



**HAL**  
open science

# **Stimulation transcrânienne directe à courant continu, ou transcranial direct current stimulation : tDCS, chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant**

Damien Heit

## **► To cite this version:**

Damien Heit. Stimulation transcrânienne directe à courant continu, ou transcranial direct current stimulation : tDCS, chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant. *Psychiatrie et santé mentale*. 2013. <dumas-05397927>

**HAL Id: dumas-05397927**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05397927v1>**

Submitted on 4 Dec 2025

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2013

Thèse n°

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 08 juillet 2013 à Poitiers  
**Par Monsieur HEIT Damien**

Stimulation transcrânienne directe à courant continu (ou transcranial direct current stimulation : tDCS) chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON

**Membres** :  
Monsieur le Professeur Ludovic GIQUEL  
Monsieur le Professeur Jean- Philippe NEAU  
Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER  
Monsieur le Docteur Guillaume DAVIGNON

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Nematollah JAAFARI

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2013

Thèse n°

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 08 juillet 2013 à Poitiers  
**Par Monsieur HEIT Damien**

Stimulation transcrânienne directe à courant continu (ou  
transcranial direct current stimulation : tDCS) chez les patients  
souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON

**Membres** : Monsieur le Professeur Ludovic GIQUEL  
Monsieur le Professeur Jean- Philippe NEAU  
Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER  
Monsieur le Docteur Guillaume DAVIGNON

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Nematollah JAAFARI



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeur associé des disciplines médicales**

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

**Maitres de Conférences associés de Médecine générale**

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VALETTE Thierry

**Professeur certifié d'Anglais**

DEBAIL Didier

**Maitre de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine**

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

**Professeurs émérites**

1. BECC-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur J.-L. SENON, pour son enseignement universitaire et au lit du malade et nous avoir fait l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À Monsieur le Professeur L. GIQUEL, pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À Monsieur le Professeur J.-P. NEAU pour nous avoir fait l'honneur d'être membre du jury et porter un regard transdisciplinaire à notre travail. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À Monsieur le Professeur D. DRAPIER pour nous avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À Monsieur le Docteur N. JAAFARI pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et m'avoir guidé. Merci pour ton enseignement, ta disponibilité et pour avoir su éveiller en moi l'envie de chercher à tes côtés les moyens de prendre en charge plus efficacement nos patients. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans toi. Je suis heureux de pouvoir continuer à travailler avec toi. Avec tout mon respect, mon amitié et ma gratitude.

À Monsieur le Docteur G. DAVIGNON pour nous avoir fait l'honneur d'être membre du jury. C'est une grande satisfaction pour moi de continuer à travailler avec toi. Tu es un psychiatre qui possède notamment de réelles qualités humaines et relationnelles avec les patients. J'espère que tu continueras à me les enseigner. De mon côté, si tu veux, je te donnerai un ou deux cours de squash. Avec toute mon amitié.

À Monsieur le Docteur N. LAFAY. et à Monsieur le Docteur I. WASSOUF, avec qui je prends plaisir à travailler.

À toute l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique qui a grandement contribué à l'élaboration de cette thèse : merci à Wala, Stéphanie, Sylvie, Charlotte et Merouane.

À mes collègues et amis, dont :

- Edouard, merci pour tous ces bons moments partagés durant notre internat. Je sais déjà que tu feras un excellent psychiatre, mais sache que tu te débrouille très bien aussi en tant qu'ami.
- Houssein, qui me doit toujours une paire de babouches libanaises. Ce fut un plaisir de travailler avec toi et de t'avoir en tant qu'ami.

À Cécile, mon amour. Merci de m'avoir épaulé et supporté tout au long de ce travail.

À mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mon frère, ma sœur, mes grands parents et mon oncle Alain.

À mes beaux-parents pour leur accueil remarquable à chaque fois que je viens sur Meschers. Ce soir, c'est moi qui vous offre le champagne.

À tous nos amis, avec qui, je l'espère, nous passerons encore beaucoup de moments privilégiés.

# SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICATION DE L'ETUDE, HYPOTHESE ET BUT DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>9</b>
A.	LA TDCS : DESCRIPTION DETAILLEE DE LA TECHNIQUE .....	9
B.	LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC).....	32
C.	MODULATION DES CIRCUITS STRIATO-PALLIDO-THALAMO-CORTICAUX LIMBIQUES PAR LA STIMULATION TRANSCRANIENNE DIRECTE A COURANT CONTINU (TDCS) DANS LE TOC .....	44
1.	<i>Stimulation anodique du cortex préfrontal dorso-latéral droit (CPFDLd) et cathodique du cortex orbito-frontal (COF) gauche par tDCS</i> .....	47
<b>III.</b>	<b>OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE</b> .....	<b>48</b>
A.	OBJECTIF PRINCIPAL .....	48
B.	OBJECTIFS SECONDAIRES .....	48
C.	CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL.....	48
D.	CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES.....	49
<b>IV.</b>	<b>PATIENTS ET METHODE</b> .....	<b>49</b>
A.	PATIENTS .....	49
B.	METHODE ET DEROULEMENT DE L'ETUDE .....	49
C.	SCHEMA DE L'ETUDE .....	50
<b>V.</b>	<b>CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION</b> .....	<b>51</b>
A.	CRITERES D'INCLUSION .....	51
B.	CRITERES D'EXCLUSION .....	51
<b>VI.</b>	<b>INSTRUMENTS D'EVALUATIONS</b> .....	<b>52</b>
A.	EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	52
1.	<i>Evaluation de la symptomatologie obsessionnelle</i> .....	52
2.	<i>Psychopathologie générale</i> .....	53
3.	<i>Fonctionnement global et adaptation sociale</i> .....	54
B.	EVALUATION DE LA SECURITE.....	54
1.	<i>Description des paramètres d'évaluation de la sécurité</i> .....	54
2.	<i>Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité</i> .....	55
3.	<i>Arrêt de l'étude</i> .....	55
<b>VII.</b>	<b>L'ANALYSE STATISTIQUE</b> .....	<b>55</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>56</b>
A.	ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES.....	56
B.	ANALYSE DESCRIPTIVE.....	57
C.	ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE.....	59
D.	ANALYSE PATIENT PAR PATIENT .....	60
E.	ANALYSE DIMENSIONNELLE .....	61
<b>IX.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>62</b>

<b>X.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
<b>XI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>66</b>
<b>XII.</b>	<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>89</b>
	A. NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT .....	89
	B. FORMULAIRE DU CONSENTEMENT .....	93
	C. AVIS DU COMITE D'ETHIQUE POUR CETTE THESE.....	95
<b>XIII.</b>	<b>RESUME ET MOTS CLES .....</b>	<b>96</b>

## I. INTRODUCTION

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une pathologie psychiatrique fréquente classée parmi les troubles anxieux dans le DSM-IV. Il est caractérisé par l'association d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées, idées, ou images intrusives générant chez le patient de l'anxiété. Les compulsions correspondent à des comportements répétitifs ayant pour objet de neutraliser l'anxiété générée par les obsessions. Bien que le patient ait conscience du caractère absurde de ses symptômes, il doit les réaliser. La maladie entraîne une altération marquée de la qualité de vie des patients et un coût socio-économique important. Le traitement repose sur une prise en charge en thérapie cognitivo-comportementale associée à des traitements antidépresseurs. Une certaine proportion de patients (40-60%) reste symptomatique malgré un traitement bien conduit, et certains présentent une forme si sévère qu'elle conduit à un handicap majeur et représente un enjeu de santé publique. Il apparaît nécessaire de porter une attention particulière aux patients souffrant d'un TOC sévère en essayant d'étudier l'utilité des techniques innovantes chez ces patients. Depuis quelques années, les techniques de stimulations cérébrales basées sur la physiopathologie du TOC ont permis une avancée majeure dans la prise en charge de ces patients. Ces techniques basées sur le concept de la neuromodulation considèrent le cerveau comme le cœur avec la possibilité de modifier le fonctionnement neuronal. Tout comme dans les pathologies rythmiques, l'utilisation d'un pacemaker permet de resynchroniser l'activité cardiaque, les techniques de stimulation cérébrale considèrent la possibilité de modifier le dysfonctionnement des boucles cérébrales ayant pour conséquence une amélioration symptomatique des pathologies concernées. Les études réalisées ces dernières années, prouvent l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques chez les patients souffrant d'un TOC sévère (Mallet, et al. 2008). Cette technique neurochirurgicale comporte dans 1% des cas des effets secondaires graves à type d'infection et d'hémorragie intra-cérébrale. D'autres techniques de stimulation cérébrale superficielles ont été mises en place. L'avantage de ces techniques est leur caractère non invasif pour le patient. Plusieurs études encourageantes évaluant la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) ont été publiées (Jaafari et al. 2011). La rTMS est une technique de stimulation non invasive, mais nécessitant un équipement lourd et coûteux et la réalisation des séances nécessite une équipe hospitalière. Ces dernières années, la tDCS (stimulation transcrânienne directe à courant continu) apparaît comme la technique de stimulation cérébrale non invasive la plus simple à mettre en place. Cette technique thérapeutique est utilisée dans plusieurs pathologies psychiatriques avec des résultats encourageants. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur le plan international s'intéressant aux effets thérapeutiques de la tDCS chez les patients

souffrant d'un TOC sévère et pharmacorésistant. D'où notre idée de réaliser une étude pilote permettant d'évaluer l'efficacité de la tDCS chez les patients souffrant d'un TOC sévère pharmacorésistant.

## **II. JUSTIFICATION DE L'ETUDE, HYPOTHESE ET BUT DE LA RECHERCHE**

### ***A. La tDCS : description détaillée de la technique***

#### **a) Historique de la tDCS**

La tDCS est une technique non invasive, modulant l'excitabilité corticale, dont l'essor est récent. Cependant, l'électricité en tant que traitement intéresse les médecins depuis des siècles. En fait, les traces les plus anciennes de thérapie utilisant un courant électrique remontent à 45 ans environ ap. J.C., quand le médecin romain, Scribonius Largus ([Largus ,1529](#)), a fait une description du traitement de la douleur par des poissons électriques.

Bien plus tard, Galvani (1791) et Volta (1792) ont expérimenté l'électricité sur l'homme et l'animal, et ont permis d'initier les applications cliniques de la stimulation directe par courant continu à partir de 1804, date à laquelle Aldini est parvenu à traiter avec succès un patient mélancolique avec cette technique. Dans les années 1930, la découverte de l'électroconvulsivothérapie par Bini et Cerletti a conduit à une perte brutale d'intérêt pour la technique de tDCS. Un peu plus tard, en 1960, la méthode a connu un bref regain d'intérêt et ses effets ont été systématiquement étudiés. Durant cette période, il était déjà montré que la tDCS pouvait affecter les fonctions cérébrales par modulation de l'excitabilité corticale ([Albert, 1966a, 1966b](#)). Dans deux publications présentées dans le 4ème numéro de 1966 de NEUROPSYCHOLOGIA ; Albert montra qu'une stimulation (cathodique) électrique en regard du cortex médial du rat abolit sa mémoire ([Albert, 1966a](#)) et que la stimulation anodique accélère la consolidation de sa mémoire ([Albert, 1966b](#)). Mais en dépit de cet intérêt temporaire, la technique de tDCS a été de nouveau abandonnée à cause des progrès réalisés dans le traitement des maladies psychiatriques, avec notamment les médicaments psychotropes.

Deux étapes ont été à l'origine de l'introduction de la tDCS comme outil thérapeutique. Premièrement, une meilleure connaissance des mécanismes d'action de base de la tDCS a été

fondamentale dans le développement de sa popularité ces dernières années. Cette meilleure compréhension a été facilitée par l'étude des mécanismes au niveau cérébral via les nouvelles techniques telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) (Wassermann et al. 2008), et l'imagerie cérébrale fonctionnelle (IRM fonctionnelle) qui a contribué au développement des applications cliniques de la tDCS. Deuxièmement, une meilleure définition des normes de sécurité, et l'observation de l'absence d'effet indésirable grave.

L'addition de ces données a conduit les chercheurs à réaliser des études cliniques sur la tDCS. Ainsi, la tDCS a été utilisée pour étudier l'effet de stimulations cérébrales localisées, sur les fonctions cognitives de sujets sains ou présentant des lésions cérébrales. Cette technique est très prometteuse dans le traitement de nombreux troubles et notamment certaines affections psychiatriques telles la dépression, les hallucinations dans la schizophrénie et probablement dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC).

## **b) Principes généraux**

La tDCS est une méthode de stimulation cérébrale superficielle non invasive. Elle permet de modifier l'excitabilité cérébrale (mais sans induire de potentiel d'action contrairement à la rTMS par exemple) au moyen d'un faible champ électrique (1 à 2mA) délivré sur le scalp par l'intermédiaire d'électrodes de polarité différente (cathodique et anodique). 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.

### **(1) Déroulement d'une séance**

Le patient s'assoit ou s'allonge confortablement dans un fauteuil ou un lit. Au début de chaque séance, deux électrodes entourées chacune d'une éponge, sont imbibées de sérum physiologique et placées sur son cuir chevelu. Leur emplacement est déterminé à l'aide du système international 10-20 relatif aux électroencéphalographies (EEG). En se fondant sur ces mesures, dans notre étude, l'anode, l'électrode positive, est placée au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral droit et la cathode, l'électrode négative, est placée au niveau de la région supra-orbitaire gauche. Ces électrodes sont maintenues en place à l'aide d'un bonnet qui permet par ailleurs d'établir des points de stimulation reproductibles d'une séance à l'autre.

L'intensité de stimulation, fixée à 2mA dans notre étude est constante pendant 20 minutes (avec une

rampe en début de séance où l'intensité du courant augmente progressivement durant 10sec jusqu'à atteindre son intensité maximale. En fin de séance, le courant suit une rampe inverse pour diminuer progressivement jusqu'à devenir nul). Les patients sont surveillés en permanence afin d'assurer un positionnement correct et un bon niveau de confort.

## **(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....)
- 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'éprouvent le patient en début de séance (démangeaisons et picotements) disparaissent après quelques secondes. Cela est particulièrement intéressant pour les études contrôlées.
- La possibilité de stimuler en même temps deux cibles corticales (une sous l'anode et une sous la cathode)
- Argument également d'importance, c'est une technique peu onéreuse
- Pas de nécessité de la neuronavigation, donc gain du temps par rapport à la rTMS

## **c) Mécanismes d'action au niveau cérébral**

Les mécanismes d'actions de la tDCS au niveau cérébral ne sont pas à ce jour encore totalement élucidés.

Il ressort cependant dans la plupart des études la possibilité qu'une stimulation anodique pourrait augmenter l'excitabilité des neurones corticaux, en regard de l'anode, en dépolarisant la membrane. La stimulation cathodique tend plutôt à hyperpolariser la membrane des neurones corticaux avec pour effet de diminuer leur excitabilité (figure1).

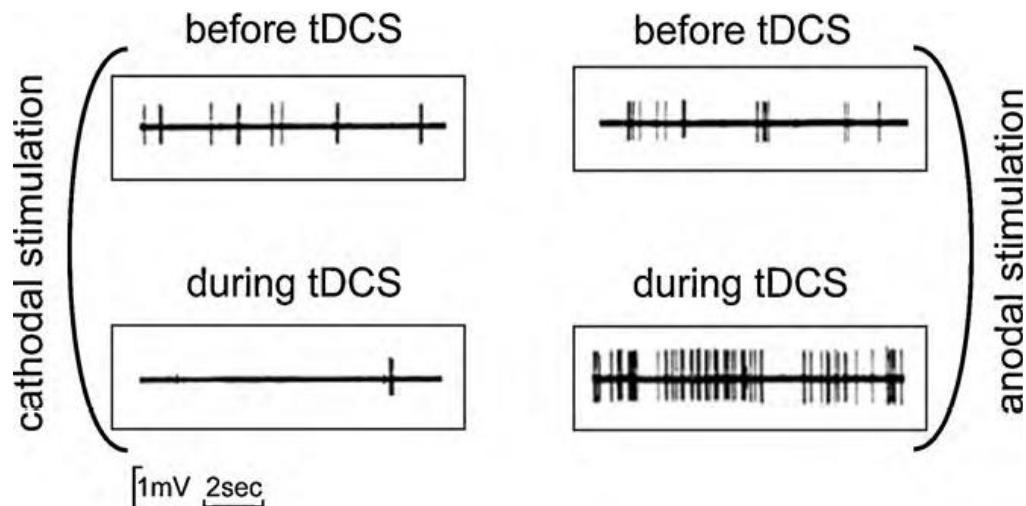


Illustration des mécanismes physiologiques d'une stimulation transcrâniale par courant continu anodique (à droite de la figure) et cathodique (à gauche de la figure), sur la décharge neuronale chez l'animal (d'après Bindman et al. 1964). La stimulation anodique augmente le nombre de décharges en diminuant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

### (1) Chez l'animal

Ces modifications de l'excitabilité corticale ont été initialement observées chez des animaux qui ont été stimulés par l'intermédiaire d'électrodes en position épidurale ou intracérébrale (Bindman et al., 1962; Creutzfeldt et al., 1962; Purpura et al., 1965). Cependant, il a été observé que cette modulation de l'activité corticale était déterminée également par le type et l'orientation spatiale des neurones, ainsi que par l'intensité de la stimulation. Il a été montré par exemple que les neurones des couches profondes du cortex moteur du chat étaient activés par une stimulation cathodique, et inhibés par une stimulation anodique (Creutzfeldt et al. 1962). Cette observation résulte probablement de l'inversion du sens du courant associé à l'orientation spatiale des neurones stimulés. De plus l'activation des cellules pyramidales nécessite un courant d'intensité élevée, alors que les neurones non pyramidaux sont activés par des stimulations beaucoup plus faibles (Purpura et al., 1965).

Des augmentations d'excitabilité prolongées ont également été observées dans ces premières études chez l'animal. Ainsi, Bindman et al. (1962) et Bindman et al. (1964), ont montré des effets post-stimulation de plusieurs heures, suite à une stimulation anodique corticale de 5 à 10 minutes chez le rat. Ces effets prolongés semblaient être protéine dépendant (Gartside, 1968).

## **(2) Chez l'homme**

Les effets de la tDCS chez l'homme seraient comparables aux mécanismes physiologiques identifiés chez l'animal. Ainsi, une stimulation anodique augmente l'excitabilité corticale, tandis qu'une stimulation cathodique a l'effet inverse (Nitsche et al., 2000). Nitsche et al. (2001) ont démontré, chez l'individu sain, un effet post-stimulation de la tDCS de plus de 90 min au niveau du cortex moteur humain. La durée de cet effet dépend de la durée de stimulation ainsi que de l'intensité du courant délivré.

Des études pharmacologiques ont montré que des bloqueurs de canaux ioniques voltage dépendant comme la carbamazépine et la flunarizine diminuent, voir même suppriment l'effet durant la tDCS, mais également les effets post-stimulation, suite à une stimulation anodique (Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2003). D'autre part, le dextrométhorphan, antagoniste des récepteurs NMDA, diminue les effets à long terme de la tDCS, quelle que soit la polarité (Nitsche et al. 2003). Les auteurs en concluent que les effets de polarisation de la membrane neuronale ne sont responsables que des effets à court terme de la tDCS, alors que les effets à long terme sont la résultante de modulation au niveau des récepteurs NMDA. Une autre preuve de l'importance des récepteurs NMDA, quant à leur contribution dans les effets post-stimulation de la tDCS, vient d'une observation, montrant que la D-Cycloserine, agoniste partiel des récepteurs NMDA, prolonge l'effet d'une stimulation anodique sur l'augmentation d'excitabilité (Nitsche et al. 2004). La même chose est observée pour l'amphétamine, un inhibiteur de la recapture des catécholamines, dont les effets sont prévenus en rajoutant un antagoniste des récepteurs NMDA (Nitsche et al. 2004). Le raccourcissement de l'effet post-stimulation de la tDCS suite à une stimulation anodique, après prise d'un antagoniste  $\beta$ - adrenergique (propranolol) indique que le renforcement des récepteurs NMDA modulant les modifications de l'excitabilité corticale, dépend de récepteurs adrénergiques (Nitsche et al., 2004). La stimulation cathodique en tDCS, qui génère une diminution de l'excitabilité plus de 24h après la fin de la stimulation, serait dûe notamment à l'activation de récepteurs dopaminergiques (D2) (Nitsche et al., 2006).

Sur les bases de ces observations, Liebetanz et al. (2002) et Nitsche et al (2003) ont suggéré que les récepteurs NMDA, dont dépend la potentialisation à long terme (Long Term Potentiation, LTP) et la dépression à long terme (Long Term Depression, LTD) comme candidats pour expliquer les effets post-stimulation. LTP et LTD sont deux phénomènes de neuroplasticité bien étudiés. En opposition avec ce qui précède, Ardolino et al. (2005) postulent pour un mécanisme non synaptique pour expliquer les effets à long terme d'une stimulation cathodique en tDCS. Pour eux, les effets à long terme résultent d'une altération dans la fonction membranaire, possiblement liée à des modifications du pH et des protéines transmembranaires.

[Nitsche et al. \(2005\)](#) ont examiné les modulations d'excitabilité générées par la tDCS sur le cortex moteur, par l'intermédiaire des modifications de paramètres de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) par la tDCS. Des mesures globales de l'excitabilité cortico-spinale et d'entrée-sortie des courbes ont été évaluées ainsi que les interactions sur les ondes indirectes (I-Wave), la facilitation et inhibition intracorticale. Les ondes indirectes sont des ondes cortico-spinales, émergeant après la première impulsion cortico-spinale et sont présumées contrôlées par des circuits neuronaux intracorticaux.

[Nitsche et al. \(2005\)](#) concluent que les effets à court terme de la stimulation dépendent d'une altération de potentiels infraliminaires de la membrane de repos. A l'inverse, les effets post stimulation sont induits par des changements de la facilitation et de l'inhibition intracorticale.

Il a également été montré qu'une stimulation anodique ou cathodique par tDCS induit des modifications du flux sanguin cérébral au niveau cortical et sous-cortical en regard des électrodes de stimulations ([Lang et al. 2005](#)).

#### **d) Sécurité d'utilisation, effets indésirables, interactions de certains agents pharmacologiques**

##### **(1) Sécurité d'utilisation**

Il a été montré que des intensités de stimulation inférieures à 2mA, dont la durée n'excède pas 20 minutes pouvaient être considérées comme sûres ([Nitsche et al., 2003](#) ; [Lyer et al., 2005](#); [Poreisz et al., 2007](#), [Tadini et al., 2011](#)).

De plus, des études ont montré qu'il n'y avait pas d'effet indésirable sur le plan cognitif, en s'appuyant sur une batterie de tests neuropsychologiques ([Fregni, et al., 2006](#); [Fregni et al., 2006](#); [Fregni et al., 2006](#)). Ces tests étaient représentés par : des tests de fonctions cognitives globales, les capacités d'attention et de mémoire de travail, la vitesse de traitement d'information, l'attention ciblée et soutenue, et les capacités d'élaboration.

Aucune modification de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ou du tissu cérébral n'a été observé sur l'IRM, lors de la stimulation du cortex frontal ([Nitsche et al., 2004](#)). De la même manière, 13 minutes de stimulation par tDCS n'a pas entraîné d'altération de la concentration en NSE (Neuron Specific Enolase), qui est un indicateur très sensible de dommages neuronaux ([Nitsche et al., 2001](#)).

Même si les résultats ne sont pas directement transférables chez l'homme, une étude récente chez l'animal de [Liebetanz et al. \(2009\)](#) a déterminé des limites de sécurité d'utilisation (déterminées par

le seuil de stimulation provoquant des lésions cérébrales) de la tDCS en stimulation cathodique. Des rats ont reçu une stimulation cathodique par l'intermédiaire d'une électrode épicroânienne et les dommages cérébraux ont été évalués. Il a été observé que plus de 10 minutes de stimulation avec une densité de courant (la densité de courant étant représentée par le rapport entre l'intensité du courant délivré par le stimulateur et la surface de l'électrode ; il s'exprime en Ampère (A)/ mètre carré (m<sup>2</sup>)) de plus de 142,9A/m<sup>2</sup> entraînait des lésions cérébrales. La taille des lésions augmentait de façon linéaire avec la densité de charge (la densité de charge est une valeur qui ajoute un facteur temps à la densité de courant ; elle s'exprime en coulombs(C)/m<sup>2</sup>) pour des densités de courant allant de 142,9 et 285,7 A/m<sup>2</sup>, mais étaient nulles si la densité de charge était en dessous de 52400 Coulomb/m<sup>2</sup>. Ainsi des lésions cérébrales pourraient être entraînées si ces seuils pour les densités de courant et de charge sont dépassés.

Les densités de charge de 171 à 480 Coulombs/m<sup>2</sup> actuellement utilisées chez l'homme sont très nettement en dessous de ces seuils établis. Cela suggère que des protocoles de stimulation avec des intensités de stimulation plus importantes resteraient dans les limites de sécurité, mais ceci doit être confirmé par d'autres études.

Comme pour les autres techniques de stimulation cérébrales non invasives, on doit éviter de stimuler par tDCS, pour des raisons de sécurité, et en raison de l'absence de littérature, les patients ayant fait l'objet d'une opération neurochirurgicale, qui ont un état clinique instable ou ayant un implant métallique intra-cérébral. Les autres critères d'exclusions à prendre en compte sont l'hyperesthésie au niveau de la peau du scalp, ainsi que l'épilepsie mal équilibrée (Utz et al.2010). Concernant cette dernière, une étude pilote a montré que la tDCS ne semblait pas induire de crise chez les patients épileptiques (Fregni et al. 2006). La stimulation par tDCS de la femme enceinte est déconseillée. En ce qui concerne l'utilisation de la tDCS chez l'enfant et l'adolescent, une étude de Mattai et al. (2010) montre que la tDCS semble bien tolérée (les auteurs ont étudiés la tolérance de la tDCS chez 12 jeunes patients de 10 à 17 ans pour qui il avait été diagnostiqué une psychose infantile).

## **(2) Effets indésirables**

Les effets indésirables qui ont été les plus fréquemment observés sont mineurs : démangeaisons ou légers picotements sous l'électrode de stimulation, légers maux de têtes (Fregni et al.,2006). Cela a pu être observé essentiellement dans les premières secondes de la stimulation, aussi bien chez les patients recevant un traitement actif, que placebo. Les patients peuvent également rapporter une asthénie transitoire au décours de la séance, des sensations d'échauffement en regard des électrodes durant la stimulation. Ces effets ont été observés lors de la stimulation de différentes cibles

corticales, chez des sujets sains, mais également chez des patients présentant différentes affections neurologiques (Poreisz et al., 2007).

En répétant les séances de tDCS, il n'a pas été observé de différence dans la fréquence de survenue des effets indésirables précédemment décrits, dans les groupes recevant une stimulation active par rapport aux groupes recevant une stimulation placebo.

Des lésions cutanées ont pu être observées sous l'électrode de stimulation (cathode). En effet, Palm et al. (2008), lors d'une étude pilote visant à traiter par tDCS des patients déprimés (anode placée en regard du cortex préfrontal dorso-latéral gauche et cathode en supra-orbitaire droit, 10 patients stimulés à 1mA et 5 à 2mA), ont observé des lésions cutanées chez 5 des patients, majoritairement ceux traités par tDCS à 2mA, et seulement après quelques séances. On note que cet effet indésirable n'est pas retrouvé dans toutes les autres études publiées jusqu'à présent, hormis dans deux études récentes :

- dans une étude du même auteur (Palm et al., 2012), ont été stimulés 22 patients dépressifs avec des paramètres similaires. Dans la première étude en 2008, les éponges ont toutes été imbibées d'eau du robinet (Palm et al. 2008). Dans l'étude de 2012, après avoir observé des lésions dans un premier groupe de patients (6 patients sur 15 stimulés), les éponges, initialement plongées sous l'eau du robinet ont été imbibées de sérum physiologique (NaCl 0,9%) pour traiter les autres patients (7 patients). Ce dernier groupe n'a présenté aucune lésion. On peut donc penser qu'il est préférable d'employer du sérum physiologique pour imbiber les éponges qui entourent les électrodes (ceci s'explique par une meilleure conductivité du sérum physiologique comparativement à l'eau du robinet qui est moins riche en ions, ce qui entraîne une déperdition thermique moins élevée en regard de la peau). Cependant, il paraît nécessaire d'informer les patient de ce risque, qui peut être atténué en ne stimulant pas les patients qui ont des lésions cutanées, en imbibant les éponges entourant les électrodes de stimulation par du sérum physiologique plutôt que de l'eau du robinet, en désinfectant régulièrement les éponges et électrodes, et en surveillant les zones de stimulation au niveau du scalp des patients.
- Dans une autre étude de Frank et al. (2010), visant à utiliser la tDCS pour traiter des patients souffrant d'acouphènes résistants (15 patients stimulés à une intensité de 1,5mA pendant 30 minutes, à raison de 2 fois par semaine pendant 3 semaines, anode en regard du CPFDLg (F3) et cathode en regard du CPFDLd (F4)), les 3 derniers patients de l'étude ont présenté des lésions cutanées sous l'anode. Là encore, de l'eau du robinet a été utilisée pour imbiber les éponges entourant les électrodes. De plus, les éponges employées n'avaient pas été changées récemment, les auteurs expliquent ainsi que des toxines électrochimiques ont pu s'accumuler dans ces dernières et ainsi faciliter des lésions.

Il faut également signaler 4 cas de virage de l'humeur survenus durant un traitement par tDCS chez des patients dépressifs (tableau 4). Un seul cas de virage maniaque a été rapporté, ayant nécessité une intervention pharmacologique (Brunoni et al. 2011). Cependant, l'antidépresseur du patient concerné avait été changé juste avant qu'il reçoive sa première séance de tDCS. De plus la densité de courant était de 0,8A/m<sup>2</sup>, ce qui est au dessus des densités de courant actuellement utilisées dans les études. Les 3 autres cas rapportent des virages hypomaniaques bénins, n'ayant pas nécessité d'intervention pharmacologique. Dans le cas rapporté par Galvez et al. (2011) un montage fronto-extracéphalique a été utilisé et dans celui rapporté par Baccaro et al. (2010), la densité de courant était la encore de 0,8A/m<sup>2</sup>.

Même si en l'état actuel des connaissances sur la tDCS, le risque de virage de l'humeur apparaît relativement faible, il faut rester prudent et surveiller particulièrement les patients à risque (les patients bipolaires bien sûr, mais plus généralement tout patient dépressif).

Afin de surveiller et d'évaluer les effets indésirables potentiels de la tDCS chez les patients qui bénéficient de ce traitement, Brunoni et al. (2010) a proposé un questionnaire structuré, en anglais, que nous avons traduit afin de l'utiliser dans notre étude (voir tableau 1) :

<i>Tableau 1 : Questionnaire d'effets indésirables de la tDCS (traduction du « tDCS Adverse Effects Questionnaire » proposé par Brunoni et al. (2010))</i>			
<b>Avez-vous ressenti un des symptômes ou effets indésirables suivant ?</b>	<b>Complétez avec une valeur (1 à 4) les espaces ci-dessous (1 : absent, 2 : léger, 3: modéré, 4: sévère)</b>	<b>S'il est (ou était) présent, est-ce en lien avec la tDCS? (1: non, 2: vaguement, 3: possiblement, 4: probablement, 5: clairement)</b>	<b>Notes</b>
Mal de tête			
Douleur à la nuque			
Douleur au niveau 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)			

*Pour résumer, la tDCS est une technique de stimulation qui apparaît être sûre d'utilisation, si certaines procédures et paramètres sont respectés.*

### **(3) Impact d'agents pharmacologiques sur les effets de la tDCS**

Il semblerait que certains médicaments modulent l'effet de la tDCS : les neuroleptiques, les anticonvulsivants, les benzodiazépines, et la L-DOPA (tableau 2).

*Tableau 2 : Les agents pharmacologiques qui interagissent avec les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale (d'après Brunoni et al. 2011)*

Substance	Classe	Effet
<i>Métabolisme des amines</i>		
Citalopram	Bloque les transporteurs membranaires de la sérotonine (SERT)	Prolonge la durée des effets facilitateurs d'une stimulation anodique
Amphétamine	Inhibiteur compétitif des transporteurs membranaires de la dopamine et des transporteurs membranaires de la norépinéphrine	Prolongation de la durée de l'effet facilitateur d'une stimulation anodique
L-DOPA	Précurseur de la dopamine	Pour une stimulation anodique : on observe une inhibition à la place de l'excitation normalement retrouvée. Pour une stimulation cathodique : les effets sont renforcés
Sulpride	Bloque les récepteurs D2	Abolit la neuroplasticité induite par la tDCS
Pergolide	Agoniste dopaminergique	Prolongation de la durée de l'effet d'une stimulation cathodique
<i>Métabolisme des acides aminés</i>		
Lorazepam	Modulateur allostérique GABA	Les effets d'une stimulation anodique sont retardés, mais prolongés et renforcés
Rivastigmine	Inhibiteur de la cholinestérase	Abolit l'effet d'une stimulation anodique. Stabilise l'effet d'une stimulation cathodique
Dextrometorphane	Antagoniste des récepteurs NMDA	Abolit les effets post-stimulation d'une stimulation anodique et cathodique
D-Cycloserine	Agoniste des récepteurs NMDA	Prolonge la durée d'effet d'une stimulation anodique. Pas de modification durant une stimulation cathodique
<i>Bloqueurs de canaux voltages dépendants</i>		
Carbamazépine	Bloque les canaux sodiques voltage-dépendant	Abolit la dépolarisation induite par une stimulation anodique
Flunarizine	Bloque les canaux calciques voltage-dépendant	Effet similaire à la carbamazépine
<b>tDCS</b> : stimulation transcrânienne directe par courant continu ; <b>NET</b> : transporteur membranaire de la norépinéphrine ; <b>DAT</b> : transporteur membranaire de la dopamine ; <b>GABA</b> : Acide Gamma -Aminobutyrique ; <b>NMDA</b> : Acide N-Methyl-D-Aspartique ; <b>SERT</b> : transporteur membranaire de la sérotonine		

**e) Modalités d'administration : appareil utilisé, courant délivré, emplacement des électrodes, paramètres de stimulation**

**(1) Matériel**

Dans cette étude nous allons utiliser comme stimulateur un HDCstim (Newronika), appareil qui va permettre de délivrer un courant continu de faible amplitude (appareil limité à 2mA), tout au long de la séance, qui va circuler de l'anode vers la cathode qui sont toutes deux raccordées à l'appareil. Pour augmenter le confort perçu durant la séance en limitant notamment les sensations désagréables que peut percevoir le patient, le courant délivré en début de séance va augmenter de manière progressive jusqu'à son intensité maximale (plusieurs paliers durant 10secondes). En fin de séance, le courant est également diminué par paliers successifs durant 10 secondes. L'impédance du système (entre l'anode et la cathode) est réévalué automatiquement toutes les 5 secondes afin de maintenir un courant constant tout au cours de la séance. Si l'appareil détecte des variations d'impédance trop fortes en cours de séance (impliquant des variations de voltage trop importantes pour maintenir le courant délivré constant), la stimulation est automatiquement arrêtée. L'appareil est homologué CE et alimenté par deux batteries (type AA/LR6-1,5V)



écran LCD

Fiche où s'insère le câble de connexion au programmeur (HDC prog)

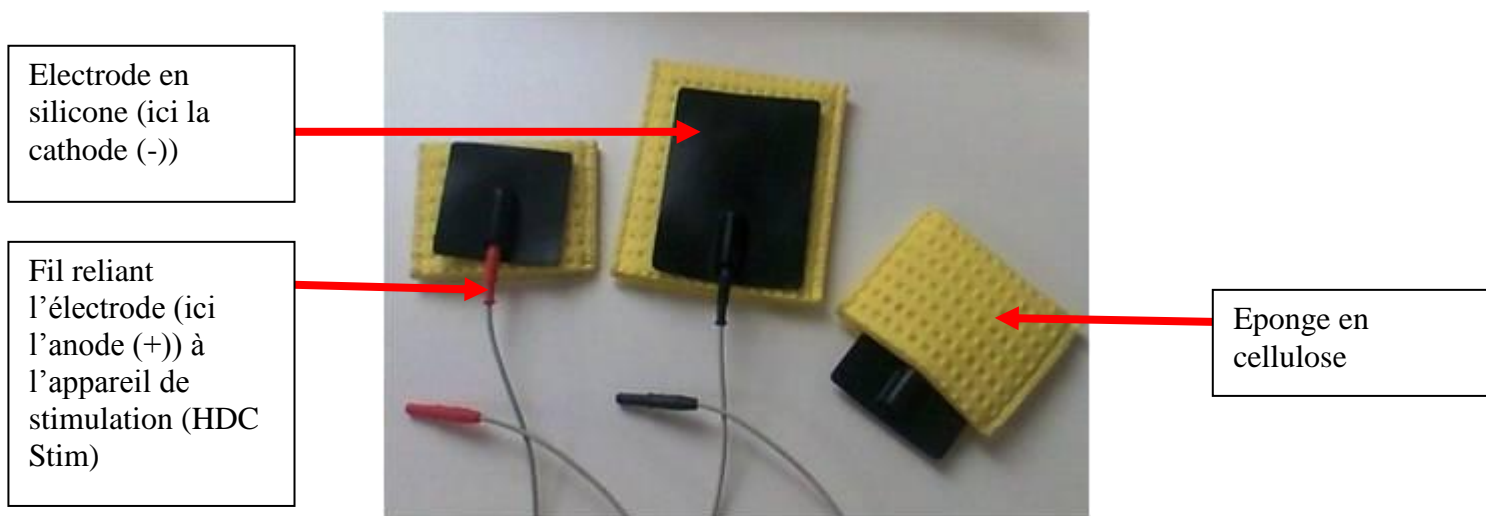
Fiche où s'insère le connecteur qui reçoit les fils partant des électrodes de stimulation

Bouton de déclenchement de la stimulation

**HDC Stim**

Les électrodes de stimulation, placées sur le scalp, et maintenues par un bandeau ou bonnet, sont reliées au stimulateur par l'intermédiaire de fils. Les électrodes sont composées de silicone conductrice, et entourées d'une éponge en cellulose pour assurer la biocompatibilité avec la peau.

Chaque éponge aura été préalablement plongée dans une solution isotonique (NaCl 0,9%) pour diminuer le risque d'effet indésirable cutané, et améliorer la conductivité. Il apparaît aussi nécessaire, toujours pour des raisons de sécurité, de changer régulièrement les éponges (pour éviter le risque d'accumulation de toxines électrochimiques). Deux diamètres d'électrodes sont à disposition : 5x5cms et 6x8,5cms. Les éponges qui les entourent ont pour surface respectivement : 6X7.5cms et 8,5X10cms (ce sont ces surfaces qui sont à prendre en compte pour le calcul des densités de courant et de charge).



### Electrodes de stimulation

Les paramètres de la séance, déterminés par l'opérateur, seront rentrés dans le programmeur (HDCprog), qui est relié par l'intermédiaire d'un adaptateur au courant alternatif de secteur. Ce dernier permet de moduler :

- le nombre de stimulations (N)
- l'intervalle minimum entre deux stimulations consécutives (en heures)
- l'intensité de la stimulation (en micro- Ampères)
- la durée de stimulation (en minutes)
- le mode de stimulation :
  - A un canal (« monochannel stimulation ») : Pour une stimulation anodique : l'anode est considérée comme active et la cathode est alors considérée comme l'électrode de référence. Pour une stimulation cathodique : la cathode est considérée comme active et l'anode comme l'électrode de référence. Si on s'intéresse à l'effet produit par les 2

électrodes au cours d'une étude, on emploie le terme de stimulation bifocale.

- A deux canaux (« bichannel stimulation ») : 2 anodes sont considérées comme active et la cathode est considérée comme l'électrode de référence.
- Mode SHAM : c'est la stimulation placebo : après que la rampe de courant ait atteint son intensité maximale, qui sera la même que dans le protocole actif, la stimulation est arrêtée après quelques secondes (généralement 30s dans la plupart des études). Ceci permet au patient sous stimulation sham de ressentir les mêmes sensations que les patients bénéficiant du traitement actif (en effet les sensations de picotements et démangeaison ne sont ressenties par les patients, que durant les premières secondes de stimulation, même si cette dernière dure plusieurs minutes)

Après avoir programmé les paramètres de stimulation, le HDCprog devra obligatoirement être déconnecté du HDCstim, pour des raisons de sécurité évidentes, le HDCprog étant relié au courant alternatif de secteur.



**L'appareil de programmation des paramètres de séance: HDCProg**

## **(2) Déroulement de la séance : paramètres de stimulation**

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

Ces paramètres sont capitaux, car ils seront à l'origine d'effets physiologiques, mais également d'effets indésirables différents.

**(a) Placement des électrodes :**

Du fait de la taille des électrodes utilisées (d'au moins 6X7.5cms avec les éponges qui les entourent), le champ électrique dispensé est peu focalisé. Cependant, le positionnement des électrodes apparaît d'une grande importance. Pour illustrer ceci, une étude de [Fregni et al. \(2005\)](#) a montré que déplacer l'électrode de stimulation (ici l'anode) du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) à l'aire M1, supprimait les effets de la tDCS sur la mémoire de travail. D'autres études ont montré que le seuil d'apparition des phosphènes n'est modifié que lors d'une stimulation par tDCS du cortex occipital, et pas en stimulant les autres cortex ([Antal et al., 2004](#) ; [Antal et al. 2003](#)).

De même une étude sur la tDCS utilisée chez des patients présentant un épisode dépressif majeur, a montré que seule la stimulation du CPF DL (et pas la stimulation occipitale) améliorait la symptomatologie dépressive ([Boggio et al., 2003](#)). Effectivement, même s'il existe des preuves montrant que l'effet de la tDCS est « site dépendant », on peut se poser la question de savoir si la stimulation d'une aire ciblée peut également avoir une influence sur les aires adjacentes et à distance. Des études sont à développer en ce sens.

La majorité des études employant la tDCS utilisent une anode et une cathode placées toutes les deux sur le scalp pour moduler une zone ciblée du système nerveux central. Afin de positionner les électrodes, on utilise un repérage anatomique qui se base sur le système EEG international 10-20. Compte tenu de la faible focalité des protocoles de stimulation actuels en tDCS, liés à une taille d'électrode d'au moins 5X5cms, ce repérage anatomique apparaît approprié (et le recours à la neuronavigation n'apparaît pas justifié).

Dans la littérature, les vocables concernant la tDCS peuvent entraîner une certaine confusion et nécessite des précisions :

-Au sujet du placement des électrodes :

- Les deux électrodes peuvent être placées sur le scalp : on parle de montage bicéphalique (le plus fréquent)
- Ou une électrode seulement est placée sur le scalp (l'électrode de stimulation) : on parle de montage monocéphalique

-Dans les études publiées, les auteurs emploient souvent les termes « d'électrode de stimulation » et « d'électrode de référence », pour désigner l'électrode « active » et « neutre » respectivement. Le terme « d'électrode de référence » peut être problématique dans son interprétation, notamment dans

le cas d'un montage bicéphalique. En effet cette électrode « de référence » n'est pas physiologiquement inerte et peut également contribuer à moduler l'activité cérébrale. En fonction de l'objectif principal de l'étude, cela peut constituer un facteur de confusion important. En fait le terme de « référence » est employé par les auteurs pour mettre en avant que dans leur étude, de part le cadre expérimental spécifique, les modifications d'excitabilités sous cette électrode sont hors d'intérêt.

Le fait que les deux électrodes de stimulation puissent avoir un effet sur la modulation de l'activité corticale, en même temps, peut se révéler être un réel avantage. Par exemple, une étude de (Brunelin et al., 2012), montre l'intérêt du traitement par tDCS chez les patients schizophrènes stimulés simultanément par l'anode (effet facilitateur) en regard du CPFDL gauche, afin d'agir notamment sur les symptômes négatifs, et par la cathode (effet inhibiteur) en regard de la jonction temporo-pariétale gauche pour agir sur les hallucinations auditives.

Dans le cas où l'on peut craindre que l'électrode de référence constitue un facteur de confusion, il est possible théoriquement de placer cette électrode en position extracéphalique afin d'éviter ce problème. Cependant, cela peut augmenter le risque de dériver le courant électrique à travers la peau, et ainsi qu'il n'atteigne pas le tissu cérébral. Le risque est également de déplacer la trajectoire du courant électrique. De plus, dans la littérature, il a été rapporté un cas d'arrêt respiratoire très bref (le seul cas observé), chez un patient déprimé traité par tDCS avec un montage mono-céphalique (Readfeam et al., 1964), avec deux électrodes de 0.5cm<sup>2</sup> (très petites) : une électrode en position centrale, et l'autre au niveau du genou. L'intensité de stimulation était faible (moins de 0.250mA), mais chaque séance durait plusieurs heures, et la densité de courant, du fait de la taille des électrodes, était également relativement élevée (de l'ordre d'1 A/m<sup>2</sup>). Cet effet indésirable aurait été provoqué car une partie du courant aurait pu passer par le tronc cérébral et ainsi influencer son activité.

Une étude comparant les différents montages de tDCS a montré que les montages bi-céphaliques étaient efficaces, alors que les montages mono-céphaliques n'étaient pas plus efficaces qu'une stimulation sham (Mahmoudi et al., 2010)

#### **(b) Intensité de stimulation (courant délivré)**

Dans la plupart des études, il est utilisé un courant de 1 à 2mA. La taille des électrodes utilisées variant le plus souvent de 25 à 35cm<sup>2</sup>, la densité de courant délivrée varie de 0,28 à 0,80 A/m<sup>2</sup>.

Cependant, il paraît important de souligner que le courant qui va effectivement atteindre le tissu neuronal va dépendre de plusieurs facteurs, dont certains sont difficilement contrôlables :

- la résistance de la peau ;

- la résistance du crâne ;
- la résistance des structures intracrâniennes telles que les vaisseaux sanguins, le liquide cébrospinal, les méninges ;
- La résistance propre du tissu cérébral, qui varie elle-même en fonction du type de cellule et de structure (cellules gliales, neurones pyramidaux, substance blanche, etc....).

De plus, il faut aussi prendre en compte d'éventuelles lésions de la boîte crânienne, les lésions cérébrales notamment, qui vont également avoir une influence sur la quantité du courant délivré « réellement ».

On a vu également des répercussions sur l'excitabilité corticale de base que peuvent avoir certains psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, anticonvulsivants,...).

Il a été montré que les patients souffrant de pathologies psychiatriques et/ou neurologiques (dépression ([Bajwa et al. 2008](#)), schizophrénie ([Soubasi et al. 2010](#)), fibromyalgie ([Mhalla et al. 2010](#)), migraine ([Brighina et al. 2009](#)), avaient une excitabilité corticale de base modifiée.

Même si tous ces facteurs sont difficiles à contrôler, et peuvent être source, s'ils sont trop importants, de résultats négatifs dans les études, il est possible de limiter leur impact en standardisant les sources d'erreurs dans la population incluse :

- en humidifiant les éponges entourant les électrodes de stimulation avec une solution saline (isotonique par exemple) afin de réduire la résistance au niveau de la peau ;
- en contrôlant les traitements médicamenteux (notamment psychotropes) pris par les patients ;
- En évitant une hétérogénéité trop importante dans les diagnostics des patients inclus dans l'étude, par l'emploi de critères diagnostics spécifiques.

#### (c) Durée de stimulation

Ce paramètre permet de déterminer la densité de charge délivrée au patient (rajoute un facteur temps à la densité de courant). Dans la plupart des études, la durée des séances a été fixée à 20 minutes ([tableau 4](#)), avec une très bonne tolérance des patients. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude justifiant une durée de séance plus longue.

#### (d) Nombre de séances par jour

On ne retrouve pas dans la littérature de donnée permettant de décider de façon certaine le nombre de séances par jour à délivrer au patient. Dans une étude récente d' [Alonzo et al. \(2012\)](#), il semble que l'effet cumulatif de la tDCS soit plus important dans le cas de séances quotidiennes plutôt que

bi-quotidiennes. Cette étude a eu lieu chez des sujets sains, avec pour cible le cortex moteur. Dans le cas des sujets souffrant de troubles psychiatriques, dans plusieurs études on retrouve des séances de tDCS bi-quotidiennes avec pour résultats une très bonne tolérance des patients, et une amélioration clinique notable (Brunelin et al., 2012 ; Ferruci et al. ; 2009b; Ferruci et al., 2009a; Brunoni et al., 2011b).

#### (e) Nombre total de séances

Là encore il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude s'intéressant spécifiquement au nombre total de séances nécessaires dans les pathologies psychiatriques. En se basant sur les études présentées dans la dépression (tableau 4), il apparaît qu'un traitement par tDCS comprenant 20 séances est efficace et sûr. En effet, dans les études de Martin et al. (2011) et Galvez et al. (2011), on n'observe pas plus d'effet indésirable chez les patients que dans les études où le protocole comprenait 10 séances. Le cas de virage hypomaniaque bénin retrouvé dans l'étude de Galvez et al. (2011) s'est manifesté chez un patient à risque (bipolaire) et avec un montage monocéphalique (avec une électrode « de référence » extracéphalique). On peut en conclure que ce cas de virage n'était pas lié au nombre de séances qu'a reçu le patient.

*La tDCS est une technique de stimulation cérébrale superficielle dont le mécanisme d'action demeure inconnu. Elle est constituée de deux électrodes de stimulation : la stimulation anodique qui augmenterait l'excitabilité des neurones corticaux, en regard de l'anode, notamment. La stimulation cathodique tend plutôt à diminuer l'excitabilité des neurones stimulés. Elle présente peu d'effets secondaires et permet d'avoir une action thérapeutique par son action de neuromodulation. Quelle pourrait-être son action sur certaines fonctions cognitives (mémoire), dans les pathologies psychiatriques telles la dépression, les hallucinations auditives dans la schizophrénie, le craving dans les addictions ou dans le TOC ?*

**f) Etudes portant sur les effets de la tDCS sur certaines fonctions cognitives, chez les sujets sains ou porteurs de pathologie (tableau 3)**

*Tableau 3 : Etudes portant sur l'effet de la tDCS sur les fonctions cognitives*

Auteurs (année)	Type d'étude	Position des Electrodes	Paramètres de stimulation	Population	Effets
Beeli et al. (2008)	Etude en ouvert, sans contrôle placebo	CPFDL droit et gauche : sur F3 ou F4 et sur le mastoïde ipsilatéral	1mA pendant 15min, 2 sessions, stimulation anodique et cathodique	24 sujets sains masculins	Plus de précautions lors de la conduite sur un simulateur suite à une stimulation anodique
Boggio, Ferrucci et al. (2006)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; Cortex moteur : anode sur M1 ; cathode placée dans chaque cas en regard de l'aire supra-orbitaire droite	1mA (1ère étude) et 2mA (2nde étude) pendant 20min, 3 sessions, stimulation anodique de F3, et anodique de M1 et sham	18 patients avec une maladie de Parkinson	Augmente la précision des performances durant une tâche de mémoire de travail, par la stimulation anodique du CPFDL gauche à 2mA
Boggio, Khoury et al. (2008)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; Cortex temporal gauche : anode sur T7 ; cathode placée dans chaque cas en regard de l'aire supra-orbitaire droite	2mA pendant 30min, 3 sessions, stimulation anodique F3 et anodique de T7 et sham	10 patients avec une maladie d'Alzheimer	Augmente les performances de reconnaissance visuelle dans une tâche de mémoire, durant la stimulation anodique du CPFDL gauche et du cortex temporal gauche
Fecteau et al. (2007)	Etude en simple aveugle randomisée, avec contrôle placebo	CPFDL droit et gauche : anode sur F3 et cathode sur F4 et vice versa (1ère étude) ; anode sur F3 et sur F4 et cathode en supra-orbitaire contro-latéral (étude 2)	2mA < 20min, 1 session, stimulation anodique et cathodique et sham	35 sujets sains	Réduit les comportements de prise de risque durant une stimulation bilatérale du CPFDL droit ou gauche (avec la cathode sur le CPFDL controlatéral)
Ferruci, Mameli et al. (2008)	Etude en double aveugle, avec contrôle placebo	Temporo-pariétal bilatéral : sur P3-T5 (coté gauche), P6-T4 (coté droit) et sur le muscle deltoïde droit	1,5mA pendant 15min, 3 sessions : stimulation anodique, cathodique et sham	10 patients avec une probable maladie d'Alzheimer	La stimulation anodique augmente la précision de la reconnaissance du mot dans une tâche de mémoire, 30 minutes après la stimulation anodique, tandis que la stimulation cathodique réduit les performances
Ferruci, Marceglia et al. (2008)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	Cervelet : 2cms sous l'inion, 2cms derrière le processus mastoïde et sur le muscle deltoïde droit Cortex préfrontal : entre Fp1 et F3 (coté gauche) et entre Fp2 et F4 (coté droit) et sur le muscle deltoïde droit	2mA pendant 15min, 3 sessions : stimulation anodique, cathodique et sham	13 sujets sains	Perturbation de l'amélioration dépendant de l'entraînement dans le temps de réaction durant une tâche de mémoire de travail modifiée de Sternberg 35min après une stimulation anodique ou cathodique du cervelet
Fregni, Boggio, Nitsche et al. (2005)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; Cortex moteur : anode sur M1 ; cathode sur le cortex supra-orbitaire controlatéral dans chaque cas	1mA pendant 10min, 2 sessions : stimulation anodique et cathodique	15 sujets sains	Amélioration de la précision des performances durant la tâche de mémoire de travail portant sur une séquence de lettres, durant la stimulation anodique du CPDL gauche
Fregni, Boggio, Nitsche et al. (2006)	Etude en double aveugle, randomisée, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; cathode sur l'aire supra-orbitaire controlatérale ;	1mA pendant 20min par jour sur 5 jours en alternant stimulation anodique et sham	18 patients avec un épisode dépressif majeur	Amélioration dans les tâches de l'empan de chiffre
Kincses et al. (2004)	Etude randomisée	Cortex occipital: sur Oz et Cz ; Cortex préfrontal gauche : sur Fp3 et Cz	1mA pendant 10min, 3 sessions, stimulation anodique et cathodique	22 sujets sains	Amélioration de l'apprentissage de classification implicite durant la stimulation anodique du CPFDL gauche
Marshall et al. (2004)	Étude en double aveugle, contrôlée, actif vs placebo, en cross over	Fronto-latéral bilatéral, anodes sur F3 et F4 et cathodes sur les mastoïdes	0,26mA/cm <sup>2</sup> par stimulation intermittente (15s on, 15s off) pendant 30 min, durant le sommeil et l'éveil, 2sessions, stimulation anodique et cathodique	30 hommes sains	Amélioration de la mémorisation de paires de mots après une stimulation anodique durant les périodes de sommeil riches en ondes lentes
Marshall et al. (2005)	Etude en double aveugle, contrôlée, avec contrôle placebo, en cross over	Fronto-latéral bilatéral, anodes sur F3 et F4 et cathodes sur les mastoïdes	0,26mA/cm <sup>2</sup> par stimulation intermittente (15s on, 15s off) pendant 15 min, 3 sessions, stimulation anodique, cathodique et sham	12 sujets sains	Altération de la sélection de la réponse et de la préparation durant une tâche de Sternberg modifiée, durant les stimulations anodique et cathodique

Ce tableau illustre que la tDCS peut renforcer ou inhiber certaines fonctions cognitives et en particulier la mémoire de travail. Ces études concernaient des sujets sains, mais également des sujets dépressifs, ou souffrants de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

## g) Paramètres de stimulations utilisés dans les études ciblant les patients en psychiatrie

### (1) La tDCS dans les troubles thymiques (tableau 4)

*Tableau 4 : les études portant sur la tDCS dans les troubles thymiques*

Auteurs			Protocoles						Amélioration constatée (modification dans les scores)		
	Taille de l'effectif	Echelle de dépression	A	C	Densité de courant (A/m <sup>2</sup> )	Durée de la session (min)	Nombre de sessions	Fréquence	Traitement actif	Controle (traitement placebo)	Date de la dernière évaluation (à partir du premier jour de traitement)
<i>Études contrôlées, randomisées, en double aveugle</i>											
Fregni et al. (2006a)	10	HDRS	F3	SOD	<b>0,28</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	1 jour/2	60%	12%	2 semaines
Fregni et al. (2006b)	18	HDRS	F3	SOD	<b>0,28</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	1 jour/2	58,5%	13,1%	2 semaines
Boggio et al. (2008a)	40	HDRS	F3	SOD	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	1 x/ jour	40,40%	10,4%	6 semaines
Loo et al. (2010)	40	MADRS	F3	SOD	<b>0,28</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	1 jour/2	19,50%	19,2%	2 semaines
Palm et al. (2011)	22	HDRS	F3	SOD	<b>0,28/0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	1 x/ jour	14,6/16,7%	9%	2 semaines
Loo et al. (2012)	64	MADRS	F3	SOD	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	1 x/ jour	28,40%	15,9%	2 semaines
<i>Études en ouvert</i>											
Ferruci et al. (2009b)	14	HDRS/BDI	F3	F4	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	2x /jour	32,1%	-	5 semaines
Ferruci et al. (2009a)	32	HDRS/BDI	F3	F4	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	2x /jour	27,7%	-	5 semaines
Brunoni et al. (2011b)	31	HDRS/BDI	F3	F4	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	2x /jour	45,2%	-	5 semaines
Dell'osso et al. (2011)	23	HDRS/MADRS	F3	F4	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	2x /jour	31,3%	-	2 semaines
Martin et al. (2011)	11	MADRS	F3	brasD	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	1 x/ jour	43,8%	-	4 semaines
<i>Reports de cas</i>											
Palm et al. (2009)	1	HDRS/BDI	F3	SOD	<b>0,28</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	1 x/ jour	<b>Commentaires :</b> Les patients dépressifs pharmacorésistants ont été modérément améliorés après les séances de tDCS. Episode hypomaniaque transitoire après la 3ème séance et qui s'est résolu spontanément. Episode hypomaniaque transitoire après la 6ème séance et qui s'est résolu spontanément. Episode maniaque après 6 séances de tDCS+ sertraline (a nécessité une intervention pharmacologique). Dépression post-AVC nettement améliorée par tDCS. Episode hypomaniaque chez un patient bipolaire en phase de dépression (tDCS fronto-extracéphalique).		
Arul-Anandam et al. (2010)	1	MADRS	F3	SOD	<b>0,28</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	1 x/ jour			
Baccaro et al. (2010)	1	YMRS	F3	F4	<b>0,8</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	1 x/ jour			
Brunoni et al. (2011f)	1	YRMS	F3	F4	<b>0,8</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	1 x/ jour			
Bueno et al. (2011)	1	MADRS	F3	F4	<b>0,8</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	1 x/ jour			
Galvez et al. (2011)	1	MADRS	F3	brasD	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	2x /jour			
<i>Autres</i>											
Rigonatti et al. (2008)	11	HDRS	F3	SOD	<b>0,57</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	1 x/ jour	La tDCS et la fluoxétine avaient un taux d'amélioration similaire à la fin de l'étude. La tDCS était plus efficace à 2 semaines.		
Kalu et al. (2012)	176	Taille de l'effet des échelles de dépression	F3	SOD	<b>0,28/0,57</b>	<b>20</b>	<b>5/10/15</b>	1 x/ jour	La première méta analyse montrant une taille d'effet de 0,74 en faveur du traitement actif versus placebo. Il existait cependant une hétérogénéité importante entre les échantillons.		

HDRS : Hamilton Depression Scale, MADRS : Montgomery- Asberg Depression Rating Scale, YMRS : Young Mania Rating Scale, BDI : Beck Depression Inventory, A: Anode, C : Cathode, F3 : Cortex préfrontal dorsolatéral gauche, F4 : Cortex préfrontal dorsolatéral droit, SO D : aire Supra-orbitaire Droite, bras D : bras Droit

Ce tableau illustre que dans la plupart des études portant sur le traitement par tDCS chez le patient dépressif, l'intensité de stimulation choisie était de 1 à 2mA (0,28mA/m<sup>2</sup> à 0,57mA/m<sup>2</sup> pour une électrode de 35cm<sup>2</sup>). Concernant la durée de chaque session, elle s'étend de 20 à 30 minutes. Pour leur espacement, la périodicité des sessions appliquées dans les études va de 1 tous les 2 jours à 2 par jour.

Par ailleurs, ce tableau met également en avant l'intérêt de choisir deux cibles de stimulation : dans les études en ouvert, où il a été décidé de placer l'anode en regard du CPFDL gauche (F3) et la cathode en regard du CPFDL droit (F4), (avec comme postulat physiopathologique de l'asymétrie interhémisphérique d'excitabilité chez le patient dépressif), on observe des améliorations intéressantes du score des échelles d'évaluation, suite au traitement par tDCS.

## **(2) La tDCS chez les patients psychotiques**

Une revue exhaustive de la littérature permet d'observer que la seule étude réalisée sur l'efficacité de la tDCS chez les patients psychotiques est celle menée par l'équipe lyonnaise, (Brunelin et al. 2012). Il s'agit d'une étude contrôlée et en double aveugle. L'objectif principal de cette étude était de montrer une diminution des hallucinations auditives chez des patients schizophrènes pharmacorésistant (c'est-à-dire des patients traités par un traitement pharmacologique mais avec la persistance d'hallucinations auditives résiduelles). Ces auteurs ont également étudié les effets de la tDCS sur les autres symptômes de la schizophrénie.

Dans cette étude pilote, 30 patients ont été inclus, la moitié a reçu un traitement « actif », et l'autre moitié un traitement « placebo ». L'anode était placée entre F3 et FP1 et la cathode entre T3 et P3 (selon le système international EEG 10-20). Les paramètres de stimulation étaient : 2mA circulant entre 2 électrodes de 35cm<sup>2</sup> (soit 0,57A/m<sup>2</sup>), pendant une durée de 20minutes, deux fois par jour. Les patients ont reçu 5 jours de traitement consécutifs.

Les échelles d'évaluation utilisées étaient : l'AHRS (Auditory Hallucination Rating Scale), et la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Les résultats étaient encourageants avec une réduction du score de l'AHRS de 31% dans le groupe actif contre 8% dans le groupe placebo. Il a également été observé une amélioration des scores de la PANSS.

## **(3) La tDCS dans les addictions**

La tDCS a été utilisée dans quelques études cliniques portant sur les pathologies addictives. Les objectifs de ces études étaient:

- *réduire le craving chez le patient dépendant à l'alcool :*

- en 2008, [Boggio et al.](#) ont publié les résultats d'une étude contrôlée en double aveugle, en cross-over portant sur 13 sujets dépendants à l'alcool. Ils ont reçu trois protocoles de stimulation différents, de façon aléatoire, **avec une seule session pour chaque protocole** : anode en regard du CPFDL droit (F4) et cathode au niveau du CPFDL gauche (F3) ; cathode au niveau de F4 et anode au niveau de F3 et protocole sham. L'intensité de stimulation était de 2mA (0,57A/m<sup>2</sup>) et la séance durait 20 minutes. Les auteurs ont montré que les deux protocoles actifs réduisaient significativement le craving (évalué par le alcohol urge questionnaire (AUQ)) chez les patients étudiés (et pas le traitement sham). Par contre aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux protocoles actifs.
- *réduire le craving chez le patient tabagique* :
  - ainsi en 2008, [Fregni et al.](#) ont publiés les résultats d'une étude contrôlée en double aveugle, en cross-over portant sur 24 sujets dépendants au tabac. Ils ont reçu trois protocoles de stimulation différents, de façon aléatoire, **avec une seule session pour chaque protocole**. : Anode en regard de F3 (électrode de 35cm<sup>2</sup>), cathode en regard de F4 (considérée comme électrode de référence, l'électrode était de 100cm<sup>2</sup> pour limiter son effet sur l'excitabilité corticale) ; anode en regard de F4 et cathode en regard de F3 (électrode de référence) ; protocole sham. L'intensité de stimulation était de 2mA (0,57A/m<sup>2</sup>) pendant 20 minutes. Les auteurs ont là aussi montré que les deux protocoles actifs réduisaient significativement le craving (évalué par une échelle visuelle analogique) chez les patients étudiés.
  - En 2009, [Boggio et al.](#) s'intéressent aux effets de séances répétées de tDCS sur le craving chez le tabagique. Une étude contrôlée en double aveugle, en bras parallèles, portant sur 27 sujets est réalisée. Le traitement actif comportait les paramètres suivants : anode en regard de F3 (35cm<sup>2</sup>), cathode (électrode de référence) en regard de F4 (100cm<sup>2</sup>) ; le courant délivré était de 2mA pendant 20 minutes pendant 5 jours consécutifs de stimulation. Contrairement aux deux études précédentes, cette étude permettait de voir les effets cumulatifs induits par des séances répétées de tDCS sur le craving. Les résultats étaient encourageants avec une réduction du craving (là aussi évaluée par une échelle visuelle analogique à 5 items) seulement chez les patients qui ont bénéficié du traitement actif, avec également une diminution du nombre de cigarettes consommées.

#### **(4) La tDCS dans les troubles du comportement alimentaire:**

[Hecht en 2007](#) propose d'utiliser la tDCS comme traitement dans l'anorexie mentale, mais aucune étude n'a encore été menée.

[Fregni et al. en 2008](#), ont mené une étude portant sur le craving alimentaire, chez des sujets sains (sans diagnostic de trouble du comportement alimentaire). C'était une étude randomisée, en cross over, portant sur 23 sujets sains. Ils ont reçu un traitement sham et deux traitements actifs dont les paramètres étaient : anode en regard de F3 (CPFDLg) et cathode en regard de F4 (CPFDLd) (les 2 électrodes étant de 35cm<sup>2</sup>) ; anode en regard de F4 et cathode en regard de F3. Le courant délivré était de 2mA sur 20 minutes dans les 2 protocoles actifs. Chaque patient a reçu les trois protocoles de stimulation avec 48 heures d'intervalle entre 2 protocoles. La stimulation active avec l'anode en regard de F3 et la cathode en regard de F4 a entraîné chez les sujets une réduction du craving alimentaire suite à un stimulus en rapport avec de la nourriture (évalué par une échelle visuelle analogique à 4 items).

[Goldman et al. en 2011](#) utilisent la tDCS pour diminuer le craving alimentaire chez 19 sujets sains là aussi, mais ayant fréquemment des compulsions alimentaires. L'étude est contrôlée, en cross-over. Les sujets ont reçu un traitement « actif » et un traitement sham avec un délai entre les sessions de 48 à 72 heures.

Les paramètres du traitement actif étaient : anode en regard de F4 et cathode en regard de F3. La taille des électrodes n'est pas précisée. Le courant était de 2mA pendant 20 minutes. Même si aucune différence n'a été montrée entre les traitements actifs et sham en ce qui concerne la fréquence et la quantité des ingestats (qui n'ont pas été diminués), le craving alimentaire (évalué par une échelle visuelle analogique informatisée que le sujet renseigne après avoir été exposé à une image d'aliment) apparaissait diminué chez les sujets suite au traitement actif, mais pas suite au traitement sham.

#### **(5) La tDCS chez les patients TOC**

A notre connaissance, une seule étude a été menée jusqu'à présent afin d'évaluer l'efficacité de la tDCS chez des patients TOC. Il s'agit d'un rapport de cas décrit par [Volpato et al. \(2012\)](#). Ces auteurs ont étudié les effets de la tDCS et de la rTMS chez un patient diagnostiqué TOC pharmacorésistant, de 35 ans. Il présentait des pathologies comorbides : un épisode dépressif majeur et un trouble anxieux généralisé. Le protocole d'étude était le suivant :

- tDCS actif : 10 séances sur 1 semaine à 2mA avec stimulation cathodique du CPFDL gauche et anode (électrode de référence) au niveau de la nuque. Les électrodes mesuraient

35cm<sup>2</sup> ;

- tDCS sham (même paramètres, avec le courant qui était coupé à chaque séance après 10 secondes) ;
- rTMS actif : 1Hz (basse fréquence), à 90% du seuil moteur de repos, pendant 20 minutes, avec 10 séances là aussi, sur 1 semaine ;
- rTMS sham.

Le patient avait un score de la Y-BOCS à 22 à l'admission. Une IRM fonctionnelle (IRMf) a été faite au début, puis après chaque protocole. Ces auteurs rapportent, sur l'IRMf de base, l'existence d'une asymétrie d'excitabilité interhémisphérique, avec globalement une hyper-excitabilité à gauche et une hypo-excitabilité à droite.

Les auteurs n'ont retrouvé aucune amélioration de la symptomatologie TOC quel que soit la technique utilisée (avec des scores de Y-BOCs inchangés). La tDCS en actif a entraîné une amélioration de la symptomatologie dépressive et anxieuse (objectivé par une amélioration des échelles d'Hamilton notamment). Par ailleurs la tDCS semblait avoir diminué l'asymétrie d'excitabilité interhémisphérique à l'IRMf.

Du fait de l'effectif de cette étude (1 patient), on peut difficilement tirer des conclusions sérieuses. Ce patient, avant stimulation, présentait un déficit d'excitabilité à droite (difficile à interpréter là aussi du fait des comorbidités). On peut se demander ce qu'une stimulation anodique du CPFDLd aurait pu fournir comme résultats.

## **h) La tDCS dans les pathologies neurologiques**

- Outre son intérêt dans plusieurs pathologies psychiatriques, la tDCS a été étudiée dans d'autres indications, et en particulier pour traiter la douleur chronique :
- [Antal et al.\(2008\)](#) ,par exemple ont étudié les effets de la tDCS sur des sujets sains. Ils ont montré qu'une stimulation cathodique du cortex somatosensoriel pouvait diminuer la nociception suite à une stimulation ;
- [Chadaide et al.\(2007\)](#) ont étudié les effets de la tDCS chez des patients migraineux , en stimulant le cortex visuel . Les auteurs ont montré notamment que la stimulation anodique du cortex visuel diminuait le seuil d'apparition des phosphènes (déclenchés par des implusions TMS appliquées sur le cortex occipital) de façon plus marquée chez les patients migraineux avec aura comparativement aux patients migraineux sans aura et aux sujets contrôles ;
- [Fregni, Boggio et al.\(2006\)](#) ont montré un effet thérapeutique de la stimulation anodique du

cortex moteur M1 chez des patients souffrant de douleur centrale suite à un traumatisme de la moëlle épinière ;

- [Fregni, Gimenes, et al.\(2006\)](#) ont étudié les effets de la tDCS chez des patients fibromyalgiques. La stimulation anodique du cortex moteur primaire (M1) réduisait significativement les douleurs ressenties par ces patients.
  
- L'utilisation de la tDCS dans la rééducation motrice post-AVC a été étudiée, avec des résultats, là aussi, encourageants ([Boggio et al. 2007](#)).
  
- Enfin, la tDCS a également été étudiée comme traitement des acouphènes ([Fregni et al. 2006](#)).

*La tDCS a été étudiée dans plusieurs pathologies psychiatriques (avec des résultats prometteurs notamment dans la dépression et chez les patients psychotiques), et neurologiques.*

*Mais comme on vient également de le voir, la tDCS semble pouvoir moduler certaines fonctions cognitives (notamment la mémoire de travail). Il apparaît cependant qu'une seule étude de cas, portant sur un patient, s'est intéressée à l'effet de la tDCS chez les patients TOC. D'où la nécessité de réaliser une étude pilote chez les patients TOC pharmaco-résistant.*

## **B. Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)**

Le trouble obsessionnel compulsif est une pathologie psychiatrique fréquente. Sa prise en charge thérapeutique est basée sur une psychothérapie de type cognitivo-comportemental et un traitement pharmacologique comprenant principalement les antidépresseurs sérotoninergiques.

Ces derniers doivent être choisis de manière adaptée, administrés à dose efficace et pendant une durée suffisante. La réponse aux traitements psychotropes est variable selon les patients, 40 à 60% d'entre eux n'y répondront pas.

## a) Définition, épidémiologie, chronicité et thérapeutique

### (1) Définition, épidémiologie, chronicité

Le DSM-IV-TR définit ce trouble par la présence d'obsessions (pensées, images ou impulsions persistantes qui font intrusion dans la conscience du sujet) et de compulsions (comportements répétitifs ou actes mentaux) que le patient se sent obligé d'accomplir, même s'il en reconnaît le caractère absurde (DSM-IV TR 2003).

Ces obsessions et/ou compulsions récurrentes sont suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps de plus d'une heure par jour ou interférer de façon significative avec les activités habituelles du patient, sa vie professionnelle et/ou familiale. Les patients ayant des obsessions tentent habituellement de mettre en place des conduites d'évitement soit pour ignorer ou supprimer de telles pensées ou impulsions soit pour les neutraliser en les remplaçant par une autre pensée ou action (c'est-à-dire des compulsions). Il existe plusieurs formes cliniques de TOC. Les obsessions les plus communes sont des pensées répétées de contamination, des doutes répétés, un besoin de mettre les choses dans un ordre particulier, des 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. Sa description dans la littérature est faite sous les termes égodystonique (obsessions critiquées), égositytonique (obsessions non critiquées) (Jaafari et al. 2011), les idées surévaluées (Kozak et Foa 1994 ; Neziroglu et al. 1999 ; Salkovskis 1985) et l'insight (Eisen et al. 1998 ; Kozak et Foa 1994 ; Goodman et al. 1989 ; Markovà et al. 2009). La capacité du patient à reconnaître ses symptômes et à en critiquer le caractère absurde détermine le degré d'insight. Plusieurs études ont suggéré que le niveau d'insight est variable au cours de la maladie (Insel et Akiskal 1986 ; Markovà 2008 ; Solyom et al. 1985). L'étude princeps de Foa et al. 1995 a confirmé ces suggestions et a permis d'inclure dans le DSM-IV-TR la notion de faible insight ou insight élevé. L'évaluation de l'insight dans le TOC peut se faire à l'aide de l'échelle d'évaluation des croyances BABS (Brown Assessment of Beliefs Scale) mise en place par Eisen et al. 1998 qui permet de distinguer les patients avec un bon insight de ceux présentant un faible insight. Le trouble obsessionnel compulsif est une pathologie psychiatrique fréquente, dont la prévalence vie entière est estimée à 2,3 % (Karno et al. 1988 ; Ruscio et al. 2010) et de 1,2 % sur 12 mois (DSM-IV-TR 2003) chez les adultes. Plusieurs études (Karno et al. 1988 ; Ruscio et al. 2008 ; Rasmussen et Eisen 1994 ; Torres et al. 2006 ; Weissman et al. 1994 ; Fontenelle et al. 2006) ont confirmé ces chiffres de prévalence parmi lesquelles on peut noter Epidemiologic Catchement Area program (prévalence vie entière 1,9

à 3,3%) (Karno et al. 1988), Cross National Collaborative Group (prévalence sur 12 mois 1,1 à 1,8%) (Weissman et al. 1994), British National Psychiatric Morbidity Survey (prévalence à 1 mois 1,1%) (Torres et al. 2006) et répliqué une fois de plus par Ruscio et al. 2010. Ceci signifie l'existence d'un nombre élevé de patients souffrant de TOC non seulement dans les pays dans lesquels ces études ont été réalisées, mais aussi en France nécessitant la mise en place des techniques thérapeutiques innovantes permettant une prise en charge adaptée de ces patients.

Le TOC n'est pas seulement une pathologie de l'adulte, il débute fréquemment dans l'enfance ou l'adolescence. Chez ces derniers, sa prévalence vie entière est de 1 à 3% et sur un an de 0,7% (DSM-IV-TR 2003). L'âge de début est 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).

Les obsessions et compulsions sont à l'origine d'une grande détresse et d'un handicap fonctionnel (Heyman et al. 2006). Au handicap généré par le trouble lui-même, peuvent se surajouter des comorbidités psychiatriques, comme d'autres troubles anxieux (40 à 75.8%), des troubles dépressifs (50 à 63,3%), des comportements addictifs (38,6% particulièrement l'alcoolisme) et des troubles schizophréniques (3,5 à 25%) (Ruscio et al. 2010 ; Heyman et al. 2006 ; Doubremelle et al. 2000).

Les études de suivi sur 2 ans (Orloff et al. 1994), 20 (Berrios et al. 1989 ; Fontenelle et al. 2006) ou 40 ans (Skoog et Skoog 1999) démontrent que le TOC est une pathologie chronique dans laquelle, quelque soit le traitement utilisé, plus de 40 à 60% des patients ne répondront pas et présenteront des symptômes significativement handicapants.

Cette pathologie peut être à l'origine de tentatives de suicide (12%) et d'un impact important sur la qualité de vie (Eisen et al. 2006). La maladie ainsi que le handicap engendré peuvent être aussi importants que ceux observés dans la schizophrénie, avec un coût socio-économique élevé (Bystritsky et al. 2001). Les données des études médico-économiques vont dans ce sens. Dupont et al. 1995 rapportent qu'aux Etats-Unis les coûts directs s'élèvent à 2,1 milliards de dollars et les coûts indirects à 5,9 milliards de dollars par an.

***Le TOC est une pathologie fréquente définie par des obsessions et compulsions. Il devient chronique dans plus de 50% des cas avec un impact important sur la qualité de vie des patients avec un coût direct et indirect très important. Cette pathologie pose un véritable problème de Santé publique. Sa prise en charge est basée sur une psychothérapie de type TCC et un traitement psychotrope.***

## **(2) Thérapeutique**

### **(a) Traitement basé sur une psychothérapie de type TCC**

Depuis les années 1980, l'utilisation des techniques de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est devenue la méthode de psychothérapie de référence pour la prise en charge des patients souffrant d'un TOC (Cottraux et al. 2001 ; Huppert et Franklin 2005). Dans ce modèle, le TOC est expliqué par un trouble de l'habituation émotionnelle sur le plan comportemental et par une anomalie de traitement de l'information sur le plan cognitif. Sur le plan comportemental, on utilise la technique « d'exposition avec prévention de la réponse ritualisée ». Cette technique consiste à exposer les patients aux stimuli anxiogènes et à leur demander de résister à leurs rituels afin d'obtenir une habituation maximale dans ces situations.

Sur le plan cognitif, des techniques de restructuration cognitive, mises en place par Salkovskis 1985, sont utilisées afin d'améliorer les dysfonctionnements cognitifs (surestimation des risques encourus, propre responsabilité et vision d'infériorité). La thérapie se déroule en 20 à 30 séances à raison de deux à trois séances par semaine et chaque séance dure environ 30 minutes (Cottraux et al. 2001). Les études randomisées (Cottraux et al. 2001 ; Whittal et al. 2005) et les méta-analyses (Kobak et al. 1998 ; Abramowitz 1997 ; Ougrin 2011) confirment une bonne efficacité de cette approche thérapeutique dans 50% des cas, alors qu'elle n'est que partielle dans 40% et inefficace dans 10% des cas. La raison de l'inefficacité de cette approche thérapeutique demeure inconnue. L'effet thérapeutique diminue avec le temps, car parmi les 50% répondeurs, seuls 30% en garderont un bénéfice à 6 mois (Tolin et al. 2004). Certains auteurs expliquent l'inefficacité de la psychothérapie par l'absence de motivation du patient à suivre ce traitement, d'autres l'expliquent par existence de certaines dimensions comme par exemple la dimension d'accumulation (Mataix-Cols et al., 2002 ; Abramowitz et al., 2003 ; Rufer et al., 2006). Effectivement, Mataix-Cols et al., 2002 dans une étude prospective, randomisée, chez 153 patients TOC, rapportent que l'existence de la dimension d'accumulation était associée avec une mauvaise réponse thérapeutique. La dimension de vérification est aussi rapportée comme ne répondant pas aux techniques comportementales par certains auteurs (Basoglu et al., 1988 ; Rachman et Hodgson 1980) mais non confirmé par d'autres (Foa et Goldstein 1978). Il semblerait que les vérificateurs (comparativement aux laveurs) répondent plus tardivement aux thérapies comportementales (Foa et Goldstein 1978). De la même manière, une méta-analyse rapportent que les formes clinique du TOC avec seulement des obsessions sans compulsions et/ou avec des compulsions mentales (forme dite obsessions « pure ») répondent moins bien aux techniques habituelles de thérapie cognitivo-comportementale comparativement aux formes cliniques du TOC avec des compulsions (forme dite mixte avec

obsessions et compulsions motrices) (Christensen et al., 1987). Alonso et al., (2001) dans une étude prospective rapportent que la présence des dimensions sexuelle et/ou religieuse est associée à une mauvaise réponse thérapeutique au long terme. Cependant, dans cette étude la plupart des patients avaient reçu un IRSS et une thérapie cognitivo-comportementale, il n'est pas clair d'établir si cette absence de réponse thérapeutique était en rapport avec les IRSS ou TCC. De manière générale, il est admis que l'association de TCC avec un antidépresseur sérotoninergique diminue le taux de rechute et prolonge l'effet thérapeutique (Hohagen et al. 1998, Simpson et al. 2004).

*La psychothérapie de type cognitivo-comportementale est reconnue pour son efficacité dans la prise en charge des patients souffrant d'un TOC. Quelque soit la technique utilisée, cognitive ou comportementale, 10 à 40% des patients ne répondent pas, et parmi les répondants, l'effet thérapeutique s'atténue avec le temps. La raison de l'absence de réponse à cette thérapie reste inconnue. Cependant, certains auteurs expliquent l'inefficacité de la psychothérapie par l'absence de motivation du patient, d'autres l'expliquent par existence de certaines dimensions, comme par exemple la dimension d'accumulation ou de vérification.*

*En tout cas, l'association des TCC et un traitement antidépresseur permet d'améliorer la réponse thérapeutique et de diminuer le taux de rechute.*

#### **(b) Traitements antidépresseurs**

Plusieurs études cliniques ont démontré l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques dans le TOC (33 études chez l'adulte et 18 chez l'enfant) (Geller et al. 2003 ; Fineberg et Gale 2005). Dans ces études, le critère d'efficacité est jugé sur une diminution de score de 25 à 35% sur l'échelle de Y-BOCS (Bloch et al. 2006). Elles rapportent que les antidépresseurs et particulièrement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent le traitement pharmacologique de première intention dans le TOC. Il doit être prescrit à deux fois la dose utilisée dans la dépression (Millet et Jaafari 2007). 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% (Greist et Jefferson 1998 ; Goodman et al. 1997 ; Pigott et Seay 1999 ; Marazziti et al. 2001 ; Pallanti et al. 2002).

Le choix d'une de ces molécules se fait de manière probabiliste, en l'absence de contre-indication. En effet, il existe peu d'études contrôlées comparant l'efficacité des antidépresseurs entre eux. La première étude en simple aveugle, réalisée par Mundo et al. 1997, compare l'efficacité de trois antidépresseurs dans le TOC : fluvoxamine, paroxétine, citalopram. Dans cette étude, le nombre de patients est faible (10 patients dans chaque groupe) ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité de ces antidépresseurs en les comparant les uns aux autres. Une autre étude, en double aveugle,

menée par [Bergeron et al. 2002](#), a comparé l'efficacité de la sertraline et de la fluoxétine chez les patients souffrant d'un TOC. Ainsi, 77 patients étaient sous sertraline et 73 sous fluoxétine pendant 24 semaines. Ces auteurs ne retrouvent aucune différence significative en termes d'efficacité entre ces deux molécules. Les conclusions de l'étude réalisée par [Denys et al. 2003](#) vont dans le même sens. Ces auteurs ont comparé, dans une étude en double aveugle, l'efficacité de la venlafaxine et de la paroxétine chez 150 patients TOC sur une durée de 12 semaines. Là encore, aucune différence significative en termes d'efficacité n'a été retrouvée. Certaines études rapportent que les ISRS seraient aussi efficaces que la clomipramine ([Zohar et Judge 1996](#) ; [Etain et Bonnet-Perrin 2001](#)). Cependant, d'autres études et des méta-analyses ont montré que la clomipramine reste d'une efficacité supérieure.

Elle doit être utilisée en seconde intention du fait des effets secondaires, avant de parler de TOC pharmacorésistant ([Ackerman et Greenland 2002](#) ; [Pallanti et Quercioli 2006](#)). La forme parentérale de cet antidépresseur tricyclique serait aussi efficace que la forme orale ([Fallon et al. 1998](#)) et permet une diminution de 40% des symptômes. Pourtant, cette efficacité doit être relativisée car dans une étude de suivi sur 40 ans, [Skoog et al. 1999](#) rapportent que plus de la moitié des patients ayant présenté un TOC, s'aggraveront progressivement avec le temps, ceci quelque soit le traitement. Dans cette étude portant sur 144 patients, 17 ont été traités par la clomipramine pendant plus de 30 ans, et seulement 10 ont répondu positivement à cette molécule, avec une diminution des symptômes. Par ailleurs, dans cette étude, l'utilisation des autres techniques thérapeutiques (psychochirurgie, psychothérapie), chez les autres patients, a permis une amélioration complète chez 20% d'entre eux. Autrement dit, plus de 80% des patients ont gardé une symptomatologie obsessionnelle importante.

L'absence de réponse thérapeutique pose le problème de résistance thérapeutique et la nécessité d'établir une stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patients. Les termes « nonrépondeur », « répondeur partiel », « résistance au traitement » et « réfractaire au traitement » ont été utilisés par différents auteurs pour désigner les patients souffrant d'un TOC pharmacorésistant.

Les facteurs prédictifs de mauvaise réponse ou de résistance à une stratégie thérapeutique bien conduite sont des TOC 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 (dépression, phobie simple et/ou sociale, troubles alimentaires, 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). Certains de ces résultats sont contestés (Ferrao et al. 2006 ; Hollander et al. 2002 ; Shavitt et al. 2006 ; Eisen et al. 2001 et 2004).

Compte tenu des éléments suscités et en particulier la possibilité de la forme pharmacorésistante du TOC, des recommandations ont été émises par les groupes d'experts et de consortium international sur le TOC (Pallanti et al. en 2002 et 2006). Par manque de données sur l'efficacité de la rTMS dans le TOC, la place de cette technique thérapeutique n'a pas été précisée dans ces recommandations. Ce consortium encourage vivement la recherche sur la rTMS dans le TOC pharmacorésistant afin d'établir la place de cette technique dans l'arsenal thérapeutique. Il en est de même pour la tDCS.

*Au total : Les antidépresseurs sérotoninergiques de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont le traitement de référence dans le TOC. Cependant, quelque soit les traitements psychotropes utilisés, ils ne permettent une amélioration symptomatique que chez 40 à 60% des patients. Autrement dit dans 60 à 40% des cas les patients présenteront un TOC pharmacorésistant. Les raisons de cette absence de réponse thérapeutique demeurent inconnues, mais il semblerait que l'existence de certaines dimensions (comme l'accumulation ou la dimension sexuelle ou religieuse) soit plus souvent associée à une absence de réponse thérapeutique. La gravité des formes pharmacorésistantes et la souffrance qu'elles provoquent, justifient de développer et valider des approches thérapeutiques novatrices si possible basées sur la physiopathologie du trouble.*

## **b) Physiopathologie du TOC : modèle neuroanatomique et fonctionnel du TOC**

Dans les années 1980, les progrès de l'imagerie cérébrale et la recherche chez l'animal ont permis de proposer une hypothèse physiopathologique pour le TOC. Les études utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle TEP (tomographie par émission de positrons), TEMP (tomographie d'émission monophotonique) ou IRMf (imagerie par résonance magnétique nucléaire) ont décrit l'implication de plusieurs régions cérébrales dans le TOC (Aouizerat et al., 2004). Ces études rapportent une activité anormalement élevée de la partie orbitale du cortex préfrontal, du striatum (particulièrement du noyau caudé), du cortex cingulaire antérieur et du thalamus lors des tâches de provocation des symptômes. 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). Chaque circuit a un rôle fonctionnel relativement spécifique. Sur le plan fonctionnel quatre circuits ont été décrits :

sensorimoteur, oculomoteur, associatif (dorsolatéral préfrontal, orbitofrontal latéral) et limbique (cingulaire antérieur). Les circuits associatifs et limbiques sont impliqués dans le TOC. Les régions anatomiques intervenant dans le TOC sont : le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, les ganglions de la base (striatum).

## **(1) Sur le plan anatomique**

### **(a) Le cortex préfrontal**

Le cortex préfrontal est le lieu de plusieurs fonctions cognitives comprenant l'inhibition comportementale, l'organisation et la planification des tâches, le contrôle et la vérification des opérations. Un dysfonctionnement du cortex préfrontal est associé avec une désinhibition, une désorganisation, un déficit de la flexibilité mentale, des persévérations et des stéréotypies (Otto 1990). Le cortex préfrontal comprend plusieurs sous-parties fonctionnelles.

Le cortex préfrontal dorso-latéral est impliqué dans l'apprentissage, la mémoire, la planification et d'autres fonctions cognitives complexes.

Le cortex préfrontal ventral peut être divisé en deux parties fonctionnelles. Le cortex orbito-frontal postéro-médian fait partie du système paralimbique et joue un rôle dans les fonctions affectives et motivationnelles (Mesulam 1985). La partie antérieure et latérale du cortex orbito-frontal semble jouer un rôle dans l'inhibition comportementale et la régulation des comportements dans un contexte social et lors des opérations cognitives à valeur affective (Mesulam 1985 ; Zald et Kim 1996).

### **(b) Le cortex cingulaire antérieur**

Le Cortex cingulaire antérieur (CCA) est considéré comme un centre d'intégration cognitivo-émotionnel et moteur. Il est constitué de deux régions fonctionnellement distinctes : l'une dorsale, et l'autre ventrale et rostrale. La région dorsale du CCA entretient des liens anatomiques privilégiés avec le cortex préfrontal dorso-latéral, les aires corticales prémotrice et motrice supplémentaire. Elle joue un rôle important dans certaines fonctions cognitives telles que la détection des erreurs commises dans des situations dites de « haut conflit », la capacité à prédire la survenue de ces erreurs, et la sélection des réponses comportementales face à ces situations de façon à prévenir ou corriger les erreurs réalisées. La région ventrale et rostrale du CCA est étroitement connectée au

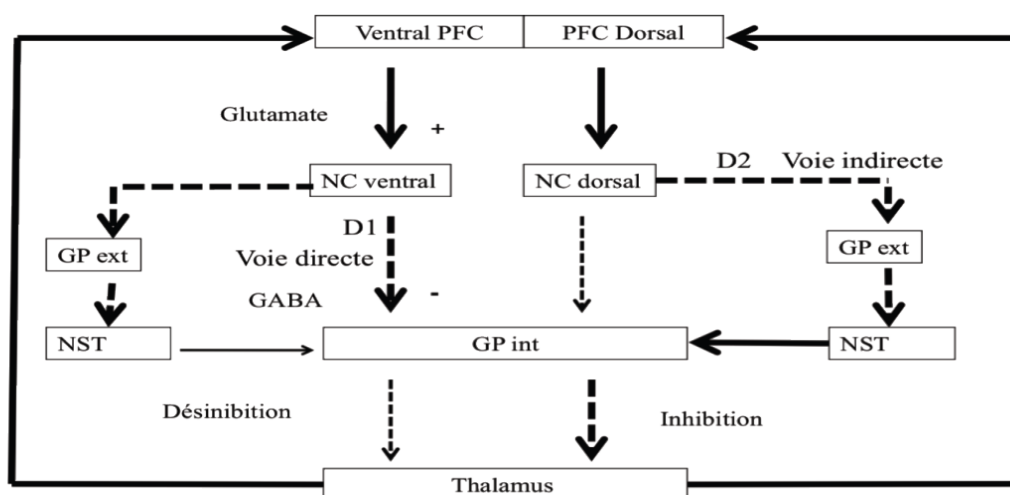
cortex orbito-frontal, au striatum, à l'amygdale et à l'hippocampe. Elle est impliquée dans la gestion des processus émotionnels et motivationnels, et leur modulation de sorte que l'état émotionnel ressenti et le comportement généré par un stimulus environnemental soient le plus adaptés au contexte suscitant (Aouizerate et al., 2004).

### (c) Le système des ganglions de la base

Le système des ganglions de la base se compose d'un ensemble de structures sous corticales comprenant le striatum et les divers groupes cellulaires qui lui sont fonctionnellement associés : le globus pallidus (subdivisé en segment externe (GPe) et interne (GPi), le pallidum ventral (une extension sous-commissurale du pallidum subdivisé en segment latéral (VPl) et médian (VPm), le noyau subthalamique (NST) et la substance noire [subdivisée en pars reticulata (SNr) et parscompacta (SNc)]. Il est classique d'inclure également dans ce système les groupes cellulaires de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et de l'aire rétro rubrale (ARR) qui contribuent, avec les neurones de la SNc, à l'innervation dopaminergique du striatum. Le striatum et le NST constituent le pôle d'entrée par lequel les informations accèdent au système des ganglions de la base. Le striatum, composé du noyau caudé, du putamen, et du noyau accumbens reçoit une innervation massive de l'ensemble du cortex cérébral ainsi que de certains noyaux thalamiques et de l'hippocampe et de l'amygdale. Le NST offre un accès limité par rapport au striatum. Ses afférences sont restreintes au lobe frontal, au noyau parafasciculaire du thalamus et au noyau pédonculo-pontin. Toutes les voies afférentes d'origine corticales et thalamiques sont glutamatergiques et excitatrices. L'étage de sortie du système est constitué du GPi, de la SNr, et du VPm. Les connexions entre les niveaux d'entrée et de sortie des ganglions de la base suggèrent l'existence des deux voies principales dans le traitement de l'information : la voie directe et la voie indirecte. La voie directe va du cortex au striatum, au GPi, au thalamus puis revient au cortex. Il a été suggéré que l'activation de cette voie facilite le mouvement. La voie indirecte va du cortex au striatum, puis au GPe, puis au STN, puis au GPi et au thalamus avant de revenir vers le cortex. Il a été suggéré que l'activation de cette voie permet de réprimer les mouvements indésirables ou de modifier le mouvement programmé. L'hypothèse d'un dysfonctionnement de ces deux voies a été avancée pour expliquer les mouvements anormaux. Par analogie, une hyperactivation de la voie directe (non régulée par la voie indirecte) a été suggérée comme étant à l'origine du développement des pensées intrusives et des comportements compulsifs observés dans le TOC (Saxena et Rauch 2000).

## (2) Sur le plan fonctionnel

Le modèle physiopathologique du TOC le plus largement accepté, basé sur les structures neuroanatomiques citées ci-dessus, est le dysfonctionnement de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) par l'intermédiaire de deux voies, une voie directe et une voie indirecte (Alexander et al., 1986; Cummings 1993 ; Groenewegen & Uylings, 2000). Sur le plan fonctionnel, il a été suggéré que ces deux voies fonctionneraient de la manière suivante : i) dans la voie directe, un signal glutamatergique excitateur est envoyé du cortex préfrontal au striatum. Ce dernier envoie un signal GABAergique (gamma-aminobutyric-acidreleasing) inhibiteur au globus pallidus interne. Le résultat final est une diminution de l'inhibition (désinhibition) du thalamus et une augmentation de l'activation du cortex orbitofrontal. ii) dans la voie indirecte, le striatum envoie un signal inhibiteur au globus pallidus externe et au noyau subthalamique. Ce dernier envoie un signal excitateur au globus pallidus interne. Le résultat final est une augmentation d'inhibition du thalamus et une diminution de l'activité du cortex préfrontal. Il a été suggéré que la voie directe fonctionne en boucle s'auto-renforçant avec un feedback positif et contribue à l'initiation et à la continuation des comportements. La voie indirecte constitue un mécanisme de feedback négatif, lequel est important pour les comportements d'inhibitions et le passage d'un comportement à un autre.



**Figure 1: physiopathologie du TOC** (selon Mataix-Cols et van den Heuvel 2006)

PFC = préfrontal cortex. NC d = dorsal part of caudate nucleus. NC v = ventral part of caudate nucleus. GP ext = external part of globus pallidus. GP int = internal part of globus pallidus. NST = subthalamic nucleus. D1 = dopamine type 1. D2 = dopamine type 2. Les lignes en pointillé indiquent les projections inhibitrices GABAergiques. Les lignes pleines indiquent les projections excitatrices glutamatergiques.

Saxena et Rauch (2000), en se basant sur les données de la neuroimagerie fonctionnelle, ont rapporté comment le déséquilibre entre ces deux voies du circuit CSTC pourrait être impliqué dans la symptomatologie TOC. En se focalisant sur le circuit frontostriatal ventromédial, ils ont avancé

L'hypothèse d'un excès d'activation de la voie directe par rapport à la voie indirecte entraînant une activation importante du cortex orbitofrontal, du striatum ventral et du thalamus dorso-médial. En se basant sur l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs sérotoninergiques dans le TOC et sur l'effet inhibiteur de la sérotonine sur la dopamine, ils ont avancé l'idée que l'inefficacité du système sérotoninergique entraîne une augmentation compensatrice du système dopaminergique sur le circuit fronto-striatal.

Cette hypothèse a été de nouveau confirmée par une étude récente d'imagerie cérébrale par tomographie d'émission de positrons (Perani et al., 2008). Cette étude, réalisée chez les patients souffrant d'un TOC sans pathologie comorbide et naïfs de tout traitement psychotrope, rapporte une diminution des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A au niveau préfrontal et une augmentation des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau du striatum ventral. Les auteurs ont trouvé également une corrélation significative entre la densité des récepteurs 5HT2A dans le cortex frontal dorsolatéral et orbitofrontal et la sévérité de la pathologie, suggérant un rôle spécifique de la sérotonine dans la détermination des symptômes du TOC.

La dopamine a un double rôle dans le maintien de l'équilibre entre la voie directe et la voie indirecte du circuit fronto-striatal. Dans le cerveau humain, la densité des récepteurs dopaminergiques D1 est prédominante au niveau du cortex préfrontal ventromédian (comparé au cortex préfrontal dorsolatéral) et au niveau du striatum ventral (comparativement au striatum dorsal) (Hurd et al., 2001). D'un point de vue fonctionnel, cette différence de densité des récepteurs dopaminergiques implique d'une part l'influence des récepteurs dopaminergiques D1 sur la voie directe du circuit fronto-striatal ventromédial et, d'autre part, l'influence des récepteurs D2 sur la voie indirecte du circuit fronto-striatal dorsolatéral. Cette différence a pour résultat une hyperactivation ventrale et une inhibition dorsale du circuit frontostriatal (voir Figure 1). Cette affirmation est soutenue par les résultats des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle dans les TOC. Ces études rapportent une augmentation de l'activation limbique et ventrale des régions fronto-striatales au repos et lors des tâches de provocation et une diminution de l'activation des régions fronto-striatales dorsales lors des performances faisant intervenir des fonctions exécutives (Remijnse et al, 2006 ; van den Heuvel et al., 2005). Cependant, d'autres régions cérébrales (comme le cervelet, le cortex pariétal, des régions limbiques) n'entrant pas dans ce circuit ont été aussi décrites dans le TOC (Menzies et al., 2008).

Les études en imagerie cérébrale structurale dans le TOC n'ont pas toutes confirmé les résultats précédents : cela est probablement en rapport avec les différentes techniques utilisées. L'évaluation des altérations cérébrales structurales est habituellement réalisée par deux techniques d'imagerie : la volumétrie et la morphométrie. La volumétrie consiste à mesurer manuellement le volume de régions cérébrales définies à priori (region of interest : ROI, en anglais). Elle a permis de mesurer

les volumes des régions du cerveau définies à priori, empêchant ainsi l'exploration de plusieurs régions du cerveau potentiellement impliquées dans le TOC. Une méta-analyse portant sur ces études a rapporté une diminution de volume du cortex cingulaire antérieur et orbito-frontal et une augmentation des volumes thalamiques dans les TOC (Rotgé et al., 2009). Dans cette étude, une corrélation significative a été retrouvée entre les volumes thalamiques et la sévérité de la maladie. Plus récemment, la morphométrie (« voxel-based morphometry [VBM] », en anglais) a été développée, permettant de mesurer automatiquement le signal de la matière grise (DMG) de l'ensemble du cerveau (Ashburner & Friston, 2000 ; Ashburner & Friston, 2001 ; Mechelli et al., 2005). L'avantage de cette technique est double, d'une part il est possible d'identifier des anomalies structurelles sans hypothèses *a priori*, et d'autre part, grâce à une très haute résolution d'identifier les sous-structures potentiellement impliquées dans la maladie. Plusieurs études morphométriques ont rapporté des différences de volumes de certaines régions cérébrales entre des patients souffrant d'un TOC et des sujets contrôles. Cependant, les résultats apparaissent fortement discordants d'une étude à l'autre au gré des définitions anatomiques employées ou des caractéristiques cliniques des sujets inclus. Par exemple, les résultats concernant le volume striatal dans le TOC vont tantôt dans le sens d'une diminution (Robinson et al. 1995 ; Rosenberg et al. 1997), tantôt dans le sens d'une augmentation (Scarone et al. 1992 ; Giedd et al., 2000), voire d'une absence de modification (Aylward et al., 1996 ; Kang et al., 2004 ; Szeszko et al., 2004 ; Riffkin et al., 2005 ; Atmaca et al., 2006 ; Atmaca et al., 2007). Les méta-analyses réalisées sur les études VBM dans le TOC rapportent une augmentation de volume de la matière grise au niveau des noyaux lenticulaires, et une diminution au niveau du cortex frontal dorsal et médiane et le cortex cingulaire antérieur (Radua & Mataix-Cols, 2009 ; Rotgé et al., 2009).

Ces résultats suggèrent que les noyaux gris centraux, le cortex préfrontal et cingulaire antérieur constituent la base du circuit impliqué dans le TOC. Un dysfonctionnement du circuit CSTC serait à l'origine de la pathologie. Les altérations fonctionnelles des autres régions du cerveau pourraient être interprétées comme d'apparition secondaire et comme une tentative de compensation à ce dysfonctionnement.

***En résumé si le substrat physiopathologique central du TOC est le dysfonctionnement des circuits neuronaux striato-pallido-thalamo-corticales limbiques, une question émerge : la modulation de ces circuits par une modification de l'excitabilité corticale par la tDCS permet-elle d'améliorer le TOC ?***

### ***C. Modulation des circuits striato-pallido-thalamo-corticaux limbiques par la stimulation transcrânienne directe à courant continu (tDCS) dans le TOC***

Nous pensons qu'il est envisageable de corriger le dysfonctionnement des circuits neuronaux striato-pallido-thalamo-corticaux en employant la tDCS avec deux cibles de stimulation qui interagissent avec ces circuits : *le cortex orbito-frontal* et *le cortex préfrontal dorso-latéral*.

Des études ont déjà exploré la stimulation du cortex orbito-frontal et des cortex préfrontaux dorso-latéraux par la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS), avec des résultats encourageants :

**Le cortex orbito-frontal (COF)** qui joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du TOC et, selon des études, serait hyperactif bilatéralement ou à gauche ([Alptekin et al. 2001](#) ; [Baxter et al. 1988](#); [Swedo et al. 1989](#)). La zone à cibler consiste en un point correspondant au repère Fp1 du système 10/20. [Ruffini et al. en 2009](#) ont publié la seule étude réalisée à ce jour sur l'utilisation de la cible COF gauche en rTMS. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en aveugle incluant 23 patients TOC répartis dans deux groupes : rTMS active n=16, rTMS placebo n=7. Les paramètres de stimulation utilisés sont 15 séances de rTMS à basse fréquence (1 Hz), à 80% du seuil moteur, pendant 10 minutes avec une bobine en forme de huit.

Après trois semaines de traitement, les scores de la YBOCS ont diminué de manière significative dans le bras rTMS active par rapport aux scores initiaux et par rapport aux scores dans le bras rTMS placebo. Cette amélioration clinique s'est maintenue pendant 10 semaines supplémentaires dans le bras actif. Cependant, la stimulation de COF entraîne des effets secondaires à type de scintillement visuel à cause de la proximité avec les globes oculaires et le nerf optique.

**Le cortex préfrontal dorso-latéral gauche (CPFDLG) et/ou droit (CPFDLD)** avec de hautes ou de basses fréquences dans le but de moduler l'activité et le métabolisme de zones cérébrales corticales et sous-corticales impliquées dans la physiopathologie du TOC tels que le cingulum antérieur au niveau des deux hémisphères, le cortex orbito-frontal et le cortex préfrontal. Il semblerait que les cortex préfrontaux dorso-latéraux, contrairement aux cortex orbito-frontaux, soient hypo-activés chez les patients TOC ([Martinot et al. 1990](#), [Saxena et al. 1998](#), [Baxter 1999](#), [Aouizerate et al. 2004](#)).

Dans ces études, la zone à stimuler a été définie selon la technique de Pascual Leone et al ([Pascual Leone et al. 1996](#)) en positionnant la bobine (en huit) en regard d'un point situé 5 à 6 cm en avant

du repère C3 (ou C4) du système 10/20 (cortex moteur primaire au niveau duquel est déterminé le seuil moteur MT).

Greenberg et al. (Greenberg et al. 1997) étaient les premiers ayant cherché à déterminer l'efficacité de la cible préfrontale (CPFDLG ou CPFDDL). Dans une étude randomisée, non contrôlée chez 12 patients droitiers souffrant de TOC, ils ont utilisé une séance de 20 minutes de rTMS active à haute fréquence (20 Hz, à 80% du MT) à des jours différents appliquée de manière randomisée au CPFDLG, CPFDDL ou sur une zone intermédiaire du cortex occipital (groupe contrôle). Ils rapportent qu'une seule séance de stimulation du CPFDDL entraîne une diminution significative des rituels compulsifs durant au moins 8 heures (diminution de score de la YBOCS de 34,8%) sans effets majeurs sur les pensées obsédantes. Les deux autres cibles, CPFDLG et le cortex occipital, n'entraînent pas d'amélioration symptomatique.

Ces résultats n'ont pas été répliqués par Sachdev et al. (Sachdev et al. 2001). Dans une étude en simple aveugle chez 12 patients TOC sévère sans pathologie dépressive comorbide, ces auteurs, ont utilisé la rTMS à haute fréquence pendant une durée plus longue (deux semaines) que celle utilisée dans l'étude de Greenberg et al. 1997. Les sujets ont été randomisés à 10 séances de rTMS active appliquée au CPFDLG (n=6) ou au CPFDDL (n=6), les paramètres de stimulation consistant en une fréquence de 10 Hz à 110% du MT (15 minutes, 30 trains, train individuel 5 secondes, intervalle inter-train 25 secondes, bobine en forme de huit). Après deux semaines de traitement et un mois après la fin du traitement, il y a eu une diminution significative des obsessions et des compulsions dans les deux groupes. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes quant à l'efficacité de la rTMS. Une des critiques majeures portée à cette étude, était sa réalisation en simple aveugle. Dans l'idée de contrôler ces résultats et de répondre à cette critique, la même équipe a conduit en 2007 (Sachdev et al. 2007) une étude randomisée en double aveugle chez 18 patients souffrant d'un TOC sévère. Dans cette étude, la rTMS à haute fréquence était appliquée au CPFDLG (rTMS active n=10 ; rTMS placebo n=8) pendant deux semaines. Là aussi, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes. Cependant, une question se pose : quelle serait l'efficacité de la rTMS sur le côté droit (CPFDDL) dans ces mêmes conditions ? La réponse à cette question a été rapportée par une étude randomisée, contrôlée, en aveugle par Sarkhel et al. (Sarkhel et al. 2010). Dans cette étude, 42 patients souffrant de TOC avec une comorbidité dépressive ont été répartis en deux groupes : rTMS active (n=21) ou placebo (n=21). Les paramètres de stimulation sont proches de l'étude de Sachdev 2007, à savoir une rTMS à haute fréquence (10 Hz) à 110% du MT (10 séances, 10 min, 20 trains, train individuel 4 secondes, bobine en forme de huit). Après deux semaines de traitement et à quatre semaines de suivi, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en terme de réduction de score de la YBOCS. Cependant, les auteurs ont rapporté une diminution significative des scores aux échelles

de dépression et d'anxiété à deux et à quatre semaines dans le bras actif comparé au bras placebo. Les auteurs concluent à l'absence d'efficacité de 10 séances de la rTMS à haute fréquence pendant deux semaines dans le TOC.

La cible CPFDDLD semble efficace sur les symptômes dépressifs comorbides au TOC.

L'efficacité de la rTMS à haute fréquence sur une durée plus longue que deux semaines a été plus récemment étudiée par Mansur et al. ([Mansur et al. 2011](#)). Ces auteurs ont appliqué 30 séances de stimulation sur six semaines et un suivi pendant 12 semaines. Dans cette étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle 30 patients souffrant de TOC sévère ont été répartis en deux groupes la rTMS active (n=15) et rTMS placebo (n=15). Le CPFDDLD a été stimulé avec les paramètres suivants : rTMS à une haute fréquence (10 Hz), à 110% du MT (30 séances, 10 min, 40 trains, train individuel 5 secondes, intervalle inter-train 25 secondes, bobine en forme de huit). Les auteurs concluent que la rTMS à haute fréquence du CPFDDLD même après six semaines de traitement n'est pas efficace dans le traitement du TOC résistant.

La rTMS à basse fréquence (1 Hz) a aussi été étudiée dans le TOC. Alonso et al. ([Alonso et al. 2001](#)) ont conduit la première étude contrôlée, randomisée en double aveugle ayant utilisé un protocole de stimulation à basse fréquence sur le CPFDDLD. Dans cette étude, 18 patients souffrant de TOC résistant étaient répartis en deux groupes : rTMS actif (n=10) et rTMS placebo (n=8). Les paramètres utilisés étaient une rTMS à 1 Hz, à 110% du MT (20% du MT dans le groupe placebo), 20 minutes de séance, 3 séances par semaine pendant 6 semaines, bobine circulaire (qui induit un champ magnétique moins focalisé qu'avec la bobine en forme de huit). Après six semaines de traitement, les auteurs n'ont pas rapporté d'amélioration significative entre les deux groupes. Cependant, selon une considération dimensionnelle du TOC ([Mataix-Cols et al. 2002](#)) les auteurs ont conclu à une efficacité de la rTMS à basse fréquence sur la dimension de vérification (n=2) et de phobie d'impulsion (n=2). Il semblerait intéressant de porter une attention particulière sur l'aspect dimensionnel du TOC dans les études à venir sur la rTMS dans le TOC, d'autant plus qu'une étude récente a rapporté que l'activation des aires cérébrales était différente selon la dimension prépondérante présente ([Van den Heuvel et al. 2009](#)).

L'absence d'efficacité de cette cible thérapeutique avec la rTMS à basse fréquence a été confirmée par Prasko et al. ([Prasko et al. 2006](#)). Ces auteurs ont mené une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 30 patients souffrant de TOC résistant (rTMS active n=18 ; rTMS placebo n=12). Les paramètres utilisés lors de la stimulation du CPFDDLD étaient : 10 séances, 1 Hz à 110% du MT, 30 minutes de séance, bobine en forme de huit, 1800 impulsions par séance. Parmi les 30 sujets qui ont complété l'étude, les auteurs ont rapporté une amélioration significative des symptômes obsessionnels et compulsifs dans les deux bras de l'étude (28% en moyenne). Il n'y

avait cependant pas de différence significative d'efficacité entre ces deux groupes que ce soit après deux semaines de traitement ou quatre semaines de suivi.

Devant ces résultats négatifs, l'idée d'associer deux cibles de stimulation semblait séduisante.

D'où l'étude de Kang et al. (Kang et al. 2009) stimulant deux cibles, le CPFDL et l'aire motrice supplémentaire (AMS). Dans cette étude contrôlée randomisée en double-aveugle, ces auteurs ont évalué l'effet de deux semaines de rTMS à basse fréquence appliquée au CPFDL puis à l'AMS chez 20 sujets souffrant de TOC résistant (rTMS active n=10 ; rTMS placebo n=10). Les paramètres de stimulation utilisés étaient les suivants : 10 séances, 110% du MT, CPFDL suivi par une stimulation à 100% du MT, AMS. Les auteurs concluent à une absence d'efficacité de rTMS à basse fréquence sur ces deux cibles, même si une amélioration modeste est observée chez certains patients après deux semaines de traitement et persistante après 4 semaines.

*Même si le CPFDL semble hypo-activé chez les patients TOC et qu'il puisse avoir une implication dans la physiopathologie du TOC, la stimulation isolée par rTMS du CPFDL ne s'est pas révélée être suffisamment efficace. On peut se poser la question de l'effet, chez les patients TOC d'une stimulation simultanée du cortex orbito-frontal et du CPFDL.*

### **1. Stimulation anodique du cortex préfrontal dorso-latéral droit (CPFDLd) et cathodique du cortex orbito-frontal (COF) gauche par tDCS**

Dans notre étude, nous allons cibler ces deux aires cérébrales, en plaçant l'anode en regard du CPFDL droit (repère F4 du système 10/20) et la cathode en regard du COF gauche (repère FP1 du système 10/20).

En stimulant deux cibles simultanément, toutes deux potentiellement impliquées dans le dysfonctionnement des circuits striato-pallido-thalamo-corticaux limbiques, et donc dans la physiopathologie du TOC, on peut s'attendre à un bénéfice clinique de plus grande importance.

Le COF gauche semble clairement impliqué dans la physiopathologie du TOC, avec une hyperactivité de cette région du cortex chez les patients TOC que nous allons tenter de diminuer par la réduction d'excitabilité attendue sous la cathode.

Concernant le CPFDL, et notamment du côté droit, il apparaît être moins directement impliqué dans la physiopathologie des patients TOC. Il semblerait cependant que cette zone corticale soit hypo-activée chez ces patients. Nous allons tenter de corriger cette hypo-activité en stimulant cette zone avec l'anode.

On peut s'attendre à une meilleure tolérance du traitement comparativement à la rTMS, notamment en ce qui concerne la stimulation de la cible orbito-frontale : la stimulation par tDCS n'entraîne aucune contraction des muscles locaux ou scintillement visuel par stimulation des structures nerveuses locales (la tDCS modifie l'excitabilité mais n'induit pas de dépolarisation suffisante pour induire un potentiel d'action).

Cette étude est justifiée car elle est la première à évaluer l'effet thérapeutique de la tDCS dans le TOC. Elle permettra aussi de préciser la physiopathologie de ce trouble en précisant le rôle du COF et du CPFDL dans le TOC.

### **III. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE**

#### ***A. Objectif principal***

Montrer que la tDCS bifocale en plaçant l'anode en regard du cortex préfrontal dorso-latéral droit et la cathode en regard du cortex orbito-frontal gauche est un traitement efficace du trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant. L'efficacité sera quantifiée par une diminution cliniquement utile du score de la Y-BOCS (au moins 35% entre le début et la fin du traitement).

#### ***B. Objectifs secondaires***

- Etudier l'intérêt de la tDCS dans la persistance de la réponse thérapeutique à 2 mois
- Déterminer l'impact de l'effet thérapeutique sur la qualité de vie, le fonctionnement et l'adaptation socio-professionnelle

#### ***C. Critère d'évaluation principal***

Réduction du score de la Y-BOCS entre le début (J0) et la fin du traitement (J14) d'**au moins 35%**

#### ***D. Critères d'évaluation secondaires***

- Modification des scores des échelles évaluant la thymie et l'anxiété chez les patients
- Modification des scores des échelles évaluant le fonctionnement et l'adaptation socio-professionnelle
- Corrélations, si possible, entre réponse thérapeutique et les dimensions du TOC
- Analyse de la persistance de la réponse thérapeutique sur 2 mois

## **IV. PATIENTS ET METHODE**

### ***A. Patients***

Cette étude a porté sur des patients souffrant d'un TOC pharmacorésistant (DSM-IV) évoluant depuis au moins 2 ans avec une souffrance et un retentissement fonctionnel. Les modalités de sélection sont décrites dans le chapitre précisant les critères d'inclusion de ces patients.

### ***B. Méthode et déroulement de l'étude***

Il s'agit d'une étude pilote, en ouvert, chez des patients traités pendant 2 semaines et suivis pendant 2 mois.

Chacun des patients inclus a reçu 20 séances de tDCS réparties sur 2 semaines (2 séances par jour hors samedi et dimanche). Les paramètres définis pour chaque séance de tDCS ont été :

- Repérage anatomique du placement des électrodes, à partir du système international 10/20 EEG, avec anode en regard du CPFDD (repère F4 du système 10/20), et la cathode en regard du COFG (repère FP1 du système 10/20) ;

La surface de contact avec le scalp de chacune des électrodes, était de 45cm<sup>2</sup>. Chaque électrode est entourée d'une éponge en cellulose qui a été préalablement imbibée de sérum physiologique,

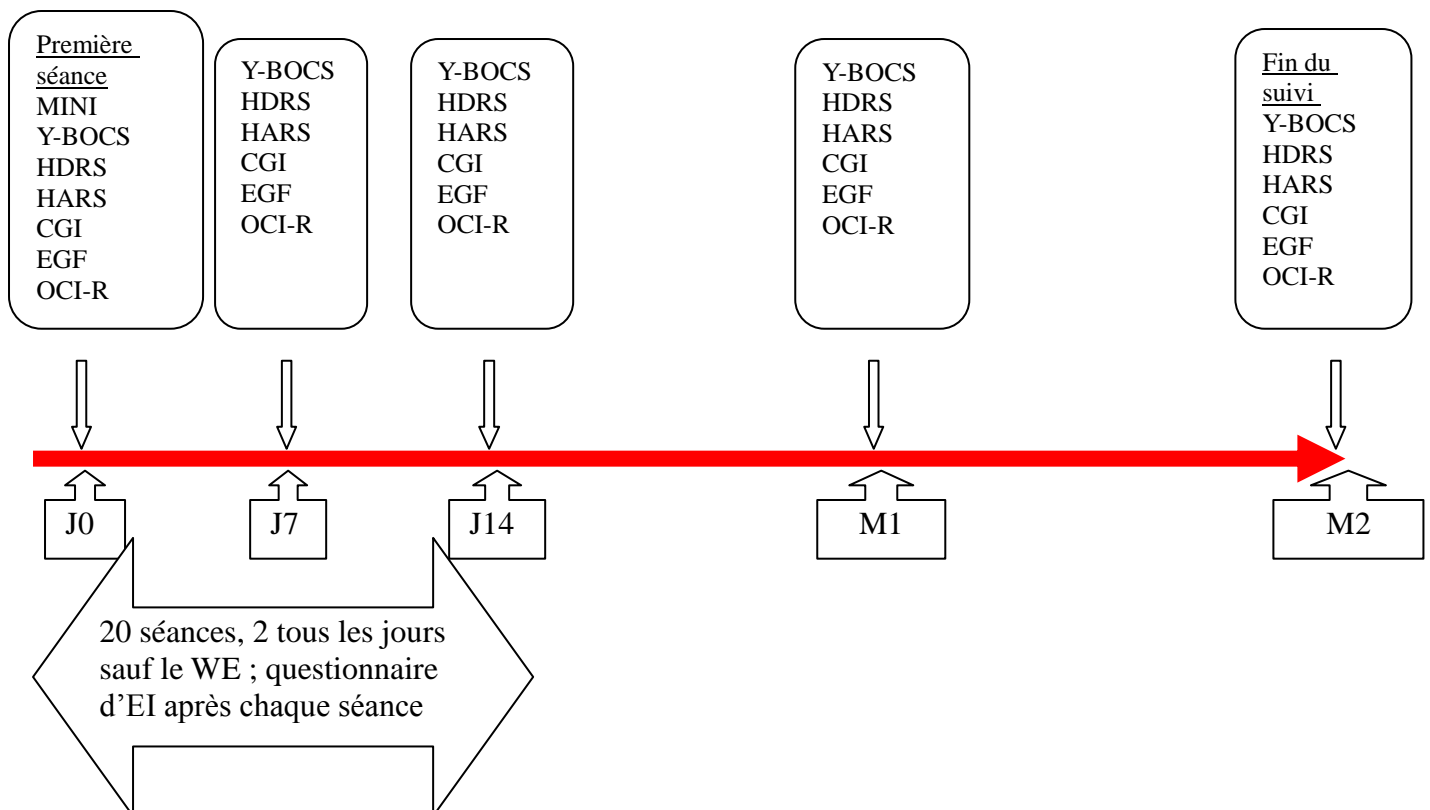
afin d'améliorer la conductivité et le confort pour le patient, mais également pour limiter le risque de lésion cutanée ;

- intensité de stimulation : 2mA (soit 0.044mA/cm<sup>2</sup>) ;
- durée des rampes d'intensité en début et fin de séance : 10sec ;
- durée de chaque séance : 20minutes.

Avant et après chaque séance, on s'est assuré de l'absence de lésion au niveau du scalp des patients, et particulièrement au niveau des zones où ont été placées les électrodes de stimulation.

En s'appuyant sur le tableau de recueil des effets indésirables proposé par Brunoni en 2010 ([tableau 1](#)), nous avons évalué de manière systématique les effets indésirables potentiels après chaque séance.

### C. Schéma de l'étude



## V. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

### A. Critères d'inclusion

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

- Patients souffrant d'un TOC évoluant depuis au moins 2 ans diagnostiqué selon les critères du DSM IV ; TOC avec « bon insight » score inférieur au seuil d'idées délirantes à l'échelle d'insight BABS (Brown Assessment of Beliefs Scale) ;
- Absence d'un épisode dépressif actuel ou de risque suicidaire ;
- Absence de pathologie épileptique ;
- TOC d'évolution chronique (YBOCS totale > 20, ou sous-échelle > 15) ;
- TOC pharmacorésistant malgré un traitement par :
  - a -au moins 2 antidépresseurs de type IRS à dose efficace et pendant une durée suffisante
  - b -une thérapie Comportementale et Cognitive pendant au moins 1 an ;
- Stabilité thérapeutique (antidépresseurs) depuis plus de 12 semaines sans amélioration significative. Ce traitement, à dose fixe, sera maintenu pendant l'étude ;
- Patients d'âge compris entre 18 et 70 ans ayant donné leur signature et leur consentement éclairé après avoir reçu une information écrite sur la procédure envisagée ;
- Patients bénéficiant de la sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne en accord avec la loi française sur la recherche biomédicale.

### B. Critères d'exclusion

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

- Femme en état de procréer sans moyen de contraception efficace (hormonal/mécanique : per os, injectable, transcutané, implantable, dispositif intra-utérin, ou bien chirurgical : ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie totale) ou allaitant ;
- Patients hospitalisés sous contrainte (HO, HDT) ;
- Patients sous tutelle ou curatelle ;
- Patients présentant un autre diagnostic de l'axe 1 au DSMIV (Troubles schizophrénique, bipolaire, abus de substance ou dépendance à une substance). Le trouble anxieux généralisé, la phobie sociale,

la dépendance à la nicotine et les antécédents d'épisode dépressif majeur, ne sont pas des critères d'exclusion. La comorbidité de l'axe I sera explorée à l'aide du MINI 5.0.0. ;

- Les patients souffrant d'un épisode dépressif actuel ;
- Patients présentant un risque suicidaire ;
- Patients présentant des lésions cutanées au niveau du scalp ;
- Antécédent de traumatisme crânien ;
- Patients avec objet métallique intra-cérébral ;
- Patients avec un pacemaker ;
- Présence de pathologie épileptique ;
- Patients en situation d'urgence ou incapables de donner personnellement leur consentement.

## **VI. INSTRUMENTS D'ÉVALUATIONS**

### ***A. Évaluation de l'efficacité***

#### **1. Évaluation de la symptomatologie obsessionnelle**

• **Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)** est une échelle d'évaluation de la symptomatologie obsessionnelle. Le clinicien donne d'abord la définition des obsessions et des compulsions au patient. Puis il fait une enquête à l'aide d'une liste d'obsessions et de rituels passés ou actuels. L'évaluateur définit ensuite les 3 principales obsessions, les 3 principaux rituels et les 3 principales situations actuellement évitées par le patient. L'échelle comprend 10 items qui mesurent 5 dimensions pour les obsessions et les compulsions. Ces dimensions sont la durée, la gêne apportée dans la vie quotidienne, l'angoisse, la résistance et le degré de contrôle exercé par le sujet sur ses obsessions ou compulsions. Chaque item est coté de 0 (pas de symptôme) à 4 (symptômes sévères). Le score total va de 0 à 40, qui se subdivise en score d'obsessions (items 1 à 5) et score de compulsions (items 6 à 10). Les explorations des qualités psychométriques de la Y-BOCS, en anglais et en français (Cottraux et al. 2001), montrent une bonne concordance inter-juge, une consistance interne satisfaisante, et une bonne sensibilité au changement. Sa cotation nécessite cependant une connaissance précise de la sémiologie des TOC. Le score obtenu par cette échelle permet de distinguer différents stades de sévérité de TOC : TOC infraclinique = 0 à 7, TOC léger =

8 à 15, TOC modéré = 16 à 23, TOC sévère = 24 à 31, TOC invalidant = 32 à 40. Un score de 16 ou plus a été retenu pour sélectionner des sujets obsessionnels compulsifs dans le cadre des études contrôlées (Bouvard et Cottraux 1998). Dans notre étude, cette échelle permettra d'évaluer l'impact du traitement à différents moments du protocole.

- **Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R)** : est une échelle d'autoévaluation des symptômes TOC. Elle permet l'identification de six dimensions : lavage, vérification, l'ordre, accumulation, neutralisation, obsessions. Cette échelle est constituée de 18 items, chaque dimension est évaluée à partir de 3 items. Chaque item est scoré de 0 à 4 et donc chaque dimension est évaluée de 0 à 12. Cette échelle est validée en français par Zermatten et al. en 2006.

## 2. Psychopathologie générale

- **MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)** est un questionnaire de diagnostic structuré reprenant les critères établis par le DSM-IV-TR 2003. Il a été conçu par Sheehan et al. en 1998 pour la version anglaise et il a été traduit en français par Lecrubier et al. en 1998. Il permet au clinicien d'explorer de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le MINI est divisé en modules identifiés par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostic. Les principaux diagnostics psychiatriques sont évalués : le module A pour dépression, B pour dysthymie, C pour risque suicidaire, D pour épisode (hypo)maniaque, E pour trouble panique, F pour agoraphobie, G pour phobie sociale, H pour trouble obsessionnel compulsif, I pour état de stress post-traumatique, J pour alcoolisme, K pour utilisation des drogues, L pour troubles psychotiques, M pour anorexie mentale, N pour boulimie, O pour anxiété généralisée, P pour trouble de la personnalité. Nous utilisons donc le MINI dans sa version française n° 5.0.0 (Lecrubier et al. en 1998). Sa passation est brève, environ 15 minutes.

- **Impression clinique globale (CGI)** est une échelle d'hétéro-évaluation largement utilisée dans les études cliniques. Elle permet de donner un score global de gravité initiale à l'inclusion puis sur l'amélioration globale obtenue du patient tout au long du protocole. Sa passation est simple et rapide.

- **HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale)** (Hamilton, 1959). C'est une échelle d'hétéro-évaluation comprend 14 items qui couvrent la totalité des secteurs de l'anxiété psychique, somatique musculaire et viscérale, les troubles cognitifs et du sommeil. La note 1 correspond à des manifestations d'intensité légère, 2 à des manifestations d'intensité moyenne, 3 à des manifestations

d'intensité forte et 4 à des manifestations d'intensité extrême, véritablement invalidantes. La note globale est la somme des notes obtenues à chacun des items.

• **HDRS-17 (Echelle de dépression de Hamilton).** Cette échelle d'hétéro-évaluation représente un procédé simple d'enregistrement de la symptomatologie dépressive et de ses modifications dans le temps sous traitement. Elle est sensible au changement. Sa note totale est corrélée à l'intensité générale de la dépression.

De nombreux auteurs utilisent la note totale de l'échelle de dépression de Hamilton comme critère d'inclusion dans les essais thérapeutiques d'anti-dépresseurs. Cette utilisation sous-entend que cette note totale est un fidèle reflet global de la symptomatologie dépressive.

Les notes seuils-repères pour la dépression, proposées par Bech en 1989, sont les suivantes :

- note globale jusqu'à 7 : absence de dépression
- note globale de 8 à 15 : dépression mineure
- note globale de 16 ou plus : dépression majeure.

### **3. Fonctionnement global et adaptation sociale**

• **Echelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF)** permet d'apprécier, au moment même de la passation, le niveau de fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique qui va de 1, valeur représentant l'individu le plus malade, à 90, valeur représentant un individu quasiment indemne de symptômes (ou présentant des symptômes très minimes) et fonctionnant d'une façon satisfaisante dans son milieu social ou sa famille. L'échelle est divisée en 9 intervalles égaux allant de 1 à 10, 11 à 20, 21 à 30, etc.

## ***B. Evaluation de la sécurité***

### **1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité**

La tolérance clinique au cours de l'essai a été objectivée par l'analyse des événements indésirables et/ou intercurrents survenant au cours de l'essai et qui ont été systématiquement reportés sur le cahier d'observation. Afin de nous aider dans ce recueil, nous nous sommes appuyés sur le

questionnaire d'évaluation des effets indésirables qu'a proposé Brunoni en 2010 ([tableau 1](#)), soumis à chaque patient inclus dans notre étude, après chaque séance.

## **2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité**

Les événements indésirables ont été évalués à chaque visite au cours de la conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

## **3. Arrêt de l'étude**

En cas d'effet secondaire grave répété lié au traitement expérimenté engageant le pronostic vital des patients.

# **VII. L'ANALYSE STATISTIQUE**

L'objectif principal de notre étude a été d'établir l'efficacité de la tDCS bifocale chez 10 patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs pharmacorésistants, puis de suivre le maintien pendant 2 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 (M2) 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.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS (Statistical Analysis System) version 9.3.

### **(1) Description de l'échantillon à l'inclusion**

Les caractéristiques démographiques et cliniques recueillies à l'inclusion ont été résumées pour l'ensemble des patients. Les variables continues ont été résumées par moyenne, écart type, médiane et étendue. Les variables qualitatives ont été résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

Une analyse descriptive a été réalisée selon le même principe pour les données recueillies à chaque

évaluation du patient, de J0 à M2.

L'effectif de l'étude étant petit (inférieur à 30), nous avons utilisé des tests statistiques non paramétriques.

### **(2) Analyse du critère de jugement principal**

L'évolution des scores du Y-BOCS entre J0 et J14 a été évaluée pour chaque patient par la variation relative:

$$\frac{\text{Mesure à J14} - \text{Mesure à J0}}{\text{Mesure à J0}} \times 100$$

Puisqu'il s'agit de mesures de type « avant-après », effectuées chez un même sujet, il est intéressant, pour tester l'hypothèse d'une diminution de la Y-BOCS, de faire un test apparié. Les variations sur 2 semaines (J0-J14) du score de l'échelle Y-BOCS ont ainsi été comparées par le test de comparaison de moyennes de Wilcoxon pour séries appariées.

### **(3) Analyse des critères de jugement secondaires**

Un schéma d'analyse identique sera appliqué aux critères secondaires : scores des sous dimensions obsessions et compulsions du Y-BOCS, scores des échelles de gravité et d'auto-évaluation des symptômes TOC (CGI, OCI-R), scores des échelles de qualité de vie et d'adaptation socio-professionnelle (EGF).

La comparaison du score de la Y-BOCS entre les différentes passations (J0, J14, M1, M2) a été faite à l'aide du Test de Friedman.

## **VIII. RESULTATS**

### **A. Analyse des effets indésirables**

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.

## ***B. Analyse descriptive***

12 patients (5 hommes et 1 femme), tous droitiers, ont été inclus dans cette étude.

Les patients inclus ont suivi le protocole en entier, hormis :

- 1 patient qui n'a eu que 19 stimulations sur les 20 prévues dans le protocole. Ce patient a oublié de se rendre à une de ses séances, et cette dernière n'a pu être rattrapée par la suite.
- 1 patient qui n'a volontairement pas passé les évaluations à J7, M1 et M2.
- 1 patiente, qui du fait de la sévérité de son TOC, a dû quitter le protocole après l'évaluation à M1, par nécessité de modifier son traitement psychotrope rapidement.
- 1 patiente n'avait pas passé son évaluation à M2 au moment de la rédaction de cette thèse.

***Tableau 5: Données démographiques des patients TOC à l'inclusion***

<b>Patients TOC inclus : n=12</b>	
<b>Sexe (H/F), n(%)</b>	5 (41,67%) / 7 (58,33%)
<b>Age, mean <math>\pm</math> SD</b>	47,75 $\pm$ 10,81 (range 30-68)
<b>Age des 1ers symptômes, mean <math>\pm</math>SD</b>	22,58 $\pm$ 13,33 (range 9-57)
<b>Hospitalisation, n(%)</b>	6 (50%)

*Tableau 6 : Résultats moyens des différentes échelles passées par les patients à l'inclusion*

---

<b>HARS(J0), mean ± SD</b>	13 ± 5,03
<b>HDRS(J0), mean ± SD</b>	12,83 ± 5,65
<b>CGI(J0), mean ± SD</b>	6,62 ± 0,72
<b>EGF(J0), n(%)</b>	
41-50	5 (41,7%)
51-60	6 (50%)
61-70	1 (8,3%)
<b>Y-BOCS (J0), mean ± SD</b>	30,58 ± 3,5
<b>Y-BOCS Obsessions (J0), mean ± SD</b>	16,08 ± 2,06
<b>Y-BOCS Compulsions (J0), mean ± SD</b>	14,5 ± 2,43
<b>OCI-R(J0), mean ± SD</b>	
Vérifications	6,67 ± 3,79
Collectionnisme	4,41 ± 2,87
Neutralisation	4 ± 3,19
Obsessions	6,67 ± 3,84
Rangement/Ordre	6,58 ± 4,1
Lavage	7 ± 4,26

---

A l'inclusion des patients, nous avons trouvé des troubles comorbides chez 3 patients. Deux patients souffraient d'anxiété généralisée, 1 patient souffrait de phobie sociale, et un patient souffrait d'une dysthymie. Les patients présentaient un trouble obsessionnel sévère illustré par un score moyen de la Y-BOCS égal à  $30,58 \pm 3,5$ .

### C. Analyse de l'objectif principal de l'étude

*Tableau 7 : Evolution de la moyenne des différents scores entre J0 et J14*

	Visite J0	Visite J14	p-valeur
Y-BOCS	30,58 ± 3,5	29,67 ± 5,2	0,37
Y-BOCS Obsessions	16,08 ± 2,06	15,59 ± 2,22	0,41
Y-BOCS Compulsions	14,5 ± 2,43	14,08 ± 2,6	0,54
OCI-R			
Vérifications	6,67 ± 3,79	6,8 ± 3,66	0,84
Collectionnisme	4,41 ± 2,87	3,83 ± 2,58	0,42
Neutralisation	4 ± 3,19	3,91 ± 2,9	0,61
Obsessions	6,67 ± 3,84	7,16 ± 3,53	0,67
Rangement/Ordre	6,58 ± 4,1	6 ± 4,06	0,25
Lavage	7 ± 4,26	6,92 ± 4,27	0,98
HARS	13 ± 5,03	12 ± 4,04	0,55
HDRS	12,83 ± 5,65	11,75 ± 4,41	0,29
CGI	6,62 ± 0,72	6,25 ± 0,57	

(Test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées)

*Tableau 8 : Evolution de la moyenne de la Y-BOCS, de la HARS et de la HDRS aux différentes évaluations*

Variables	Baseline (J0)	à 7 semaines (J7)	à 14 semaines (J14)	1 mois après (M1)	2 mois après (M2)	p (Friedman)
Y-BOCS	30,58 ± 3,5	29,36 ± 4,13	29,67 ± 5,2	29 ± 4,02	28,33 ± 4,55	0,12
HARS	13 ± 5,03	10,65 ± 3,58	12 ± 4,04	12,45 ± 3,67	11,33 ± 4,87	0,24
HDRS	12,83 ± 5,65	9,72 ± 2,76	11,75 ± 4,41	11 ± 3,49	9,56 ± 4,19	0,13

En ce qui concerne le critère de jugement principal, le score de la Y-BOCS n'a pas diminué de manière significative de J0 à J14 (tableau 7), avec un score moyen diminuant de 30,58 ± 3,5 à J0, à 29,67 ± 5,2 à J14. Cela correspond à une diminution moyenne du score de la Y-BOCS de 3,23% entre J0 et J14. Dans cette analyse, nous avons utilisé un test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées. Cette diminution modeste du score moyen de la Y-BOCS se poursuit cependant après la fin du traitement à J14, avec des scores moyens de 29 ± 4,02 à M1 et 28,33 ± 4,55 à M2 (tableau 8).

Nous n'avons pas observé de diminution significative (tableau 6) :

- des scores moyens de la CGI (6,62 ± 0,72 à J0 et 6,25 ± 0,57 à J14) ;
- des scores moyens de la HARS (13 ± 5,03 à J0 et 12 ± 4,04 à J14) ;

-des scores moyens de la HDRS ( $12,83 \pm 5,65$  à J0 et  $11,75 \pm 4,41$  à J14) ;

Le score de l'EGF n'a pas été modifié chez les différents patients au cours de l'étude.

#### **D. Analyse patient par patient**

Nous allons analyser nos données patient par patient par rapport à la sévérité de la pathologie, la comorbidité dépressive et anxieuse.

*Tableau 9: Variation relative du score de la Y-BOCS patient par patient*

Sujet	Variation relative entre J0 et J7 (%)	Variation relative entre J0 et J14 (%)	Variation relative entre J0 et M1 (%)	Variation relative entre J0 et M2 (%)
1	Non calculable	0	Non calculable	Non calculable
2	0	-2,86	-2,86	-2,86
3	0	0	0	0
4	-7,14	-7,14	-7,14	-7,14
5	-6,45	-9,68	-22,58	-22,58
6	-6,45	-6,45	6,45	6,45
7	0	0	0	0
8	-12,00	-28,00	0	-4,00
9	-10,71	-14,29	-14,29	-14,29
10	0	21,43	0	-7,14
11	14,29	14,29	14,29	Non calculable
12	0	-6,06	-12,12	
<b>Moyenne</b>	-2,59	-3,23	-3,48	-5,73

Patients répondeurs : diminution  $\geq 35\%$  du score total de la Y-BOCS

*Tableau 10: Variation relative du score de la HARS patient par patient*

Sujet	Variation relative entre J0 et J7 (%)	Variation relative entre J0 et J14 (%)	Variation relative entre J0 et M1 (%)	Variation relative entre J0 et M2 (%)
1	Non calculable	-11	Non calculable	Non calculable
2	-29	-38,10	-33,33	-42,86
3	0	6	-6	0
4	-53,33	-46,67	-13,33	-53,33
5	-9,09	-27,27	27,27	-36,36
6	-42,11	-42,11	0,00	10,53
7	0	-14	7	-29
8	-27,27	27,27	-9	-18,18
9	-25,00	0	12,50	-12,50
10	25	137,50	37,50	50,00
11	16,67	50,00	66,67	Non calculable
12	50	0	-25,00	.
<b>Moyenne</b>	-8,52	3,43	5,86	-14,59

*Tableau 11: Variation relative du score de la HDRS patient par patient*

Sujet	Variation relative entre J0 et J7 (%)	Variation relative entre J0 et J14 (%)	Variation relative entre J0 et M1 (%)	Variation relative entre J0 et M2 (%)
1	Non calculable	-4	Non calculable	Non calculable
2	-45	-45,00	-35,00	-50,00
3	-32	-26	-16	-32
4	-40,00	-33,33	-20,00	-53,33
5	0	-18,18	-36,36	-45,46
6	-46,15	-15,39	15,39	30,77
7	15	-31	8	-62
8	-46,15	0	-31	-23,08
9	-25,00	0	0	-37,50
10	50	200,00	66,67	116,67
11	33,33	50,00	100,00	Non calculable
12	57	0	-28,57	.
<b>Moyenne</b>	-7,09	6,39	2,11	-17,23

En effectuant une analyse patient par patient (tableau 9), on n'observe pas de répondeur (patient répondeur si diminution de la Y-BOCS de 35%). Une patiente avait une diminution de la Y-BOCS de 28% entre J0 et J14, qui ne s'est pas maintenue à M1 et M2.

Seuls deux patients ont présenté une aggravation de leur Y-BOCS durant le traitement. Cette augmentation était corrélée, chez ces patients, d'une augmentation concomitante de leur score de la HARS et de la HDRS.

### ***E. Analyse dimensionnelle***

Nous avons cherché à voir s'il existait une corrélation entre la réponse thérapeutique et certaines dimensions du TOC (selon la considération dimensionnelle du TOC). Nous n'avons pas observé de diminution significative de moyenne des sous-scores de l'OCI-R avant traitement comparé à après traitement (tableau 7).

## IX. 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. Nous n'avons pas trouvé d'amélioration symptomatique significative des symptômes obsessionnels en utilisant ce traitement. Il nous sera difficile de comparer nos données à celles de la littérature car à notre connaissance notre étude est la seule, hormis une étude d'un cas, qui s'est intéressée aux effets potentiels de la tDCS chez les patients souffrant de TOC. C'est la seule étude ciblant spécifiquement les patients souffrant de TOC sévère pharmacorésistant.

Dans notre étude, la majorité des patients inclus, en accord avec nos critères d'inclusion, présentent un trouble obsessionnel compulsif sévère (Y-BOCS =  $30,58 \pm 3,5$ ). Cela diffère de la seule étude d'un cas publiée par [Volpato et al. \(2012\)](#). Dans cette étude, le patient avait un score de la Y-BOCS à 22 à l'admission. Ce patient n'a pas présenté d'amélioration significative malgré l'utilisation de la tDCS et de la rTMS de manière successive. L'intensité du courant utilisée dans cette étude était identique à la notre, mais le placement des électrodes et le nombre de séances différaient. Nous avons choisi de faire une stimulation bicéphalique en plaçant la cathode en regard du cortex orbito-frontal gauche et l'anode en regard du cortex préfrontal dorso-latéral droit. Le choix de ce placement était basé sur l'hypothèse physiopathologique du TOC impliquant un dysfonctionnement de circuits striato-pallido-thalamo-corticaux limbiques. Dans l'étude de [Volpato et al.](#), ils ont choisi de faire une stimulation monocéphalique avec la cathode placée en regard du cortex préfrontal dorso-latéral gauche et l'anode au niveau de la nuque. Ce choix n'était pas basé sur la physiopathologie du TOC, mais sur l'existence d'une asymétrie d'excitabilité interhémisphérique, avec globalement une hyper-excitabilité à gauche et une hypo-excitabilité à droite à l'IRM fonctionnelle de ce patient. Effectivement il n'y a pas eu d'amélioration de la symptomatologie clinique après le traitement par tDCS, mais une diminution de l'asymétrie d'excitabilité interhémisphérique à l'IRMf.

Dans notre étude, 2 patients ont présentés des aggravations notables de leur score de la Y-BOCS au cours du traitement. En parallèle, leur score de la HARS et de la HDRS ont augmenté de manière encore plus importante. Ces « aggravations » s'expliquent par des événements intercurrents subis par les patients au moment du déroulement de l'étude. Ainsi pour ces deux patients, c'est une recrudescence anxio-dépressive qui explique la majoration de leur symptomatologie TOC. En excluant ces deux patients dans notre analyse, on peut observer une amélioration de l'état thymique et anxieux après le traitement par la tDCS. Dans ces conditions le score moyen de la HDRS qui à J0 est de  $14,2 \pm 5,15$ , diminue à  $11,4 \pm 4,2$  à J14 (avec  $p=0,016$ ) et à  $9,12 \pm 4,25$  à M2, ce qui

correspond à une diminution significative. Le score moyen de la HARS à J0 est alors de  $14,2 \pm 4,58$ , diminue à  $11,6 \pm 3,65$  à J14 (avec  $p=0,086$ ) et à  $11,25 \pm 5,2$  à M2. Cette observation est en accord avec l'étude de Volpato et al., dans laquelle le patient a également été partiellement amélioré sur le plan thymique et anxieux après avoir reçu le traitement par tDCS. Ces effets bénéfiques de la tDCS sur l'aspect thymique et anxieux pourraient être en rapport avec la stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral. Effectivement, la tDCS est utilisée dans le traitement de la dépression. Dans les études utilisant la tDCS dans la dépression, les cibles utilisées sont les cortex préfrontaux dorso-latéraux (voir tableau 4). Dans ces études, l'anode est placée uniquement en regard du cortex préfrontal dorso-latéral gauche et la cathode, sur plusieurs cibles : en supra orbitaire droit, en regard du cortex préfrontal dorso-latéral droit ou sur le bras droit (en position extra-céphalique). Il semblerait que la tDCS puisse être un traitement efficace pour la dépression, qu'elle soit isolée ou comorbide avec un TOC. Dans toutes les études évaluant l'efficacité de la tDCS dans la dépression, le cortex préfrontal dorso-latéral a été activé à gauche (Fregni et al. 2006a ; Fregni et al. 2006b ; Boggio et al. 2008a ; Loo et al. 2010 ; Palm et al. 2011 ; Loo et al. 2012) et inhibé à droite (Ferruci et al. 2009b ; Ferruci et al. 2009a ; Brunoni et al. 2011b ; Dell'osso et al. 2011). Cela diffère de notre étude où nous avons activé le cortex préfrontal dorso-latéral droit. Cela démontre l'implication du cortex préfrontal dorso-latéral droit dans la dépression. Une inhibition de ce cortex dans la dépression sans comorbidité semblerait donner de bons résultats et une activation de ce même cortex chez les patients dépressifs avec comorbidité pourrait être efficace (Sarkhel et al. 2010).

Le cortex préfrontal dorso-latéral semble aussi efficace dans le traitement du craving chez les patients souffrant d'un éthylisme ou d'un tabagisme (Boggio et al. 2008 ; Fregni et al. 2008 ; Boggio et al. 2009). On pourrait comparer les addictions au trouble obsessionnel compulsif en considérant le craving comme des obsessions et la consommation comme des compulsions. Fregni et al. (2008) ont rapporté l'efficacité de la tDCS sur la diminution du craving chez des patients tabagiques en inhibant le cortex préfrontal dorso-latéral gauche et en activant le cortex préfrontal dorso-latéral droit. Nous n'avons pas recherché la diminution des comportements addictifs comorbides au trouble obsessionnel compulsif. Notre protocole de traitement par tDCS pourrait également permettre une amélioration des comportements addictifs comorbides au TOC. Dans ce sens nous allons réinterroger nos patients à la recherche d'une modification des comportements addictifs après la tDCS.

Dans notre étude, la tolérance de la tDCS a été bonne, et aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté. Il n'a notamment été observé aucune lésion cutanée chez les patients traités, comme avait pu le décrire Palm et al. (2008 et 2012) qui évaluaient les effets de la tDCS chez des patients dépressifs et Frank et al. (2010) qui évaluaient les effets de la tDCS chez des patients souffrant d'accouphènes. Ces auteurs ont attribués l'apparition de ces lésions cutanées en rapport avec

l'utilisation d'eau du robinet pour humidifier les éponges. Afin d'éviter cet effet secondaire, nous avons imbibé les éponges entourant les électrodes de sérum physiologique, et changé d'éponges très régulièrement (toutes les 40 séances).

Cependant les patients ont décrit des picotements et des sensations de brûlures principalement durant les premières séances, ce qui peut être rapporté dans beaucoup d'études évaluant les effets de la tDCS ([Brunoni et al. 2010](#))

Les limites de cette étude sont un nombre faible de patients inclus (n=12), ce qui rend l'interprétation de nos résultats délicate, et peut expliquer l'absence d'effet clinique constaté. Nous avons réalisé une étude en ouvert, avec un seul groupe bénéficiant d'un traitement par tDCS actif. Il aurait été intéressant d'avoir un groupe tDCS placebo. Cependant l'évaluation de l'effet thérapeutique a été réalisée par une personne différente de celle qui effectuait les séances de tDCS. Cette étude pilote, réalisée pour la première fois par rapport à la littérature internationale prouve l'intérêt de cette technique thérapeutique chez les patients souffrant d'un TOC. Nos patients traités n'ont pas eu d'imagerie fonctionnelle avant et à la fin des séances. Cela aurait pu mettre en évidence des modifications d'activité des cortex ciblés.

Malgré l'absence de résultats positifs de notre étude, il nous apparaît capital de réaliser de nouvelles recherches portant sur la tDCS chez les patients souffrant de TOC.

En effet, les résultats d'études utilisant la tDCS pour traiter des patients souffrant d'autres pathologies psychiatriques (telles que la dépression et la schizophrénie) sont très encourageants.

A l'heure actuelle, les paramètres de stimulation optimaux à utiliser en tDCS, particulièrement pour traiter les patients souffrant de TOC (une seule étude de cas n'a été publiée jusqu'à présent), sont mal connus.

Dans notre étude il est possible que :

- L'intensité de stimulation ait été insuffisante. Comme on l'a vu, pour traiter des patients par tDCS, on utilise un courant électrique. Ainsi la résistance des structures, entre les électrodes et le cortex dont on souhaite moduler l'activité, est capitale. Il est possible par exemple, que la modulation du Cortex Orbito-Frontal (COF) n'ait pas été suffisante, d'autant que, du fait de sa localisation anatomique, ce cortex est particulièrement difficile à stimuler.

- En l'état actuel des connaissances, en s'appuyant sur les études de sécurité d'utilisation de la tDCS chez l'homme, il n'est pas possible d'utiliser des intensités de stimulation supérieures à 2mA. Or l'étude de [Liebetanz et al. \(2009\)](#) montre qu'il serait certainement possible d'employer des intensités de stimulation plus élevées, sans risque chez l'homme. Il est ainsi nécessaire de développer des études pour s'assurer de la tolérance d'intensités de stimulation plus importantes.

- La durée de traitement soit insuffisante. Peut être aurait-il fallu stimuler les patients plus de

2 semaines. La diminution du score moyen de la YBOCS dans notre étude, bien que modeste, s'accroît jusqu'à la dernière évaluation à 2 mois (tableau 8).

-Une des deux cibles de stimulation soit incorrecte. Comme déjà dit, le COF apparaît dans la plupart des études hyper-activé chez les patients souffrant de TOC. L'implication du CPFDL (droit ou gauche) dans la physiopathologie des patients souffrant de TOC est moins évidente, même si certains auteurs décrivent une hypo-activation de ce cortex chez ces patients. D'ailleurs les études réalisées jusqu'à présent, où la rTMS a été utilisée en ciblant le CPFDL (D ou G) chez des patients souffrant de TOC uniquement, ne permettent pas de conclure à une efficacité suffisante de cette technique en stimulant ce cortex. Ainsi aurions-nous pu peut-être choisir une autre cible à stimuler avec l'anode, comme l'aire motrice supplémentaire ?

## X. CONCLUSION

Il n'est pas possible dans notre étude de conclure à une efficacité de la tDCS, avec les paramètres que nous avons utilisés, pour traiter les patients souffrant de TOC sévères pharmacorésistants. Les résultats encourageants de cette thérapeutique pour traiter d'autres pathologies psychiatriques, telles que la dépression et les hallucinations auditives des patients schizophrènes notamment, nous font penser que la tDCS pourrait rentrer dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs pathologies dans le futur et que des études évaluant les effets de la tDCS, et permettant de définir les paramètres optimaux à utiliser doivent être menées.

Compte tenu de ce qui a pu être observé, dans notre étude sur la thymie des patients, il serait intéressant d'évaluer les effets d'une stimulation anodique du cortex préfrontal dorso-latéral droit (cortex classiquement à inhiber, dans la littérature, pour améliorer la symptomatologie dépressive), chez des patients dépressifs, ou souffrant d'une dépression comorbide.

En ce qui concerne les patients souffrant de TOC sévères, peut-être qu'une autre étude serait à mener pour évaluer les effets de la tDCS en modifiant certains paramètres de stimulation. Ne pourrions-nous pas faire une stimulation bi-céphalique, avec la cathode toujours en regard du cortex orbito-frontal et l'anode en regard de l'aire motrice supplémentaire ?

## XI. BIBLIOGRAPHIE

Abramowitz JS, Franklin ME, Schwartz SA, Furr JM. Symptom presentation and outcome of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2003 Dec;71(6):1049-57.

Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol*.1997 Feb;65(1):44-52

Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*.1998 Jun;18(3):185-92

Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;22(3):309-17.

Albert, D. J. The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*.1966a. 4, 49–64.

Albert, D. J. The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*.1966b. 4, 65–77.

Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annu Rev Neurosci*, 1986.9: p. 357-81.

Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, Vallejo J. Long-term follow up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jul.62(7):535-40

Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al.Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*.2001. 158:1143 – 1145.

Alonzo A., Brassil J., Taylor J., Martin D., Colleen K. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS)leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation* 2012 . 5: 208-13

Alptekin K, Degirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E, et al. Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Res.*2001. 107:51 – 56.

Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004.45(2):702-7

Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 2003.150(3):375-378

Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G., & Paulus, W. (2008). Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clinical Journal of Pain.*2008.24(1): 56–63.

Aouizerate B., Guehl D., Cuny E., Rougier A., Bioulac B., Tignol J., Burbaud P. Pathology of obsessive-compulsive disorder. A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology.*2004. 72:195-221

Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *Journal of Physiology.*2005.568(Pt 2), 653–663.

Arul-Anandam AP, Loo C, Mitchell P. Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *J ECT* 2010.26:68–9.

Ashburner, J., Friston, K.J. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.*2000. Jun;11(6 Pt 1):805-21.

Ashburner, J., Friston, K.J. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage.*2001. Dec.14(6):1238-43.

Atmaca, M., Yildirim, B.H., Ozdemir, B.H., Aydin, B.A., Tezcan, A.E., Ozler, A.S. Volumetric

MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.2006. Aug 30;30(6):1051-7.

Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E., Poyraz, A.K. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.2007. Jan 30;31(1):46-52.

Aylward, E.H., Harris, G.J., Hoehn-Saric, R., Barta, P.E., Machlin, S.R., Pearlson, G.D. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*.1996. Jul;53(7):577-84.

Baccaro A, Brunoni AR, Bensenor IM, Fregni F. Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatr* 2010;22: 316–8.

Bajwa S, Bermpohl F, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Boggio PS, Fregni F. Impaired interhemispheric interactions in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis* 2008;196(9):671-677.

Basoglu M, Lax T, Kasvikis Y Predictors of improvement in obsessive-compulsive disorder. *J Anx Dis* 1988. 2:299-317.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*.1988. 145:1560 – 1563.

Baxter, L.R.. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York.1999. pp. 534–47.

Beeli, G., Koeneke, S., Gasser, K., & Jancke, L.. Brain stimulation modulates driving behavior. *Behavioral and Brain Functions*.2008. 4, 34

Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, Goldner E, Swinson R, van Ameringen MA, Austin C, Hadrava V. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a

double-blind, 6-month treatment study. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Apr.22(2):148-54.

Berrios GE, Chiu H. Obsessive-compulsive disorders in Cambridgeshire. A follow-up study of up to 20 years. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 May.(4):17-20

Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature.*1962. 196, 584–585.

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

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2006 Jul;11(7):622-32. Epub 2006 Apr 4. Review. Erratum in: *Mol Psychiatry.* 2006 Aug.11(8):795

Boggio P., Nunes A., Rigonatti S., Nitsche M., Pascuale-Leone A., Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2007. 25(2): 123-9.

Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett.* 2009 Sep 29.463(1):82-6

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, doubleblind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008.11(2):249-254.

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008.11:249–54.

Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, Basaglia A, Fregni F.

Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2008 Jan 1;92(1-3):55-60

Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.*2006. 249(1), 31–38.

Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., Macedo, E. C., & Fregni, F. Temporal cortex DC stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry,*2008.80(4), 444–447.

Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain* 2009.10(2):77-84

Brunelin J., Mondino M., Gassab L., Haesebaert M., Gaha L., Suaud-Chagny M., Saoud M., Mechri A., Poulet E. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012.169:719-724

Brunelin J., Mondino M., Gassab L., Haesebaert M., Gaha L., Suaud-Chagny M., Saoud M., Mechri M., Poulet E. Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS ) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012.169:7

Brunoni A., Nitsche M., Bolognini N., Bikson M., Wagner T., Merabet L., Edwards D., Valero-Cabre A., Rotenberg A., Pascual-Leone A., Ferrucci R., Priori A., Boggio P., Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS) : Challenges and future directions . *Brain Stimulation* 2011.

Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011b.35:96-101.

Brunoni AR, Valiengo L, Zanao T, de Oliveira JF, Bensenor IM, Fregni F. Manic psychosis after sertraline and transcranial direct-current stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011f.23:E4–5.

Bueno VF, Brunoni AR, Boggio PS, Bensenor IM, Fregni F. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression. *Neurocase* 2011.17:318–22.

Bystriksy A, Liberman RP, Hwang S, Wallace CJ, Vapnik T, Maindment K, Saxena S. Social functioning and quality of life comparisons between obsessive-compulsive and schizophrenic disorders. *Depress Anxiety*. 2001.14(4):214-8

Catapano F, Sperandeo R, Perris F, Lanzaro M, Maj M. Insight and resistance in patients with obsessivecompulsive disorder. *Psychopathology*. 2001Mar-Apr.34(2):62-8

Chadaide, Z., Arlt, S., Antal, A., Nitsche, M. A., Lang, N., & Paulus, W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*.2007. 27(7), 833–839.

Christensen H, Hadzi-Pavlovic D, Andrews G, Mattick R. Behavior therapy and tricyclic medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol*. 1987 Oct.55(5):701-11.

Cotraux J, Note I, Yao SN, Lafont S, Note B, Mollard E, Bouvard M, Sauteraud A, Bourgeois M, Dartigues JF. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom*. 2001 Nov-Dec.70(6):288-97

Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*.1962. 5, 436–452.

Cummings, J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*.1993. Aug.50(8):873-80.

Dell'osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso N, et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry* 2011.

Denys D, van der Wee N, van Megen HJ, Westenberg HG. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003

Dec.23(6):568-75.

Doubremelle C, Millet B, Olie JP. [Schizophrenic with obsessive-compulsive disorder or symptoms]. *Encephale*. 2000 Mar-Apr.26(2):81-8. Review.

DSM-IV-TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé. Masson, 2003 p. 525-532.

Eisen JL, Mancebo MA, Pinto A, Coles ME, Pagano ME, Stout R, Rasmussen SA. Impact of obsessive compulsive disorder on quality of life. *Compr Psychiatry*. 2006 Jul-Aug.47(4):270-5.

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 Jan.155(1):102-8.

Eisen JL, Phillips KA, Coles ME, Rasmussen SA. Insight in obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. *Compr Psychiatry*. 2004 Jan-Feb.45(1):10-5

Eisen JL, Rasmussen SA, Phillips KA, Price LH, Davidson J, Lydiard RB, Ninan P, Piggott T. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2001 Nov Dec.42(6):494-7

Etain B, Bonnet-Perrin E. [Value of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder in the adult: review of the literature]. *Encephale*. 2001 May-Jun.27(3):280-9. Review. French.

Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein DF. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Oct.55(10):918-24.

Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Zald, D. H., Liguori, P., Theoret, H., Boggio, P. S., et al. Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *Journal of Neuroscience*.2007.27(23), 6212–6218.

Ferrao, Y.A., et al., *Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder*. *J Affect Disord*, 2006.94(1-3): p. 199-209

Ferrucci R, Bortolomasi M, Brunoni AR, Vergares M, Tadini L, Giacopuzzi M, et al. Comparative benefits of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clin Neuropsychiatry* 2009a.6:246–51.

Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacopuzzi M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2009b.118:215–9.

Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*.2008.71(7), 493–498.

Ferrucci, R., Marceglia, S., Vergari, M., Cogiamanian, F., Mrakic-Sposta, S., Mameli, F., et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*.2008.20(9), 1687–1697.

Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int Neuropsychopharmacol*. 2005 Mar.8(1):107-29. Epub 2004 Sep 28.Review

Foa EB, Goldstein A. Continuous exposure and complete response prevention in the treatment of obsessivecompulsive neurosis. *Behav Ther* 1978.9:821-829.

Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessivecompulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan.152(1):90-6.

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May.30(3):327-37. Epub 2006 Jan 18. Review.

Frank E., Wilfurth S., Langrebe M., Eichhammer P., Hajak G., Langguth B. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*.2010. 3, 58-9

Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of

prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005.166(1):23-30.

Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006.8:203–4.

Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan.69(1):32-40

Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 2006.13: 996-1001.

Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006.47(2): 335-342.

Fregni F., Orsati F., Pedrosa W., Fecteau S., Tome FA., Nitsche MA., Mecca T., Macedo EC., Pascual-Leone A., Boggio PS.. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008 Jul.51(1):34-41

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*.2006.122(1–2), 197–209.

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*.2006.122(1–2), 197–209.

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and Anxiety*.2006.23(8), 482–484.

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. Cognitive effects

of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and Anxiety*.2006.23(8), 482–484.

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*.2005.166(1), 23–30.

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*.2006.54(12), 3988–3998.

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*.2006.54(12), 3988–3998.

Galvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *J ECT* 2011.27:256–8.

Gartside, I. B. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: Role of protein synthesis. *Nature*.1968.220(5165), 383–384.

Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV. Which SSRI? meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003 Nov.160(11):1919-28

Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Garvey, M.A., Perlmutter, S., Swedo, S.E. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*.2000 Feb.157(2):281-3.

Goldman RL., Borckardt J., Frohman H., O'Neil P., Madan A., Campbell L., Budak A., Georges M. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*. 2011 Jun.56(3) : 741-6

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989. 46:1006 – 1011.

Goodman WK, Ward H, Kablinger A, Murphy T. Fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 1997.58 Suppl 5:32-49. Review

Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*.1997.154:867 – 869.

Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998.(35):64-70. Review

Groenewegen, H.J., Uylings, H.B. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res*.2000.126:3-28.

Hecht D. Transcranial direct current stimulation in the treatment of anorexia. *Medical Hypotheses* 74 .2010.1044-1047

Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2006 Aug 26.333(7565):424-9. Review.

Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, Ravizza L, Benkelfat C, Saxena S, Greenberg BD, Sasson Y, Zohar J. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002.63 Suppl 6:20-9

Huppert JD, Franklin ME. Cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: an update. *Curr Psychiatry Rep*. 2005 Aug.7(4):268-73

Hurd, Y.L., Suzuki, M., Sedvall, G.C. D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat*.2001. Jul.22(1-2):127-37

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

Issler CK, Amaral JA, Tamada RS, Schwartzmann AM, Shavitt RG, Miguel EC, Lafer B. Clinical expression of obsessive-compulsive disorder in women with bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005 Jun.27(2):139- 42. Epub 2005 Jun 13

Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., &Wassermann, E. M. Safety and cognitive effect of frontalDCbrain polarization in healthy individuals. *Neurology*.2005.64(5), 872–875.

Jaafari N, Rachid F, Rotge JY, Polosan M, El-Hage W, Belin D, Vibert N, Pelissolo A. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A review. *World J Biol Psychiatry*.2011

Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012.1-10.

Kang, D.H., Kim, J.J., Choi, J.S., Kim, Y.I., Kim, C.W., Youn, T., Han, M.H., Chang, K.H., Kwon, J.S. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.2004.Summer;16(3):342-9.

Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*.2009.70:1645 – 1651

Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec.45(12):1094-9.

Kincses, T. Z., Antal, A., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*.2004.42(1), 113–117.

Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus

pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*.1998 Apr.136(3):205-16

Kozak MJ, Foa EB. Obsessions, overvalued ideas, and delusions in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*. 1994 Mar.32(3):343-53. Review.

Largus S. *De compositionibus medicamentorum*. 1529. Paris: Wechel

Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., Konig, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*.2009.120(6), 1161–1167.

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulationinduced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*.2002.125(Pt 10), 2238–2247.

Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* Jan 2012.200(1):52–9.

Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, et al. A double-blind, shamcontrolled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010.13:61–9.

Mahmoudi H, Haghighi AB, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disabil Rehabil* 2010 November 26 (Epub ahead of print).

Mallet L, Poloson M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13. 359(20):2121-34.

Mansur CG, Myczkowki ML, de Barros Cabral S, Sartorelli Mdo C, Bellini BB, Dias AM, Bernik MA, Marcolin MA. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment

of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Nov.14(10):1389- 97.

Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, Ciapparelli A, Presta S, Nasso ED, Pfanner C, Cassano GB. Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 Jul.16(4):215-9

Marková IS, Jaafari N, Berrios GE. Insight and obsessive-compulsive disorder: a conceptual analysis. *Psychopathology.* 2009.42(5):277-82.

Marková, I.S., *Insight en psychiatrie* 2008 Edition Doin, traduction Jaafari et al.

Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M., & Born, J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *Journal of Neuroscience.*2004.24(44), 9985–9992.

Marshall, L., Molle, M., Siebner, H. R., & Born, J. Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neuroscience.*2005.6, 23.

Martin DM, Alonzo A, Mitchell PB, Sachdev P, Galvez V, Loo CK. Fronto-extracerebral transcranial direct current stimulation as a treatment for major depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord* 2011.134:459–63.

Martinot, J.L., Allilaire, J.F., Mazoyer, B.M., Hantouche, E., Huret, J.D., Legaut-Demare, F., Deslauriers, A.G., Hardy, P., Pappata, S., Baron, J.C., et al.. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta. Psychiatr. Scand.*1990.82, 233–242.

Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2002 Sep-Oct.71(5):255-62

Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2002 Sep-Oct.71(5):255-62

Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep.156(9):1409-16

Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, Miyata A, Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry*. 2002 Mar Apr.43(2):150-7

Mattai A., Miller R., Weisinger B., Greenstein D., Bakalar J., Tossell J., David C., Wassermann E., Rapoport J., Gogtay N. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimulation* .2011.4, 275-80

Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., Ashburner, J. Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*.2005.1, 105– 113.

Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR, Ooi C, Fineberg N, Suckling J, Sahakian BJ, Robbins TW, Bullmore ET. White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry*. 2008 Oct.165(10):1308-15

Mesulam, M.M. Patterns in behavioral neuroanatomy : association areas, the limbic system, and hemispheric specialization, in *Principales of Behavioral Neurology*.1985.Edited by Mesulam MM. Philadelphia, PA, F.A Davis, pp 1-70

Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010.149(3):495-500.

Millet B, Jaafari N. [Treatment of obsessive-compulsive disorder]. *Rev Prat*. 2007 Jan 15.57(1):53 7.

Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable? *Biol Psychiatry*. 1999 Feb 1.45(3):290-4

Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the

treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 1997 Aug.17(4):267-71.

N. Lang, H.R. Siebner, N.S. Ward, L. Lee, M.A. Nitsche, W. Paulus, J.C. Rothwell, R.N. Lemon, R.S. Frackowiak, How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur. J. Neurosci.* 22 .2005. 495–504.

Neziroglu F, Pinto A, Yaryura-Tobias JA, McKay D. Overvalued ideation as a predictor of fluvoxamine response in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2004 Jan 30.125(1):53-60

Neziroglu, F., et al., The Overvalued Ideas Scale: development, reliability and validity in obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther*, 1999.**37**(9): p. 881-902.

Nitsche A., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Tergau F., Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology.*2003.114, 2220-2222

Nitsche, M. A., & Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology.*2000.527(Pt 3), 633–639.

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology.*2003.553(Pt 1), 293–301.

Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral Cortex.*2004.14(11), 1240–1245.

Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology.*2004.29(8), 1573–1578.

Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., et al. Dopaminergic

modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*.2006.23(6), 1651–1657.

Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*.2004.115(10), 2419–2423

Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*.2005.568(Pt 1), 291–303.

Nitsche, M. A.,&Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*.2001.57(10), 1899–1901.

Nitsche, M. A.,&Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*.2001.57(10), 1899–1901.

Orloff LM, Battle MA, Baer L, Ivanjack L, Pettit AR, Buttolph ML, Jenike MA. Long-term follow-up of 85 patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*.1994 Mar.151(3):441-2.

Otto, M.W. Neuropsychological approaches to obsessive-compulsive disorder, in *Obsessive Compulsive Disorder: Theory and Management*, 2nd Edition.1990. Edited by Jenike MA, Baer L, Minichiello WE. Chicago, IL, Year Bppk Medical, p 132-148

Ougrin D. Efficacy of exposure versus cognitive therapy in anxiety disorders: systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry*. 2011 Dec 20.11(1):200.

Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*.2002.5:181 – 191.

Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep.63(9):796-801.

Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May.30(3):400-12. Epub 2006 Feb 28. Review.

Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Baghai TC, et al. Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2009.10:632–5.

Palm U., Keeser D., Schiller C., Fintescu Z., Reisinger E., Nitsche M., Padberg F. . Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*.2008.1, 386-7

Palm U., Schiller C., Fintescu Z., Obermeier M., Keeser D., Reisinger E., Pogarell O., Nitsche M., Möller H., Paderg F. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression : A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*.2012.5, 242-51

Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*.1996 Feb.46(2):499-502.

Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., Moresco, R.M., Henin, M., Panzacchi, A., Matarrese, M., Carpinelli, A., Bellodi, L., Fazio, F. In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D(2) dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*.2008 Aug 1.42(1):306-14.

Pigott TA, Seay SM. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb.60(2):101-6. Review

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*.2007.72(4–6), 208–214.

Prasko J, Paskov á B, Z á lesk y R, Nov á k T, Kopecek M, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.*2006. 27:327 – 332.

Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology.*1965.28, 166–185.

Rachman S, Hodgson RJ. *Obsessions and compulsions.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1980.

Radua, J., Mataix-Cols, D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry.*2009. Nov.195(5):393-402.

Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1994 Oct.55 Suppl:5-10; discussion 11-4. Review.

Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997.58 Suppl 13:9-13. Review

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 Jun.19(4):202-8

Redfearn JW, Lippold OC, Costain R. A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1964.110:773-785

Remijnse, P.L., Nielen, M.M., van Balkom, A.J., Cath, D.C., van Oppen, P. Uylings HB, Veltman DJ. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.*2006. Nov.63(11):1225-36.

Riffkin, J., Yücel, M., Maruff, P., Wood, S.J., Soulsby, B., Olver, J., Kyrios, M., Velakoulis, D., Pantelis, C. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.*2005. Feb 28.138(2):99-113.

Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008.23:74–6.

Robinson, D., Wu, H., Munne, R.A., Ashtari, M., Alvir, J.M., Lerner, G., Koreen, A., Cole, K., Bogerts, B. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*.1995. May.52(5):393-8.

Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 1.65(1):75-83.

Rufer M, Fricke S, Moritz S, Kloss M, Hand I. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 May.113(5):440-6.

Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drugresistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*.2009. 11:226 – 230.

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

Rush S.,Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anest Analg Curr Res*.1968.47: 717-723

Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med*.2007.37:1645 – 1649.

Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary

investigation. *J Clin Psychiatry*.2001.62:981 – 984.

Salkovskis, P.M., *Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis*. *Behav Res Ther*, 1985. **23**(5): p. 571-83.

Sarkhel S, Sinha VK, Praharaj SK. Adjunctive highfrequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive – compulsive disorder but improved secondary depression. *J Anxiety Disord*.2010.24:535 – 539.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessivecompulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998.(35):26-37

Saxena, S., Rauch, S.L. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessivecompulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*.2000. Sep.23(3):563-86.

Scarone, S., Colombo, C., Livian, S., Abbruzzese, M., Ronchi, P., Locatelli, M., Scotti, G., Smeraldi, E. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*.1992. Aug.45(2):115- 21.

Shavitt RG, Belotto C, Curi M, Hounie AG, Rosário-Campos MC, Diniz JB, Ferrão YA, Pato MT, Miguel EC. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2006 Jul-Aug.47(4):276-81.

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

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 Aug.30(5):372-80.

Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, Zisis A, Beratis S, Papatanasopoulos P. Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2010.176(2-3):132-136.

Stein DJ, Montgomery SA, Kasper S, Tanghoj P. Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 Nov.16(6):357-61

Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.*1989.46:518 – 523.

Szeszko, P.R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K.O., Ivey, J., Rose, M., Banerjee, S.P., Bhandari, R., Moore, G.J., Rosenberg, D.R. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.*2004. Jun.161(6):1049-56.

Tadini L, El-Nazer R, Brunoni AR, Williams J, et al. Cognitive, mood and EEG effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *Journal of Electroconvulsive Therapy.*2011. Jun.27(2):134-40

Tolin DF, Maltby N, Diefenbach GJ, Hannan SE, Worhunsky P. Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. *J Clin Psychiatry.* 2004 Jul.65(7):922-31

Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, Jenkins R, Lewis G, Meltzer H, Singleton N. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov.163(11):1978-85.

Utz K., Dimova V., Oppenländer K., Kerkhoff G. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—A review of current data and future implications. *Neuropsychologia.*2010.48, 2789-2810

Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Cath, D.C., van Balkom, A.J., van Hartskamp, J., Barkhof, F., van Dyck, R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.*2005.Mar;62(3):301-9.

Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. 2009 Apr.132(Pt 4):853-68. Epub 2008 Oct 24.

Volpato C., Piccione F., Cavinato M., Duzzi D., Schiff S., Foscolo L., Venneri A. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase: The Neural Basis of Cognition*. 2012.

Wasserman, E., Epstein, C., & Ziemann, U. (Eds.). *Oxford handbook of transcranial stimulation*. USA: Oxford University Press. 2008.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, Newman SC, Oakley-Browne MA, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry*. 1994 Mar.55 Suppl:5-1

Whittal ML, Thordarson DS, McLean PD. Treatment of obsessive-compulsive disorder: cognitive behavior therapy vs. exposure and response prevention. *Behav Res Ther*. 2005 Dec.43(12):1559-76.

Zald, D.H., Kim, S.W. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996. Summer.8(3):249-61.

Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct.169(4):468-74.

## **XII. LISTE DES ANNEXES**

### ***A. Notice d'information du patient***

## **Stimulation transcrânienne directe à courant continu (ou transcranial direct current stimulation : tDCS) chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant.**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous souffrez de trouble obsessionnel compulsif qui se manifeste par la présence d'obsessions ou de compulsions, ou les deux combinées. Les obsessions sont des pensées ou des images récurrentes envahissantes créant de l'anxiété. Les compulsions sont des comportements répétitifs émis en réaction aux obsessions.

Votre maladie est due à un dysfonctionnement de certaines parties de votre cerveau reliées entre elles et formant une sorte de réseau au sein duquel se trouve le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex orbito-frontal. Nous pensons que la stimulation de ces parties du cerveau pourrait diminuer ce dysfonctionnement et améliorer votre qualité de vie.

C'est pourquoi Dr .....vous propose de participer à cette recherche.

### **LA STIMULATION TRANSCRÂNIENNE DIRECTE A COURANT CONTINU (tDCS)**

La stimulation transcrânienne directe à courant continue (nommée tDCS) permet de modifier l'excitabilité corticale au moyen d'un faible champ électrique délivré sur le scalp par l'intermédiaire d'électrodes de polarité différente (anode et cathode).

L'efficacité de cette technique thérapeutique non invasive a été rapportée dans certaines pathologies psychiatriques comme la dépression.

Nous allons vous suivre pendant 2 mois afin d'évaluer la durée de l'efficacité de ce traitement.

Les séances de stimulation transcrânienne directe à courant continu seront délivrées par un appareil de la marque Newronika, qui répond à la norme Communauté Européenne.

Le repérage anatomique des cibles à stimuler (cortex préfrontal dorso-latéral droit et cortex orbito-frontal gauche) sera effectué au moyen d'un bonnet que vous porterez durant les séances, sur lequel

sera marqué au feutre les zones de stimulation. Ce bonnet servira par ailleurs à maintenir les électrodes durant les séances. Il s'agit d'un bonnet de bain et n'entraîne aucune douleur.

### **DELAI DE REFLEXION**

Le dossier d'information qui vous est remis, va vous permettre de décider si vous souhaitez ou non, prendre part à cette étude. Nous vous remercions de prendre le temps de lire attentivement ce qui suit.

N'hésitez pas à demander aux membres de l'équipe médicale toutes les explications qui vous paraîtront nécessaires.

Votre participation est entièrement volontaire. Après un délai de réflexion, si vous ne désirez pas prendre part à cette étude, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

### **OBJECTIF DE L'ETUDE**

L'objectif principal de cette étude est de montrer que la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) en plaçant l'anode en regard du cortex préfrontal dorso-latéral droit et la cathode en regard du cortex orbito-frontal gauche permet d'améliorer la symptomatologie du TOC.

### **MODALITES DE L'ETUDE**

L'étude va se dérouler sur le centre hospitalier Henri Laborit de Poitiers et 10 patients bénéficiant de la sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne en accord avec la loi française sur la recherche biomédicale participeront à cette étude.

Votre participation durera 2 mois et nécessitera 4 consultations pendant lesquelles, vous passerez un certain nombre de tests et remplirez des questionnaires.

Ces tests permettront d'évaluer l'effet de la tDCS sur votre pathologie, votre qualité de vie, .....

On vous interrogera aussi (après chaque séance) sur les effets que vous aurez observés pendant la période de l'étude et qui seraient imputables au traitement que vous recevez ou à une autre cause.

Cette étude est en « ouvert », c'est à dire que vous serez au courant du traitement que vous aurez qui sera actif (vous ne recevrez pas de traitement placebo).

Vous recevrez 2 semaines de traitement, avec 2 séances de 20 minutes tous les jours, du lundi au vendredi inclus (soit au total 20 séances).

## LES VISITES

### ➤ Visite J0, une semaine, deux semaines, un mois, deux mois

#### *Consultation psychiatrique*

Lors de la première consultation, une fois que vous aurez donné votre consentement, vous aurez des examens complets et vous passerez des tests. Le psychiatre mesurera la sévérité de vos troubles obsessionnels compulsifs par un entretien et différents tests.

Il vous donnera en début de consultation, des auto-questionnaires que vous devrez remplir en respectant les consignes suivantes :

- lire attentivement les modalités de réponse au questionnaire,
- vérifier à la fin que toutes les questions ont été abordées,
- préciser les items posant des difficultés,
- répondre à l'ensemble des questionnaires

Vous aurez le temps nécessaire pour remplir à votre rythme ces auto-questionnaires, qui seront récupérés avant votre départ.

## REGLES D'ARRET

Vous pourrez sortir de l'étude à n'importe quel moment du protocole, cela ne changera en rien votre prise en charge.

Les médecins pourront interrompre votre participation à cette étude pour toutes raisons qui serviront au mieux vos intérêts, en particulier en cas d'apparition d'un événement indésirable grave.

## ALTERNATIVES

Dès votre sortie de l'étude, vous serez pris en charge selon les règles habituelles du service qui vous suit.

Si vous le désirez, les séances de tDCS peuvent être arrêtées à tout moment de l'étude.

## **RISQUES ET INCONFORTS**

### ➤ *Risques liés à la tDCS*

- des picotements et démangeaisons en début de séance
- une sensation de brûlure
- une rougeur au niveau de la peau sous les électrodes, voir des lésions (très rare)
- des douleurs au niveau du cuir chevelu
- une douleur au niveau de la nuque
- des maux de tête
- une fatigue
- des troubles de la concentration

## **PARTICIPATION LIBRE ET VOLONTAIRE**

Votre participation est tout à fait volontaire et n'entraînera aucun coût pour vous. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre maladie ultérieurement. Votre médecin traitant pourra être informé par courrier de votre participation à l'étude si vous le désirez.

## **CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le centre hospitalier Henri Laborit de Poitiers vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de la Recherche. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et étrangères.

## **CONSIDERATIONS ETHIQUES**

L'étude sera conduite en conformité avec la déclaration d'Helsinki actualisée (en date d'octobre 2008), les Bonnes Pratiques Cliniques édictées par la Communauté européenne et par ICH, la loi

n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (dîtes loi Huriet) modifiée par la loi n°94-630 du 25 juillet 1994 et la loi « informatique et liberté ». L'étude se déroulera dans le respect des règles de Bonnes Pratiques Cliniques de la Communauté européenne et ICH.

## **PRISE EN CHARGE**

Votre médecin vous donnera toutes les informations complémentaires et répondra à toutes les questions que vous souhaitez lui poser. Vous pourrez à tout moment interroger le Docteur ..... tel : .....,

Après avoir lu ce document et posé à votre médecin toutes les questions que vous souhaitez, si vous acceptez de participer à cet essai nous vous demandons de bien vouloir confirmer votre décision en signant le formulaire de consentement éclairé ci-joint. Vous conserverez un exemplaire original de tout le document.

## ***B. Formulaire du consentement***

### **CONSENTEMENT ECLAIRE DESTINE AU PATIENT**

Je soussigné(e), Mme, Mlle, Mr (Nom, Prénom) :  
.....

Né(e) le  
.....

Certifie avoir reçu la lettre d'information concernant l'étude «**Stimulation transcrânienne directe à courant continu (ou transcranial direct current stimulation : tDCS) chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant**» dont le Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers (357 avenue Jacques Cœur 86 000 Poitiers) se porte promoteur et dont le coordonnateur est le Dr.....

Je déclare avoir disposé d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et le consentement. J'ai eu le temps de la lire et de poser toutes les questions que je souhaitais, et avoir été informé(é) par le Docteur ....., des objectifs, des bénéfices, des risques potentiels et des contraintes de cette étude.

J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite ci-dessus et je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement de participation à cette recherche sans avoir à me justifier, ni à engager aucunement ma responsabilité. Ceci n'entraînera en aucune manière des conséquences sur la qualité des soins qui me seront donnés, ni dans les relations ultérieures avec mon médecin.

Mon consentement ne décharge en rien les organisations de leurs responsabilités morales et légales et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai pris connaissance que le protocole ainsi que la lettre d'information et le consentement éclairé de cette étude, dont le promoteur est le Centre Hospitalier Henri Laborit à Poitiers.

Je déclare en outre avoir été informé(e) et avoir accepté, que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Elles ne pourront être consultées que par l'investigateur et ses collaborateurs, par des personnes mandatées par le promoteur et astreintes au secret professionnel et par des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

J'ai bien noté que le droit d'accès et de rectification, prévu par la Loi « Informatique et Libertés » (Article

40) s'exerce à tout moment auprès du Docteur..... et que je dispose d'un droit de rectification de toutes ces informations par son intermédiaire en cas de données incomplètes, inexactes ou équivoques.

Selon la législation cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés).

*Ce consentement est fait en deux exemplaires, un vous est remis, un autre reste en possession de votre médecin.*

Date :

Signature du patient :

Date :

Signature de l'Investigateur :

## C. *Avis du comité d'éthique pour cette thèse*



### **AVIS DU COMITE D'ETHIQUE**

suite à la séance du 14 mars 2013

S'agissant du projet de thèse de Monsieur Damien HEIT « Stimulation transcrannienne directe à courant continu (ou transcranial direct current stimulation : tDCS) chez des patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant », l'avis du comité d'éthique est positif.

Nous remercions Monsieur HEIT pour la qualité de sa présentation. Ce sujet, très documenté, devrait permettre de faire le point sur une méthode pouvant être une alternative aux traitements chimiques. Nous espérons que cette connaissance, en complément à la prise en charge globale du patient, sera un outil précieux pour les soignants et pour les malades que les traitements chimiques ne parviennent pas à soulager.

Pour les membres du comité d'éthique  
*Secrétariat de la Direction des relations  
avec les Usagers, de la gestion des Risques  
et de la Qualité,*

Anthony GUILLOT

### **XIII. RESUME ET MOTS CLES**

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est caractérisé par l'association d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées, idées, ou images intrusives générant chez le patient de l'anxiété. Les compulsions correspondent à des comportements répétitifs ayant pour objet de neutraliser l'anxiété générée par les obsessions. Bien que le patient ait conscience du caractère absurde de ses symptômes, il doit les réaliser. La maladie entraîne une altération marquée de la qualité de vie des patients et un coût socio-économique important. Le traitement repose sur une prise en charge en thérapie cognitivo-comportementale associée à des traitements antidépresseurs. Une certaine proportion de patients (40-60%) reste symptomatique malgré un traitement bien conduit, et certains présentent une forme si sévère qu'elle conduit à un handicap majeur et représente un enjeu de santé publique. D'autres thérapeutiques sont à l'étude afin d'aider ses patients qui résistent aux traitements « classiques ». La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) en fait partie, avec des résultats encourageants dans plusieurs études, qui ciblait notamment deux zones corticales : le cortex orbito-frontal et les cortex préfrontaux dorso-latéraux. Le ciblage de ces zones a été déterminé à partir de la physiopathologie de la maladie, dans le but de moduler sélectivement le dysfonctionnement des réseaux de neurones cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux, limbiques et associatifs, impliqués dans la genèse de la maladie. Cette technique thérapeutique est intéressante mais sa mise en place est lourde et chronophage d'où la nécessité de mettre en place d'autres techniques thérapeutiques qui seraient aussi efficaces et plus faciles à mettre en place.

Une autre technique de stimulation cérébrale non invasive, la stimulation transcrânienne directe par courant continu (tDCS), pourrait être une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients souffrant de TOC pharmacorésistant. La tDCS est basée sur deux stimulations cérébrales superficielles, simultanées, par l'intermédiaire de deux électrodes. La stimulation anodique augmenterait l'excitabilité des neurones corticaux, en regard de l'anode, en dépolarisant la membrane. La stimulation cathodique tend plutôt à hyperpolariser la membrane des neurones corticaux avec pour effet de diminuer leur excitabilité. Les effets post-stimulation résultent notamment d'une modulation des récepteurs NMDA avec pour conséquence un renforcement (suite à une stimulation anodique), ou une inhibition (suite à une stimulation cathodique) au niveau synaptique. Cette technique thérapeutique a déjà montré son efficacité dans d'autres pathologies psychiatriques (notamment chez les patients dépressifs et sur les hallucinations auditives dans la

schizophrénie), mais sa place reste indéterminée dans l'arsenal thérapeutique dans le TOC. D'où l'idée de ce projet de recherche visant à évaluer l'efficacité de la tDCS dans le TOC pharmacorésistant.

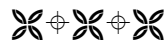
Ce projet est une étude pilote, en ouvert, qui a été réalisé chez 12 patients souffrant de TOC pharmacorésistant. Les patients ont reçu un traitement actif par tDCS avec stimulation anodique du cortex préfrontal dorso-latéral droit (CPFDLd) et stimulation cathodique du cortex orbito-frontal gauche(COFg). Ils ont bénéficié de 20 séances réparties sur 2 semaines (2 séances par jour). Tous les patients ont été suivis pendant 2 mois. Dans cette étude, le critère de jugement principal était la réduction de la YBOCS d'au moins 35% entre le début (J0) et la fin du traitement (J14).

Dans cette étude pilote, la tDCS utilisée avec les paramètres retenus, n'a pas fait la preuve de son efficacité pour la prise en charge des patients souffrant d'un TOC pharmacorésistant. Effectivement, le score moyen de la Y-BOCS à l'inclusion était de 30,58 (SD=3,5), et de 29,67 (SD=5,2) à J14. Au regard de cette étude, il n'apparaît donc pas justifié de réaliser une étude contrôlée en utilisant la tDCS avec les mêmes paramètres pour traiter des patients souffrant de TOC pharmacorésistant. Par contre, il ressort de notre étude que la stimulation anodique du CPFDLd pourrait avoir un effet bénéfique sur la thymie des patients traités. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études.

Il pourrait être pertinent, dans les études futures qui évalueront la tDCS comme traitement des patients souffrant de TOC sévère pharmacorésistant de modifier certains paramètres. Ainsi, il serait intéressant d'utiliser des intensités de stimulation plus élevées, ou de changer les cibles de stimulation. Si l'hyperactivation du COF apparaît assez nettement en lien avec la symptomatologie présentée par les patients souffrant de TOC, peut-être serait-il intéressant de cibler l'aire motrice supplémentaire à la place du CPFDL.

Les mots clés : Trouble obsessionnel compulsif, TOC, Stimulation transcrânienne directe à courant continu, tDCS

# SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## RESUME ET MOTS CLES

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est caractérisé par l'association d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées, idées, ou images intrusives générant chez le patient de l'anxiété. Les compulsions correspondent à des comportements répétitifs ayant pour objet de neutraliser l'anxiété générée par les obsessions. Bien que le patient ait conscience du caractère absurde de ses symptômes, il doit les réaliser. La maladie entraîne une altération marquée de la qualité de vie des patients et un coût socio-économique important. Le traitement repose sur une prise en charge en thérapie cognitivo-comportementale associée à des traitements antidépresseurs. Une certaine proportion de patients (40-60%) reste symptomatique malgré un traitement bien conduit, et certains présentent une forme si sévère qu'elle conduit à un handicap majeur et représente un enjeu de santé publique. D'autres thérapeutiques sont à l'étude afin d'aider ses patients qui résistent aux traitements « classiques ». La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) en fait partie, avec des résultats encourageants dans plusieurs études, qui ciblaient notamment deux zones corticales : le cortex orbito-frontal et les cortex préfrontaux dorso-latéraux. Le ciblage de ces zones a été déterminé à partir de la physiopathologie de la maladie, dans le but de moduler sélectivement le dysfonctionnement des réseaux de neurones cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux, limbiques et associatifs, impliqués dans la genèse de la maladie. Cette technique thérapeutique est intéressante mais sa mise en place est lourde et chronophage d'où la nécessité de mettre en place d'autres techniques thérapeutiques qui seraient aussi efficaces et plus faciles à mettre en place.

Une autre technique de stimulation cérébrale non invasive, la stimulation transcrânienne directe par courant continu (tDCS), pourrait être une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients souffrant de TOC pharmacorésistant. La tDCS est basée sur deux stimulations cérébrales superficielles, simultanées, par l'intermédiaire de deux électrodes. La stimulation anodique augmenterait l'excitabilité des neurones corticaux, en regard de l'anode, en dépolarisant la membrane. La stimulation cathodique tend plutôt à hyperpolariser la membrane des neurones corticaux avec pour effet de diminuer leur excitabilité. Les effets post-stimulation résultent notamment d'une modulation des récepteurs NMDA avec pour conséquence un renforcement (suite à une stimulation anodique), ou une inhibition (suite à une stimulation cathodique) au niveau synaptique. Cette technique thérapeutique a déjà montré son efficacité dans d'autres pathologies psychiatriques (notamment chez les patients dépressifs et sur les hallucinations auditives dans la schizophrénie), mais sa place reste indéterminée dans l'arsenal thérapeutique dans le TOC. D'où l'idée de ce projet de recherche visant à évaluer l'efficacité de la tDCS dans le TOC pharmacorésistant.

Ce projet est une étude pilote, en ouvert, qui a été réalisé chez 12 patients souffrant de TOC pharmacorésistant. Les patients ont reçu un traitement actif par tDCS avec stimulation anodique du cortex préfrontal dorso-latéral droit (CPFDLd) et stimulation cathodique du cortex orbito-frontal gauche (COFg). Ils ont bénéficié de 20 séances réparties sur 2 semaines (2 séances par jour). Tous les patients ont été suivis pendant 2 mois. Dans cette étude, le critère de jugement principal était la réduction de la YBOCS d'au moins 35% entre le début (J0) et la fin du traitement (J14).

Dans cette étude pilote, la tDCS utilisée avec les paramètres retenus, n'a pas fait la preuve de son efficacité pour la prise en charge des patients souffrant d'un TOC pharmacorésistant. Effectivement, le score moyen de la Y-BOCS à l'inclusion était de 30,58 (SD=3,5), et de 29,67 (SD=5,2) à J14. Au regard de cette étude, il n'apparaît donc pas justifié de réaliser une étude contrôlée en utilisant la tDCS avec les mêmes paramètres pour traiter des patients souffrant de TOC pharmacorésistant.

Par contre, il ressort de notre étude que la stimulation anodique du CPFDLd pourrait avoir un effet bénéfique sur la thymie des patients traités. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études.

Il pourrait être pertinent, dans les études futures qui évalueront la tDCS comme traitement des patients souffrant de TOC sévère pharmacorésistant de modifier certains paramètres. Ainsi, il serait intéressant d'utiliser des intensités de stimulation plus élevées, ou de changer les cibles de stimulation. Si l'hyperactivation du COF apparaît assez nettement en lien avec la symptomatologie présentée par les patients souffrant de TOC, peut-être serait-il intéressant de cibler l'aire motrice supplémentaire à la place du CPFDL.

*Les mots clés : trouble obsessionnel compulsif, TOC, stimulation transcrânienne directe à courant continu, tDCS*