cutanés lors de la phase de *fade in* (légères sensations de picotement) aux patients.

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

En plus du traitement expérimental ou placebo, les patients conserveront leur traitement actuel par antidépresseur (ISRS ou tricycliques) à posologie identique pendant toute la durée de l'essai

En s'appuyant sur le tableau de recueil des effets indésirables proposé par Brunoni et al. en 2011, nous avons évalué de manière systématique les effets indésirables potentiels après chaque séance.

3. Schéma de l'étude



IV. Instruments d'évaluation de l'étude

1. Échelle Y-BOCS

L'échelle d'obsessions-compulsions de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989) est une échelle d'évaluation de la symptomatologie obsessionnelle. C'est un instrument fiable, fidèle et sensible aux changements thérapeutiques. Elle est bien validée dans sa version française (Bouvard et al., 1992). Elle permet une évaluation complète et des mesures répétées de deux types de symptômes cibles : les obsessions (score de 0 à 20) et les compulsions (score de 0 à 20), conduisant à un score de sévérité global de 0 à 40. Développée depuis 1989, elle constitue la mesure de référence du TOC dans les études thérapeutiques. Un score de 16 ou plus est fréquemment retenu pour sélectionner des sujets obsessionnels compulsifs dans le cadre des études contrôlées.

Il s'agit d'un hétéro-questionnaire administré sous la forme d'un entretien structuré. Le clinicien détermine avec le patient les trois principales obsessions, les trois principales

compulsions, et les trois principales situations évitées. Puis il évalue 5 dimensions (chacune notée de 0 à 4) des obsessions, puis des rituels. Ces dimensions sont la durée ou fréquence, la gêne fonctionnelle, l'anxiété, l'effort de résistance et le degré de contrôle.

2. Échelle OCI-R

L'OCI-R est une échelle d'auto-évaluation des symptômes TOC. Elle est constituée de 18 items, et permet l'identification de 6 dimensions : lavage, vérification, ordre, accumulation, neutralisation, obsessions pures. Chaque item est coté de 0 à 4, et chaque dimension clinique est explorée par 3 items, soit un score de 0 (absent) à 18 (extrême) pour chaque dimension. La version française a été validée par Zermatten et al. (2006). Cette échelle permet ainsi le calcul d'un score global sur 108 et de 6 sous-scores cotant les 6 dimensions étudiées par cet outil. Seul le score global est étudié dans cet objectif.

3. Échelle BABS

L'insight sera évalué par l'échelle Brown Assesment of Beliefs Scale (BABS), développée par Eisen et al. (1998). Pour un patient souffrant de TOC, la notion d'insight désigne le niveau de conscience du caractère pathologique de ses symptômes, soit le degré de croyances à ses obsessions.

L'échelle BABS est une hétéro évaluation. Après avoir repéré les croyances obsessionnelles, le clinicien évalue l'insight selon 7 items (seuls les 6 premiers sont cotés) générant un score entre 0 et 24. Un score inférieur à 12 traduit un bon insight, un score supérieur ou égal à 12 correspond à un mauvais insight.

Un mauvais insight est reconnu comme un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement médicamenteux (Ravi Kishore et al., 2004).

Dans notre étude, nous étudierons le score de la BABS comme une variable continue et non selon le seuil précédemment décrit, car même si l'insight ne figure pas dans les critères d'inclusion, nous anticipons que la majorité des patients susceptibles de donner leur consentement auront un bon insight.

4. Échelle MADRS

L'échelle MADRS (Montgomery et al. 1979). C'est une échelle d'hétéro évaluation courte, facile d'utilisation et sensible au changement, comportant 10 items notés de 0 à 6, qui permet une mesure dimensionnelle de la symptomatologie dépressive. Elle est traduite et validée en français (Lempérière et al., 1984).

5. Échelle HAD

C'est un auto-questionnaire particulièrement simple et bref. Elle comporte 14 items notés de 0 à 3 comprenant 7 items évaluant une dimension anxiété et 7 items mesurant une dimension dépression.

6. Échelle CGI

Cette échelle d'hétéro-évaluation est largement utilisée dans les études cliniques. Elle permet de donner un score global de gravité initiale à l'inclusion (CGI-Sévérité, de 1 à 7) puis un score d'amélioration globale obtenue par le patient tout au long du protocole (CGI-Amélioration, de 1 à 7). Sa passation est simple et rapide, et elle présente une bonne sensibilité au changement.

7. Évaluation des effets indésirables

Une revue systématique de la littérature (Brunoni et al., 2011) met en évidence que les effets indésirables imputables à la tDCS sont globalement rares, peu sévères et transitoires. Les auteurs proposent un questionnaire structuré, comportant onze items, aidant au relevé systématique des effets indésirables, que nous avons traduit pour notre étude. Il sera administré aux participants après chaque séance de stimulation (tDCS active ou placebo).

Ainsi les effets indésirables relevés seront ceux rapportés dans la littérature durant la durée du traitement par tDCS dans les deux groupes :

- Céphalées (sensibles aux antalgiques mineurs type paracétamol)
- Douleurs cervicales
- Douleurs au niveau du cuir chevelu
- Picotements
- Démangeaisons
- Sensation de brûlure
- Rougeur cutanée
- Fatigue
- Difficultés de concentration
- Modification rapide de l'humeur (quatre cas décrits, avec des densités de courant supérieures à notre étude)

8. Bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique cible différentes fonctions cognitives : attention sélective et divisée, mémoire de travail, fonctionnement exécutif (planification, inhibition, flexibilité mentale). L'évaluation neuropsychologique se compose de sept épreuves :

- Le subtest Séquence Lettres-Chiffres de la WAIS IV (Wechsler, 2011) évalue la mémoire de travail (empan). L'évaluateur prononce une série de chiffres et de lettres mélangés et le participant doit les restituer en donnant d'abord les chiffres dans l'ordre numérique croissant puis les lettres dans l'ordre alphabétique. La longueur de la série augmente progressivement jusqu'à 3 échecs consécutifs pour un item.
- La double-tâche de Baddeley révisée (Godefroy et al., 2008) évalue l'attention divisée (score « mu »). Cette tâche est composée de trois parties. Dans la première partie, le participant doit cocher un maximum de cases pendant 2 minutes. Dans la seconde partie, le participant doit répéter des séries de chiffres (dont la longueur est fixée en amont) dans l'ordre inverse pendant 2 minutes. Enfin, dans la troisième partie, le participant doit effectuer les deux tâches simultanément (cases à cocher + empan inverse).
- Le Trail Making Test A et B (Reitan et al. 1955) évalue l'attention (temps de réalisation au TMT A) et la flexibilité mentale (différence de temps de réalisation entre le TMT-B et le TMT-A). Cette épreuve est composée de deux parties. Dans un premier temps, le participant doit relier des cercles dans lesquels sont inscrits des chiffres (de 1 à 25) dans l'ordre croissant, le plus rapidement possible. Dans la seconde partie, le participant doit relier des cercles dans lesquels sont inscrits des chiffres (de 1 à 13) ou des lettres (de A à L), en respectant l'ordre numérique et alphabétique et en alternant à chaque fois un chiffre et une lettre (1A2B3C, etc.).
- Le Stroop (Albaret et al. 1999) est une épreuve évaluant l'inhibition (différence de temps de réalisation entre la condition « interférence » et la condition « dénomination »). Cette épreuve est composée de trois conditions. Dans la condition « dénomination » le participant doit dénommer la couleur des rectangles le plus rapidement possible. Dans la condition « lecture » le participant doit lire des noms de couleurs le plus rapidement possible. Dans la condition « interférence », le nom de la couleur et la couleur de l'encre sont incongruents. Le participant a pour consigne de dénommer la couleur de l'encre en inhibant la lecture du mot.
- Le test des 6 éléments évalue la planification (score) (Shallice et al. 1991). Dans cette épreuve, le participant doit réaliser 3 épreuves qui contiennent chacune deux sous-parties en 10 minutes et en respectant un certain nombre de contraintes : il faut réaliser

un peu de chaque sous-partie et il n'est pas possible de réaliser consécutivement deux sous-parties d'une même épreuve.

- Les fluences verbales formelles et catégorielles (Cardebat et al. 1990) évaluent la flexibilité mentale et la mise en place de stratégies (nombre de mots produits en fluence formelle et en fluence catégorielle). Le participant a pour consigne de produire en 2 minutes un maximum de mots commençant par la lettre P (hors noms propres, noms dérivés et répétitions). Pour les fluences catégorielles, le participant doit produire en 2 minutes un maximum de noms d'animaux.
- Le test modifié du WCST (Godefroy et al., 2008) permet d'évaluer la flexibilité mentale (nombre d'erreurs persévératives). Le test modifié du WCST est un test de classement de cartes. Quatre cartes de référence sont exposées au participant. L'évaluateur fait ensuite défiler des cartes que le participant doit classer parmi les cartes de référence selon un critère de son choix (forme, couleur, nombre). L'évaluation fournit un feedback oui/non pour chaque réponse. Au bout de 6 classements sur un critère, l'évaluateur informe que la règle de classement change et le participant est invité à trouver une nouvelle règle.

9. Échelle WHOQOL-BREF

L'échelle WHOQOL-BREF est un instrument développé par l'OMS, sous forme d'un auto-questionnaire de 26 items. Elle évalue la qualité de vie dans quatre domaines : la santé physique, la santé psychologique, les relations sociales, l'environnement.

10. Échelle EGF

Le fonctionnement psychosocial sera mesuré par l'échelle EGF (APA, 2000 ; Guelfi et al., 2003). Il s'agit d'une hétéroévaluation qui permet d'apprécier le niveau de fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum de 1 à 100. Elle est divisée en 10 intervalles de 10 points (1 à 10, 11 à 20 ...), les scores élevés correspondant à un meilleur fonctionnement. La fidélité inter-cotateurs et la sensibilité au changement sont bonnes.

Pour ces deux échelles, le paramètre étudié sera l'évolution du score entre le début du traitement (BL) et la visite à M3.

V. Analyse statistique

L'objectif principal de notre étude a été d'établir l'efficacité de la tDCS monofocale chez des patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs pharmacorésistants, puis de suivre le maintien pendant 6 mois. L'analyse principale a porté sur l'amélioration du score de la Y-BOCS entre le début et la fin du traitement. Une comparaison des scores de la Y-BOCS à l'issue de la période de suivi (M6) a permis d'évaluer le maintien de l'effet obtenu.

Les données ont été analysées à la fin de l'étude une fois l'ensemble des données recueillies, validées et la base de données gelée.

L'analyse statistique sera réalisée par le biostatisticien du Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nice à l'aide du logiciel SAS.

Les patients de cette étude feront l'objet d'une analyse en intention de traiter modifiée : chaque patient ayant bénéficié d'au moins une séance de traitement sera analysé dans le groupe qui lui a été assigné lors de la randomisation.

Les listes de randomisation (au nombre de 10) seront réalisées par le DRCI selon la méthode des blocs, suivant un ratio 2 :1 (2 procédures actives pour une placebo), à l'aide du logiciel nQuery Advisor® v 7.0.

1. Description de l'échantillon à l'inclusion

L'analyse statistique comportera en premier lieu une analyse descriptive de la population de l'étude et des paramètres étudiés, globalement et par groupe de traitement, avec évaluation des fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables catégorielles, et évaluation des moyennes et écart-type, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives.

Comme il est conseillé dans les recommandations « Consort », les principales caractéristiques des patients seront comparées entre les deux groupes à l'inclusion mais aucun test statistique ne sera réalisé. La comparabilité des 2 bras sera évaluée d'un point de vue clinique et non statistique.

2. Analyse du critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'efficacité de la tDCS sur la symptomatologie obsessionnelle-compulsive par rapport à un traitement tDCS placebo (sham-tDCS), à 3 mois (M3).

L'efficacité sera considérée en continu et définie comme l'évolution du score Y-BOCS entre BL et M3. Une analyse de covariance (ANCOVA) sera réalisée avec la différence entre les scores obtenus à baseline et M3 (Δ Y-BOCS) en variable dépendante et le bras de traitement en variable explicative. La valeur du score à baseline, le centre, l'âge et potentiellement d'autres variables seront intégrées au modèle pour ajustement.

3. Analyse des critères de jugement secondaire

Le premier objectif secondaire a pour but de comparer l'efficacité de la tDCS sur la symptomatologie obsessionnelle-compulsive par rapport à un traitement sham-tDCS à 3 mois par auto questionnaire. Il sera évalué comme la différence du score OCI-R global entre baseline et M3 avec la même analyse statistique qu'à l'objectif principal.

Le nombre de patients répondeurs (définis par une diminution $\geq 25\%$ du score Y-BOCS à M3 par rapport à baseline) sera calculé dans les deux groupes et comparé à l'aide d'un test du Chi2.

L'identification des facteurs cliniques associés à l'efficacité du traitement par tDCS à M3 sera réalisée à l'aide d'une ANCOVA.

L'efficacité précoce sera mesurée par le Δ Y-BOCS entre baseline et M1 avec la même analyse statistique qu'à l'objectif principal.

L'efficacité tardive sera mesurée par le Δ Y-BOCS entre baseline et M6 avec la même analyse statistique qu'à l'objectif principal.

La comparaison de l'évolution des scores de dépression (MADRS) et d'anxiété (HAD) et l'évolution de l'impression clinique globale (CGI) entre les deux bras de traitement, à M1, M3 et M6 se fera par la même analyse statistique utilisée pour l'objectif principal.

La fréquence, le type et le grade des effets indésirables recueillis à chaque séance de tDCS grâce au questionnaire renseigné par les investigateurs, seront présentés dans les deux groupes et un test du Chi2 sera réalisé pour les événements indésirables les plus fréquents.

L'évolution de la qualité de vie et du fonctionnement global entre les groupes de traitement entre baseline et M3 sera réalisée par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) et sera

réalisée pour chaque échelle (WHOQOL-BREF et EGF), avec la différence entre les scores obtenus à baseline et M3.

VI. Résultats

1. Analyse des effets secondaires

Aucun des patients inclus dans cette étude n'a présenté d'effet indésirable significatif ou de problème de tolérance. Toutefois, à l'exception de deux, tous les patients traités ont rapporté des sensations de picotements et/ou de brûlures, de faible intensité et s'atténuant au fil des séances.

2. Analyse descriptive

À ce jour, 5 patients (1 homme et 4 femmes) ont été inclus dans cette étude et sont encore en cours d'évaluation selon le protocole. Actuellement, ces 5 patients ont reçu les 2 semaines de stimulation, parmi eux, 2 patients ont reçu l'évaluation à M3 et 3 patients ont reçu l'évaluation à M1. Il n'y a pas eu de perdu de vue pour l'instant.

Patients TOC inclus n = 5	
Sexe H/F , n %	1 (20%) / 4 (80%)
Age, mean	44
Age des 1 ^{er} symptômes	26,6

Données démographiques des patients TOC à l'inclusion

Y-BOCS, mean	31,2
Y-BOCS obsessions, mean	17
Y-BOCS compulsions, mean	16
OCI-R	
Vérification	2,8

Collectionnisme	7,2
neutralisation	6,6
obsessions	5,4
Rangement / ordre	7
Lavage	6
HAD score A, mean	25
HAD score D, mean	12,4
EGF , mean	63,5
CGI, mean	5,5
WHOQOL-BREF, mean	73,5
MADRS, mean	19,4
BABS, mean	5,4

Résultats moyens des différentes échelles passées par les patients à l'inclusion

À l'inclusion des patients, nous avons trouvé des troubles comorbides chez 2 patients présentant tous les 2 des symptômes d'anxiété et de dépression et 3 patients présentaient un score sévère de la Y-BOCS.

3. Analyse de l'objectif principal de l'étude

A ce stade de l'étude, 5 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu les séances de stimulation par tDCS. Actuellement, 2 patients ont reçu l'évaluation du critère de jugement principal à M3.

Pour le premier patient, l'évaluation du critère de jugement principal montrait une réduction du score de la Y-BOCS de 6 points entre l'évaluation à Baseline et celle à M3. Cette réduction correspond à une diminution de 15% du score Y-BOCS correspondant à une absence de réponse significative.

Concernant le deuxième patient, le critère de jugement principal montrait une augmentation du score de la Y-BOCS de 2 points entre l'évaluation à Baseline et à M3 soit une aggravation de la symptomatologie obsessionnelle.

VII. Discussion

Les patients souffrant d'un TOC sévère ne répondent pas aux traitements traditionnels dans 40% des cas. L'objectif de notre étude était d'étudier l'efficacité de la tDCS dans la prise en charge de ces patients. Actuellement, nous n'avons pas trouvé d'amélioration symptomatique significative des symptômes obsessionnels en utilisant ce traitement pour les 2 patients évalués pour le critère de jugement principal.

Par ailleurs, la tolérance du traitement a été très bonne, démontrant la faisabilité de ce type d'approche.

On peut soulever par ailleurs la régression manifeste des symptômes dépressifs pour le premier patient (observable par l'échelle HAD et confirmé par la MADRS avec des scores en dessous du seuil significatif).

VIII. Conclusion

A ce stade de l'avancement de l'étude, il n'est pas possible de conclure.

Les avancées importantes réalisées sur ces dernières années tant sur le plan de la physiopathologie des TOC, que sur le plan de la compréhension des mécanismes d'action de la tDCS, permettent d'envisager de nombreuses pistes d'évolution de l'utilisation de la tDCS dans les TOC résistants.

Devant les résultats prometteurs des dernières études concernant l'inhibition de l'aire motrice pré-supplémentaire, cette étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, concernant un large échantillon de patients semble être une bonne opportunité d'explorer cette hypothèse et par la même occasion d'évaluer la durabilité de ces effets bénéfiques.

Par ailleurs, au regard de la chronicité des troubles et l'importance des taux de résistances aux thérapeutiques usuelles du TOC il paraît primordial de poursuivre les recherches en ce sens.

BIBLIOGRAPHIE

IX. Bibliographie

Albaret, L. et Migliore, L. (1999). Test d'attention sélective de Stroop. Paris : Les éditions du centre de psychologie appliquée.

Bari, T.W. Robbins Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control Prog Neurobiol, 108 (2013), pp. 44-79

Bastion R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;65:153-7.

Berlim MT, Neufeld NH, Van den eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47(8):999-1006.

Brakoulias V, Starcevic V, Berle D, et al. The characteristics of unacceptable/taboo thoughts in obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry. 2013;54(7):750-7.

Brinkman, C. et Porter, R. Supplementary motor area in the monkey: activity of neurons during performance of a learned motor task. J. Neurophysiol. 42, 681–709 (1979).

Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M.-F., Saoud, M., Mechri, A., Poulet, E., (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 169, 719–724. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11071091

Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(8):1133-45.

Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(1):96-101.

Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207-17.

Chamberlain, N.A. Fineberg, A.D. Blackwell, T.W. Robbins, B.J. Sahakian Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania
Am J Psychiatry, 163 (7) (2006), pp. 1282-1284

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P. et Joannette, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez les sujets normaux : performances dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 90, 207-217.

Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(5):1166-70.

D'urso G, Brunoni AR, Anastasia A, Micillo M, De bartolomeis A, Mantovani A. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase.* 2016;22(1):60-4.

Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry.* 1998;155(1):102-8.

Fernández de la cruz L, Rydell M, Runeson B, et al. Suicide in obsessive-compulsive disorder: a population-based study of 36 788 Swedish patients. *Mol Psychiatry.* 2017;22(11):1626-1632.

Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess.* 2002;14(4):485-96.

Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety.* 2006;23(8):482-4.

Garraux, G., Peigneux, P., Carson, R. E. & Hallett, M. Task-related interaction between basal ganglia and cortical dopamine release. *J. Neurosci.* 27, 14434–14441 (2007).

Geller DA, Biederman J, Stewart SE, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):1919-28.

Geyer, S. et al. Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 397, 231–250 (1998).

Gillan CM, Apergis-schoute AM, Morein-zamir S, et al. Functional neuroimaging of avoidance habits in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2015;172(3):284-93.

Godefroy, O. et les membres du GREFEX Eds (2008). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Marseille : Solal, 329 p. (Neuropsychologie).

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(11):1006-11.

Gomes, P.V.O., Brasil-Neto, J.P., Allam, N., Rodrigues de Souza, E. (2012) A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24:437–443.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1006–1011.

Heuvel, G. van Wingen, C. Soriano-Mas, P. Alonso, S.R. Chamberlain, T. Nakamae, et al. Brain circuitry of compulsivity *Eur Neuropsychopharmacol: J Eur College Neuropsychopharmacol*, 26 (5) (2016), pp. 810-827

Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017;317(13):1358-1367.

Hsu, L.Y. Tseng, J.X. Yu, W.J. Kuo, D.L. Hung, O.J. Tzeng, et al. Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex
Neuroimage, 56 (4) (2011), pp. 2249-2257

Insel TR, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: a phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry*. 1986;143(12):1527-33.

Jakubovski E, Diniz JB, Valerio C, et al. Clinical predictors of long-term outcome in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2013;30(8):763-72.

Kekic M, Boysen E, Campbell IC, Schmidt U. A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 2016;74:70-86.

Koran, G.L. Hanna, E. Hollander, G. Nestadt, H.B. Simpson, A. American Psychiatric Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder
Am J Psychiatry, 164 (7 Suppl) (2007), pp. 5-53

Kurimori, M., Shiozawa, P., Bikson, M., Abozeria, M., Cordeiro, Q. (2015). Targeting negative symptoms in schizophrenia : Results from a proof-of-concept trial assessing prefrontal anodic tDCS protocol ». *Schizophrenia Research* 166 : 362-63.

Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry*. 1996;169(1):101-7.

Leplège A, Réveillère C, Ecosse E, Caria A, Rivière H. [Psychometric properties of a new instrument for evaluating quality of life, the WHOQOL-26, in a population of patients with neuromuscular diseases]. *Encephale*. 2000;26(5):13-22.

Lu, M. T., Preston, J. B. & Strick, P. L. Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J. Comp. Neurol*. 341, 375–392 (1994).

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. & Rizzolatti, G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338, 114–140 (1993).

Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Dev Psychopathol.* 2008;20(4):1251-83.

Mantovani, A., Simpson, H.B., Fallon, B.A., Rossi, S., Lisanby, S.H., (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 13, 217–227. doi:10.1017/S1461145709990435

Mataix-cols D, Frost RO, Pertusa A, et al. Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V?. *Depress Anxiety.* 2010;27(6):556-72.

Mataix-cols D, Rosario-campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):228-38.

Matelli, M., Luppino, G. & Rizzolatti, G. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311, 445–462 (1991).

Matsuzaka, Y. & Tanji, J. Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 76, 2327–2342 (1996).

Mccarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 2011;14(6):677-83.

Miguel, E., Leckman, J., Rauch, S. et al. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry* 10, 258–275 (2005).

Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J. Efficacy of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Orbitofrontal Cortex in a Patient With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J ECT.* 2015;31(4):271-2.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.

Nachev, P., Rees, G., Parton, A., Kennard, C. & Husain, M. Volition and conflict in human medial frontal cortex. *Curr. Biol.* 15, 122–128 (2005).

Nachev, C. Kennard, M. Husain Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas *Nat Rev Neurosci*, 9 (11) (2008), pp. 856-869

Nakamura, K., Sakai, K. & Hikosaka, O. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *J. Neurophysiol.* 80, 2671–2687 (1998).

Najafi K, Fakour Y, Zarrabi H, et al. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment: Resistant Patients who Suffer from Severe Obsessive-compulsive Disorder. *Indian J Psychol Med.* 2017;39(5):573-578.

Narayanaswamy JC, Jose D, Chhabra H, et al. Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. *Brain Stimul.* 2015;8(3):655-7.

Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(2):181-91.

Palm U, Leitner B, Kirsch B, et al. Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase.* 2017;23(2):173-177.

Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Nitsche, M., Reisinger, E., Padberg, F., (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulat.* 1, 386–387. doi:10.1016/j.brs.2008.04.003

Picard, N. & Strick, P. L. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex* 6, 342–353 (1996).

Picard, N. & Strick, P. L. Imaging the premotor *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 663–672 (2001).

Ravi kishore V, Samar R, Janardhan reddy YC, Chandrasekhar CR, Thennarasu K. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2004;19(4):202-8.

Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955;19(5):393-4.

Rizzolatti, G., Luppino, G. & Matelli, M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 106, 283–296 (1998).

Robbins Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*, 362 (1481) (2007), pp. 917-932

Rosario-Campos, M., Miguel, E., Quatrano, S. et al. The Dimensional Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive–compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11, 495–504 (2006).

Rosin L, Nelson WM. The effects of rational and irrational self-verbalizations on performance efficiency and levels of anxiety. *J Clin Psychol*. 1983;39(2):208-13.

Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63. Epub 2008 Aug 26.

Ruscio, A.M.; Stein, D.J.; Chiu, W.T.; Kessler, R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol. Psychiatry* **2010**, *15*, 53–63.

Ruan J, Bludau S, Palomero-gallagher N, et al. Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary motor areas. *Brain Struct Funct*. 2018;223(9):4169-4186.

Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*. 1968;47(6):717-23.

Senço NM, Huang Y, D'urso G, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices*. 2015;12(4):381-91.

Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*. 1991;114 (Pt 2):727-41.

Shima, K., Mushiake, H., Saito, N. & Tanji, J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93, 8694–8698 (1996).

Shima, K. & Tanji, J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J. Neurophysiol.* 84, 2148–2160 (2000).

Shima, K. & Tanji, J. Binary-coded monitoring of a behavioral sequence by cells in the pre-supplementary motor area. *J. Neurosci.* 26, 2579–2582 (2006).

Silva RM, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: report on two cases and proposal for a randomized, sham-controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(5):446-450.

Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):121-7.

Sohn, J. W. & Lee, D. Order-dependent modulation of directional signals in the supplementary and presupplementary motor areas. *J. Neurosci.* 27, 13655–13666 (2007).

Solyom L, Dinicola VF, Phil M, Sookman D, Luchins D. Is there an obsessive psychosis? Aetiological and prognostic factors of an atypical form of obsessive-compulsive neurosis. *Can J Psychiatry*. 1985;30(5):372-80.

Tanji, J. & Kurata, K. Comparison of movement-related activity in two cortical motor areas of primates. *J. Neurophysiol.* 48, 633–653 (1982).

Volpato C, Piccione F, Cavinato M, et al. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2013;19(4):360-70.

Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007;35(3):1113-24.

Wang, Y., Isoda, M., Matsuzaka, Y., Shima, K. & Tanji, J. Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey. *Neurosci. Res.* 53, 1–7 (2005).

Wechsler, D. (2011). Nouvelle version de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, 4ème édition. Paris : les éditions du centre de psychologie appliquée.

Wilson A. Use of combined inhalers for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Stand*. 2018;32(25):47-48.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.

X. Liste des annexes

Échelles cliniques

Echelle d'obsessions-compulsions de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman & al., 1989)

"Je vais vous poser quelques questions sur vos obsessions".

(Veuillez faire référence aux obsessions-cibles du patient.) Noter les scores sur la feuille récapitulative.

1 Durée des pensées obsédantes

"Combien de temps durent les pensées obsédantes ?"

Lorsque les obsessions surviennent d'une manière intrusive, brève et intermittente, il est parfois impossible d'évaluer leur durée en termes d'heures. Dans ce cas, estimez la durée en fonction de la fréquence de leur survenue. Prenez aussi bien en considération la fréquence de la survenue de la pensée, que le nombre d'heures dans la journée qui sont affectées par cette pensée. Demandez :

"Combien de fois la pensée obsédante arrive-t-elle ?"

Assurez-vous d'exclure les ruminations et les préoccupations qui, contrairement aux obsessions, sont egosyntoniques et rationnelles (mais exagérées).*

0 = Nulle

1 = Légère (moins d'1 heure par jour) ou survenue occasionnelle (pas plus de 8 fois par jour)

2 = Moyenne (1 à 3 heures par jour) ou survenue fréquente (plus de 8 fois par jour, mais la journée se passe la plus grande partie du temps sans obsession)

3 = Importante (plus de 3 heures par jour, jusqu'à 8 heures par jour) ou survenue très fréquente (plus de 8 fois par jour et occupant une très grande partie de la journée)

4 = Extrêmement importante (supérieure à 8 heures par jour, ou envahissement pratiquement constant) ; pensées tellement nombreuses que l'on ne peut les compter et il est très rare de passer 1 heure dans la journée sans que plusieurs pensées ne surviennent.

2 Gêne liée aux pensées obsédantes

"Dans quelle mesure vos pensées obsédantes vous gênent-elles dans votre vie sociale ou

professionnelle ? Y a-t-il des choses qu'il vous est impossible de faire à cause de ces pensées obsédantes ?"

(Si actuellement le patient ne travaille pas, essayez d'évaluer de combien sa performance serait amoindrie s'il travaillait.)

0 = Nulle

1 = Légère, faible gêne dans les activités sociales ou professionnelles mais l'efficacité globale du patient n'est pas altérée.

2 = Moyenne, nette gêne dans les activités sociales et professionnelles mais le patient peut encore faire face.

3 = Importante, cause une altération réelle des activités sociales et professionnelles du patient.

4 = Extrêmement importante : gêne invalidante.

3 Angoisse associée aux pensées obsédantes

"Quel niveau d'angoisse ces pensées obsédantes créent-elles en vous ?"

(Dans la plupart des cas, l'angoisse est synonyme d'anxiété. Cependant, des patients peuvent trouver leurs obsessions "gênantes" mais dénier "l'anxiété". Ne cotez ici que l'anxiété qui semble déclenchée par les obsessions et non pas l'anxiété généralisée ou l'anxiété liée à d'autres symptômes.)

0 = Nulle

1 = Légère, rare et très peu gênante

2 = Moyenne, fréquente et gênante, mais que le patient gère encore assez bien.

3 = Importante, très fréquente et très gênante

4 = Extrêmement importante, pratiquement constante et d'une gêne invalidante.

4 Résistance aux pensées obsédantes

"Quel effort fournissez-vous pour résister aux pensées obsédantes ? Essayez-vous souvent de détourner votre attention de ces pensées quand elles vous viennent à l'esprit ?"

(N'évaluez ici que l'effort fourni par le patient pour résister, pas le succès ou l'échec, dans le contrôle effectif des obsessions.) L'effort fourni par un patient pour résister à ses pensées obsédantes peut ou non correspondre à sa

capacité à les contrôler. Cet item n'est pas une mesure directe de la teneur des pensées qui surviennent, il mesure plutôt la manifestation de quelque chose de sain, à savoir l'effort fourni par le patient pour contrecarrer les obsessions. Ainsi, plus un patient essaie de résister, moins cet aspect de son fonctionnement paraîtra altéré.

0 = Fait l'effort de toujours résister, ou symptômes si minimes qu'ils ne nécessitent pas qu'on leur résiste.

1 = Essaie de résister la plupart du temps.

2 = Fait quelque effort pour résister.

3 = Cède à toutes les obsessions, sans essayer de les contrôler, mais est quelque peu contrarié de ne pouvoir mieux faire.

4 = Cède volontiers et totalement à toutes les obsessions.

5 Degré de contrôle sur les pensées obsédantes

"Quel contrôle exercez-vous sur vos pensées obsédantes ? Dans quelle mesure arrivez-vous à stopper ou à détourner vos pensées obsédantes ?"

(Contrairement à l'item précédent sur la résistance, la capacité du patient à contrôler ses obsessions est plus directement reliée à l'importance des pensées qui surviennent.)

0 = Contrôle total.

1 = Beaucoup de contrôle ; généralement capable de stopper ou de détourner les obsessions avec quelques efforts et de la concentration.

2 = Contrôle moyen, peut de temps en temps arriver à stopper ou à détourner ses obsessions.

3 = Peu de contrôle, arrive rarement à stopper ses obsessions, peut seulement détourner son attention avec difficulté.

4 = Pas de contrôle, semble totalement dépourvu de volonté, rarement capable de détourner son attention de ses obsessions, même momentanément.

"Les questions qui suivent concernent vos comportements compulsifs."

(Veuillez faire référence aux compulsions-cibles du patient.)

6 Durée des rituels

"Combien de temps passez-vous à faire des rituels ?"

Lorsque ce sont des rituels incluant des activités concernant la vie de tous les jours qui sont principalement présents, demandez : *"Combien de temps vous faut-il de plus qu'à la majorité des gens pour accomplir les activités quotidiennes, du fait de vos rituels ?"*

Lorsque les compulsions se présentent comme des comportements brefs, intermittents, il peut paraître impossible d'évaluer le temps passé à les émettre en termes d'heures. Dans ce cas, estimez la durée en déterminant la fréquence de leur émission. Considérer aussi bien le nombre de fois où les compulsions sont émises que le nombre d'heures par jour parasitées par ces compulsions. Notez le nombre de fois où le comportement compulsif apparaît, et non pas les répétitions ; par exemple, un patient qui va dans la salle de bains 20 fois par jour, à différents moments de la journée pour se laver les mains 5 fois de suite très rapidement, émet des rituels 20 fois par jour, pas 5 fois, ni 100 fois (20 x 5). Demandez : *"Quelle est la fréquence de vos rituels ?"*

Dans la plupart des cas, les rituels sont des comportements observables (par exemple, lavage des mains), mais il y a des cas où les compulsions ne sont pas observables (par exemple, des vérifications mentales).

0 = Nulle

1 = Légère (passe moins d'1 heure à faire des rituels ou émission occasionnelle de conduites ritualisées pas plus de 8 fois par jour).

2 = Moyenne (passe de 1 heure à 3 heures par jour à faire des rituels), ou apparition fréquente des conduites ritualisées (plus de 8 fois par jour, mais le temps, en majorité, n'est pas envahi par les compulsions).

3 = Importante (passe plus de 3 heures et jusqu'à 8 heures par jour à faire des rituels) ou apparition très fréquente des conduites ritualisées (plus de 8 fois par jour, la plupart du temps est pris par les compulsions).

4 = Extrêmement importante (passe plus de 8 heures par jour à faire des rituels) ou présence pratiquement constante de conduites ritualisées (trop importantes pour être dénombrées ; une heure se passe rarement sans qu'apparaissent plusieurs compulsions).

7 Gêne liée aux rituels

"Dans quelle mesure les rituels vous gênent-ils dans votre vie sociale ou professionnelle ? Y a-t-il des choses qu'il vous est impossible de faire à cause de vos rituels ?"

(Si actuellement le patient ne travaille pas, essayer d'évaluer de combien sa performance serait amoindrie s'il tenait son emploi.)

0 = Nulle

1 = Légère, faible gêne dans les activités sociales ou professionnelles, mais l'efficacité globale du patient n'est pas altérée.

2 = Moyenne, nette gêne dans les activités sociales ou professionnelles, mais le patient peut faire face.

3 = Importante, cause une altération réelle des activités sociales ou professionnelles du patient.

4 = Extrêmement importante, gêne invalidante.

8 Angoisse associée aux rituels

"Comment vous sentiriez-vous si l'on vous empêchait de faire votre (vos) rituel(s) ?" (pause) "Seriez-vous très anxieux ?"

Évaluez le degré d'angoisse du patient si l'exécution du rituel était soudainement interrompue, sans réassurance en contre-partie. Dans la plupart des cas, mais pas dans tous, le fait de ritualiser réduit l'anxiété. Si, d'après le jugement de l'évaluateur, l'anxiété est effectivement réduite quand on empêche le patient de faire ses rituels comme décrit ci-dessus, alors demandez : *"Donnez-vous un indice de votre anxiété, pendant que vous faites les rituels jusqu'au moment où, satisfait, vous cessez."*

0 = Nulle

1 = Légère, seulement légèrement anxieux si on l'empêche de ritualiser ou seulement une légère anxiété pendant l'accomplissement des rituels.

2 = Moyenne, dit que l'angoisse monterait mais resterait contrôlable si on l'empêchait de ritualiser, ou que l'anxiété augmente mais reste contrôlée pendant qu'il accomplit ses rituels.

3 = Importante, augmentation très nette et très éprouvante de l'anxiété si les rituels sont interrompus ou augmentation très nette ou très éprouvante de l'anxiété pendant l'accomplissement des rituels.

4 = Extrêmement importante, anxiété invalidante dès qu'une intervention vise à modifier l'activité ritualisée ou anxiété invalidante pendant l'accomplissement des rituels.

9 Résistance aux compulsions

"Quel effort fournissez-vous pour résister aux compulsions ?"

N'évaluez ici que l'effort fourni pour résister, pas le succès ou l'échec dans le contrôle effectif des rituels.

L'effort du patient pour résister à ses rituels peut ou non correspondre à sa capacité à les contrôler. Cet item n'est pas une mesure directe de gravité des rituels, il évalue plutôt la manifestation de quelque chose de sain, à savoir l'effort fourni par le patient pour contrecarrer les rituels. Ainsi, plus le patient essaie de résister, moins cet aspect de son fonctionnement paraîtra altéré. Si les rituels sont très réduits, le patient peut très bien ne pas éprouver le besoin de leur résister. Dans ces cas, on donnera la cote 0.

0 = Fait l'effort de toujours résister, ou symptômes si minimes qu'ils ne nécessitent pas qu'on leur résiste.

1 = Essaie de résister la plupart du temps.

2 = Fait quelque effort pour résister.

3 = Cède à tous les rituels, sans essayer de les contrôler, mais est quelque peu contrarié de ne pouvoir mieux faire.

4 = Cède volontiers et totalement à tous les rituels.

10 Degré de contrôle sur les rituels

"Quelle est l'intensité de la pulsion qui vous oblige à ritualiser ?" (Pause.) "Quel contrôle pouvez-vous exercer sur les rituels ?"

(Contrairement à l'item précédent sur la résistance, la capacité du patient à contrôler ses compulsions est plus directement reliée à l'importance des compulsions.)

0 = Contrôle total.

1 = Beaucoup de contrôle. Ressent une certaine obligation à accomplir les rituels, mais peut généralement exercer un contrôle volontaire sur cette pression.

2 = Contrôle moyen, forte obligation à accomplir les rituels, peut la contrôler, mais avec difficulté.

3 = Peu de contrôle. Très forte obligation à accomplir des rituels. Doit aller jusqu'au bout de l'activité ritualisée, ne peut différer qu'avec difficulté.

4 = Aucun contrôle, l'obligation à accomplir les rituels est vécue comme complètement involontaire et irrésistible, ne peut que rarement différer même momentanément l'activité.

OCI-R (Foa & al., 2002)

Les énoncés suivants se rapportent à des expériences que de nombreuses personnes vivent dans leur quotidien. Entourez les chiffres qui décrivent le mieux à **quel point** l'expérience vous a **peiné ou dérangé** durant le mois dernier.

0 = pas du tout 1 = Un peu 2 = Modérément 3 = Beaucoup 4 = Extrêmement

- | | |
|---|-----------|
| 1. J'ai conservé tellement de choses qu'elles bloquent le passage. | 0 1 2 3 4 |
| 2. Je vérifie les choses plus souvent que nécessaire. | 0 1 2 3 4 |
| 3. Je suis contrarié si les objets ne sont pas rangés correctement. | 0 1 2 3 4 |
| 4. Je me sens obligé de compter pendant que je fais des choses. | 0 1 2 3 4 |
| 5. J'éprouve de la difficulté à toucher un objet quand je sais qu'il a été touché par des étrangers ou par certaines personnes. | 0 1 2 3 4 |
| 6. J'éprouve de la difficulté à contrôler mes propres pensées. | 0 1 2 3 4 |
| 7. J'accumule des choses dont je n'ai pas besoin. | 0 1 2 3 4 |
| 8. Je vérifie de manière répétée les portes, les fenêtres, les tiroirs, etc. | 0 1 2 3 4 |
| 9. Je suis contrarié si les autres changent la manière dont j'ai rangé les choses. | 0 1 2 3 4 |
| 10. Je sens que je dois répéter certains chiffres. | 0 1 2 3 4 |
| 11. Je dois parfois me laver ou me nettoyer, simplement parce que je me sens contaminé. | 0 1 2 3 4 |
| 12. Je suis contrarié par des pensées déplaisantes qui me viennent à l'esprit contre ma volonté. | 0 1 2 3 4 |
| 13. J'évite de jeter les choses parce que je crains d'en avoir besoin plus tard. | 0 1 2 3 4 |
| 14. Je vérifie de manière répétée les robinets de gaz et d'eau ainsi que les interrupteurs après les avoir éteints. | 0 1 2 3 4 |
| 15. J'ai besoin que les choses soient rangées dans un ordre particulier. | 0 1 2 3 4 |
| 16. Je sens qu'il y a de bons et de mauvais chiffres. | 0 1 2 3 4 |
| 17. Je me lave les mains plus souvent et plus longtemps que nécessaire. | 0 1 2 3 4 |
| 18. J'ai fréquemment des pensées malsaines et j'ai de la difficulté à m'en débarrasser. | 0 1 2 3 4 |

Brown Assesment of Beliefs Scale (BABS) (Eisen & al., 1998)

1) Conviction :

A quel point êtes-vous convaincu de ces idées / croyances ? Etes-vous sûr que vos idées / croyances sont exactes ?

(Qu'est-ce qui fait que vous en êtes sûr ?)

- 0- Totalement convaincu que ses croyances sont fausses (0% sûr)
- 1- Ses croyances sont probablement fausses, ou la conviction est minimale
- 2- Ses croyances peuvent ou ne peuvent pas être vraies, ou incapable de décider si la croyance est vraie ou pas
- 3- Assez convaincu que ses croyances sont vraies mais un élément de doute subsiste
- 4- Totalement convaincu de la réalité des croyances retenues (100% sûr)

2) Perception de l'avis des autres sur sa croyance :

Qu'est-ce que vous pensez que les autres pensent de vos croyances ? [PAUSE] A quel point êtes-vous sûr que la plupart des gens pensent que vos idées sont réalistes ?

(L'enquêteur doit préciser si nécessaire ce que le patient répond à cette question en admettant que les autres ont donné **sincèrement** leur avis)

- 0- Totalement certain que la plupart des gens pensent que ses croyances sont irréalistes
- 1- Relativement certain que la plupart des gens pensent que ses croyances sont irréalistes
- 2- Les autres peuvent ou ne peuvent pas penser que ses croyances sont irréalistes, ou incertitude concernant l'avis des autres sur ses croyances
- 3- Relativement sûr que la plupart des gens pensent que ses croyances sont réalistes

4- Totalement certain que la plupart des gens pensent que ses croyances sont réalistes

3) Explication de la différence entre les avis :

Vous avez dit que (*reprendre la réponse à l'item 1*) mais que (*reprendre la réponse à l'item 2*). [PAUSE] De quelle manière

expliquez-vous la différence entre ce que vous pensez et ce que pensent les autres de la véracité de vos croyances ? (Qui a le plus de chance d'avoir raison ?)

(L'enquêteur ne doit pas poser cet item si les réponses aux items 1 & 2 sont identiques. Dans ce cas, donnez le même score qu'à ces 2 items)

0- Totalement sûr que ses croyances sont irréalistes ou absurdes (par exemple : « mon esprit me joue des tours)

1- Relativement sûr que ses croyances sont irréalistes

2- Incertitude sur le fait que les autres ne sont pas d'accord : croyances peuvent être irréalistes ou les autres peuvent être dans l'erreur

3- Relativement sûr que ses croyances sont vraies, le point de vue des autres est moins exact

4- Totalement sûr que ses croyances sont vraies, l'avis des autres est inexact

4) Fixité des idées :

Si je contestais la véracité de vos croyances, comment réagiriez-vous ? [PAUSE] Pourrai-je vous convaincre que vous êtes dans l'erreur ?

(Si nécessaire fournissez un exemple « non conflictuel)

(Cotez sur la base que le patient pourrait être convaincu et non pas sur le fait que le patient souhaiterait être convaincu)

0- Admet volontiers la possibilité que ses croyances puissent être fausses, envisage cette possibilité sans regret

1- Admet la possibilité que ses croyances puissent être fausses avec un léger regret

2- Conçoit de considérer ses croyances comme pouvant être fausses, mais une résistance est présente

3- Clairement réticent à considérer la possibilité que ses croyances puissent être fausses, la réticence est significative

4- Refuse totalement de considérer la possibilité que ses croyances puissent être fausses, les croyances sont fixées

5) Tentative pour rejeter les idées :

Essayez-vous activement de remettre en question ou de rejeter vos croyances / idées ? A quel point faites-vous des efforts pour vous convaincre que vos idées sont inexactes ?

(L'enquêteur doit évaluer les tentatives que le patient a fait pour se dissuader de ses croyances et non pas les tentatives pour chasser hors de son esprit ou pour penser à autre chose)

0- Essayer en permanence de contredire ses croyances ou pas de nécessité de contredire ses croyances puisqu'elles sont fausses

1- Tentatives fréquentes pour contredire ses croyances

2- Quelques fois essaie de contredire ses croyances

3- Essaie rarement de contredire ses croyances

4- Aucune tentative pour contredire ses croyances

6) Prise de conscience :

D'après vous, quelle est à la cause de vos croyances ? [PAUSE] Est-ce qu'elles ont une cause psychiatrique ou psychologique, ou sont-elles réellement vraies ?

(L'enquêteur doit déterminer ce que le patient croit réellement et non pas ce qu'on a pu lui dire ou ce qu'il espère. Une cause

psychologique doit être considérée comme l'équivalent d'une maladie psychiatrique)

(La reconnaissance par le patient que ses pensées sont excessives, c'est à dire prenant trop de temps, ou génèrent des problèmes ne doit pas être considérée comme l'équivalent d'une étiologie psychiatrique ou psychologique. Évaluez plutôt si le patient a conscience que la cause de ses croyances est psychologique ou psychiatrique)

0- Ses croyances ont assurément une cause psychiatrique ou psychologique

1- Ses croyances ont probablement une cause psychiatrique ou psychologique

2- Ses croyances ont éventuellement une cause psychiatrique ou psychologique

3- Ses croyances n'ont probablement pas une cause psychiatrique ou psychologique

4- Ses croyances n'ont absolument pas une cause psychiatrique ou psychologique

SCORE TOTAL BABS (SOMME DES SCORES DE L'ITEM 1 à 6) = |||

Item supplémentaire (ne pas inclure dans le score total)

7) Idées de référence :

Avez-vous l'impression que les gens parlent de vous ou vous prêtent une attention particulière à cause de (remplacer par la croyance) ? OPTIONNEL : Est-ce que vous recevez des messages particuliers de votre environnement à cause de (remplacer par la croyance) ? (A quel point êtes-vous sûr de cela ?)

(Cette question concerne seulement les croyances évaluées par ce questionnaire, et non pas d'autres croyances qui seraient importantes pour le patient. L'enquêteur ne doit pas baser son évaluation sur un comportement observable ou une compulsion, cotez la conviction subjective du patient)

- 0- Les autres ne font absolument pas attention à moi
- 1- Les autres ne font probablement pas attention à moi
- 2- Les autres peuvent ou ne peuvent pas faire attention à moi
- 3- Les autres me prêtent une attention particulière
- 4- Les autres me prêtent absolument une attention particulière

MADRS (Montgomery & Asberg, 1979) :

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 péché, 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.

HAD (Zigmond & Snaith, 1983) :

A Je me sens tendu ou énervé :

- 3** La plupart du temps
- 2** Souvent
- 1** De temps en temps
- 0** Jamais

D Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

- 0** Oui, tout autant
- 1** Pas autant
- 2** Un peu seulement
- 3** Presque plus

A J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

- 3** Oui, très nettement

- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave
- 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
- 0 Pas du tout

D Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

- 0 Autant que par le passé
- 1 Plus autant qu'avant
- 2 Vraiment moins qu'avant
- 3 Plus du tout

A Je me fais du souci :

- 3 Très souvent
- 2 Assez souvent
- 1 Occasionnellement
- 0 Très occasionnellement

D Je suis de bonne humeur :

- 3 Jamais
- 2 Rarement
- 1 Assez souvent
- 0 La plupart du temps

A Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :

- 0 Oui, quoi qu'il arrive
- 1 Oui, en général
- 2 Rarement
- 3 Jamais

D J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

- 3 Presque toujours
- 2 Très souvent
- 1 Parfois
- 0 Jamais

A J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

- 0 Jamais
- 1 Parfois
- 2 Assez souvent
- 3 Très souvent

D Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

- 3 Plus du tout
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé

A J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

- 3 Oui, c'est tout-à-fait le cas
- 2 Un peu
- 1 Pas tellement
- 0 Pas du tout

D Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

- 0 Autant qu'avant
- 1 Un peu moins qu'avant
- 2 Bien moins qu'avant
- 3 Presque jamais

A J'éprouve des sensations soudaines de panique :

- 3 Vraiment très souvent
- 2 Assez souvent
- 1 Pas très souvent
- 0 Jamais

D Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :

- 0 Souvent
- 1 Parfois
- 2 Rarement
- 3 Très rarement

CGI (Guy, 1976) :

1. Gravité de la maladie

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, **quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?**

- 0. non évalué.....
- 1. normal, pas du tout malade.....
- 2. à la limite.....
- 3. légèrement malade.....
- 4. modérément malade.....
- 5. manifestement malade.....
- 6. gravement malade.....
- 7. parmi les patients les plus malades.....

2. Amélioration globale

Évaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0. non évalué.....
- 1. très fortement amélioré.....
- 2. fortement amélioré.....
- 3. légèrement amélioré.....
- 4. pas de changement.....
- 5. légèrement aggravé.....
- 6. fortement aggravé.....
- 7. très fortement aggravé.....

WHOQOL-BREF (WHOQOL Group, 1998) :

En faisant référence à vos normes, à vos conduites dans la vie, à vos espoirs et attentes, à vos sources de plaisirs et à vos préoccupations, nous vous demandons ce que vous pensez de votre vie **au cours des deux dernières semaines.**

Comment trouvez-vous votre qualité de vie ?

- Très mauvaise 1
- Mauvaise 2
- Ni bonne, ni mauvaise 3
- Bonne 4
- Très bonne 5

Etes-vous satisfait de votre santé ?

- Pas du tout satisfait 1
- Pas satisfait 2
- Ni satisfait, ni insatisfait 3
- Satisfait 4
- Très satisfait 5

Les questions suivantes portent sur un certain nombre de situations ou réflexions que vous avez pu rencontrer ou aborder au cours des deux dernières semaines.

Actuellement, une douleur (physique) vous empêche-t-elle de faire ce que vous avez à faire ?

- Pas du tout 5
- Un peu 4
- Modérément 3
- Beaucoup 2
- Complètement 1

Un traitement médical vous est-il nécessaire dans votre vie de tous les jours ?

- Pas du tout 5
- Un peu 4
- Modérément 3
- Beaucoup 2
- Complètement 1

Trouvez-vous votre vie agréable ?

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Modérément 3
- Beaucoup 4
- Complètement 5

Vos croyances (convictions personnelles) donnent-elles un sens à votre vie ?

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Modérément 3
- Beaucoup 4
- Complètement 5

Etes-vous capable de vous concentrer ?

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Modérément 3
- Beaucoup 4
- Complètement 5

Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie de tous les jours ?

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Modérément 3
- Beaucoup 4
- Complètement 5

Votre environnement est-il sain du point de vue de la pollution, du bruit, de la salubrité, etc. ?

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Modérément 3
- Beaucoup 4
- Complètement 5

Les questions suivantes portent sur la façon dont vous avez été en mesure de faire ou gérer certaines choses au cours des deux dernières semaines.

- Avez-vous assez d'énergie dans la vie de tous les jours ?
- Acceptez-vous votre apparence physique ?
- Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?
- Avez-vous le sentiment d'être assez informé(e) pour faire face à la vie de tous les jours ?
- Avez-vous la possibilité d'avoir des activités de loisirs ?

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Modérément 3
- Beaucoup 4
- Complètement 5

Comment trouvez-vous votre capacité (physique) à vous déplacer seul ?

- Très mauvaise 1
- Mauvaise 2
- Ni bonne, ni mauvaise 3
- Bonne 4
- Très bonne 5

- Etes-vous satisfait de votre sommeil ?
- Etes-vous satisfait de votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes ?
- Etes-vous satisfait de votre capacité à travailler ?
- Etes-vous satisfait de vous-même ?
- Etes-vous satisfait de vos relations personnelles ?
- Etes-vous satisfait de votre vie sexuelle ?
- Etes-vous satisfait du soutien que vous recevez de vos amis ?
- Etes-vous satisfait de l'endroit où vous vivez ?
- Avez-vous facilement accès aux soins (médicaux) dont vous avez besoin ?
- Etes-vous satisfait de vos moyens de transport ?

- Pas du tout satisfait 1
- Pas satisfait 2
- Ni satisfait, ni insatisfait 3
- Satisfait 4
- Très satisfait 5

Eprouvez-vous des sentiments négatifs comme le cafard, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?

- Jamais 1
- Parfois 2
- Souvent 3
- Très souvent 4
- Toujours 5

Avez-vous des commentaires sur cette évaluation ?

EGF (APA, 2000 ; traduction par Guelfi & al., 2003) :

91-100

Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

81-90

Symptômes absents ou minimes (p. ex., anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).

71-80

Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).

61-70

Quelques symptômes légers (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

51-60

Symptômes d'intensité moyenne (p. ex., émoi affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).

41-50

Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

31-40

Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).

21-30

Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou du jugement (p. ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).

11-20

Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex., tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex., se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p.ex., incohérence indiscutable ou mutisme).

1-10

Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex., accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.

0 Information inadéquate

Annexe 4 : Questionnaire de recueil des effets indésirables de la tDCS (adapté et traduit de Brunoni & al., 2011)

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

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.