

Année 2021

THESE
Pour le DIPLÔME
D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Par Agathe TOSTIVINT

Présentée et soutenue publiquement le 19 Février 2021

La stimulation transcrânienne à courant continu
(tDCS) dans le traitement de la dépression:
« Apport et coût de cette alternative thérapeutique
non médicamenteuse »

Président : Monsieur le Professeur Clouet Johann, Pharmacien PU-PH au CHU
et université de Nantes.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Riche Valéry-Pierre, Pharmacien
économiste, CHU de Nantes.

Co-directrice de thèse : Madame le Professeur Sauvaget Anne, Psychiatre,
CAPPa Jacques Prévert, CHU de Nantes.

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de cette thèse.

Je pense particulièrement à Monsieur le Docteur Valéry-Pierre Riche et Madame le Professeur Anne Sauvaget, qui m'ont permis de participer à l'écriture de la publication « Coût de production hospitalière de la tDCS dans le traitement de la dépression ». Je les remercie également pour leur disponibilité et leurs conseils durant l'encadrement de ma thèse.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur le Professeur Johann Clouet qui a accepté d'être mon président de jury.

À ma famille :

Mes parents qui m'ont accompagnée et soutenue durant mes années étudiantes et qui continuent à me soutenir tous les jours dans mes projets.

Sans oublier mes trois frères et ma belle-sœur pour tous ces moments importants passés en famille.

À Geoffrey pour ses relectures et corrections qui nous ont occupés quelques soirées. Mais surtout merci à lui d'être là à mes côtés.

À mes amies :

Chloé mon binôme depuis la paces avec qui les révisions furent plus belles, les TPs plus agréables et les soirées toujours plus joyeuses.

Pauline ma coloc pendant 3 années merveilleuses avec qui les fous rires furent inoubliables.

La team du bungalow Morgane, Constance, Alyson, Jenna, Clémentine...

Axelle et Aurore mes copines de Pornic

Et à tous les copains de pharmacie.

Aux pharmacies dans lesquelles j'ai réalisé mes stages et saisons :

La pharmacie Brodu-Charpentier,

La pharmacie de Sainte-marie,

La Pharmacie Chesneau-Durand,

Vous m'avez fait partager la passion de votre métier et m'avez fait aimer et découvrir la pharmacie d'officine.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
Table des matières	4
LISTE DES ANNEXES	8
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
1) INTRODUCTION	11
2) PREMIÈRE PARTIE : GENERALITES SUR LA DEPRESSION ET SON TRAITEMENT	13
A) Rappels généraux concernant la dépression	13
i. Définition.....	13
ii. Épidémiologie	13
iii. Diagnostic	14
iv. Étiologie et facteurs de risque.....	15
1. Physiopathologie de la dépression	15
1) Les hypothèses physiopathologiques de la dépression :	15
2. Récurrence et résistance des épisodes dépressifs	19
1) Facteurs de risque pour un épisode dépressif unipolaire	20
a. La vulnérabilité génétique	20
b. Évènements de vie précoce	20
c. Évènements de vie stressants	21
2) Facteurs prédictifs de récurrences.....	21
3) Résistance	21
B) Traitement pharmacologique de la dépression	22
i. Objectif du traitement	22
ii. Les moyens thérapeutiques	23
1. Les antidépresseurs	23
1) Les différentes familles	23
a. Les IMAO : inhibiteurs des monoamines oxydases.....	23
b. Les inhibiteurs de recapture	24
c. Les autres ATD (Miansérine, Mirtazapine, Tianeptine)	25
d. Les mélanomimétiques	25
e. Le millepertuis.....	25
2) Choix d'un traitement antidépresseur	25
2. Les anxiolytiques	27
3. Les neuroleptiques	27
1) Les différentes familles	27
a. Les classiques	27
b. Les atypiques	27
4. Les hypnotiques	27
5. Les thymorégulateurs	28
a. Les sels de lithium.....	28
iii. Place de l'observance dans la dépression.....	28
iv. Prise en charge de la résistance pharmacologique	29

C) Traitement non médicamenteux de la dépression	30
i. Neurostimulation	30
1. l'ECT	30
1) Définition.....	30
2) Indications	31
3) Bénéfices	31
4) Effets indésirables et contre-indications	31
2. La rTMS	32
1) Définition.....	32
2) Indications	32
3) Bénéfices	33
4) Effets indésirables et contre-indications	33
3. La tDCS	33
1) Définition.....	33
2) Indications	33
3) Bénéfices	34
4) Effets indésirables et contre-indications	34
ii. Psychothérapie.....	34
1. Définition	34
2. Indications	34
3. Bénéfices	35
4. Déroulement des séances	35

3) DEUXIÈME PARTIE : REGLEMENTATION ET PRISE EN CHARGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN FRANCE 36

A) Mise sur le marché des dispositifs médicaux.....37

B) Remboursement des DM en France37

i. Remboursements actuels des DM en ville.....	38
ii. Remboursements actuels des DM dans les établissements de santé	38
iii. Inscription à la LPPR	38
1. Inscription sous nom de marque	39
2. Inscription par description générique	40

C) Prise en charge dérogatoire : Le forfait innovation40

4) TROISIÈME PARTIE : INTERET DE L'UTILISATION DE LA TDCS DANS LA DEPRESSION EN FRANCE, UNE EVALUATION DE LA TECHNOLOGIE DE SANTE 41

A) Introduction.....41

B) Présentation du DM.....41

i. Définition.....	41
ii. Indications	42
iii. Bénéfices	42
iv. Effets indésirables et risques.....	42
v. Réglementation	42

C) Aspect clinique42

i. Analyse de publications sur la tDCS dans le traitement des dépressions majeurs	42
1. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2019 [78].	42
2. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings, 2012 [79].	43
3. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression [68].	43

4. Protocole DISCO : Cost-utility analysis of transcranial direct current stimulation (tDCS) in non-treatment-resistant depression: the DISCO randomised controlled study protocol [80].	43
ii. Analyse des publications : « Association antidépresseurs pharmacologique et tDCS »	44
1. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial [81].	44
2. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression [82].	44
3. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram [83].	44
D) Aspect organisationnel	45
i. Matériels utilisés	45
1. Les quatre principaux distributeurs en France.	45
2. Les consommables.	45
ii. Déroulement d'une séance.	46
iii. Durée d'une cure	46
iv. Formation du personnel	46
E) Aspect économique d'une cure.	46
i. Publication : « Coût de production hospitalière de la tDCS dans le traitement de la dépression" [84]	46
1. Introduction	46
2. Méthodologie	46
3. Résultats	48
4. Discussion	52
5. Conclusion et perspectives	54
5) DISCUSSION : HYPOTHESE DE TRAVAIL L'EXPORTATION DE LA TDCS DANS UNE PRISE EN CHARGE A DOMICILE.	55
A) Formation des professionnels de santé et des patients	56
B) Prise en charge par l'assurance maladie.	57
i. Prise en charge de l'achat ou de la location du DM.	57
ii. Création d'un acte remboursé de télémédecine pour le suivi du traitement.	61
6) CONCLUSION	63
7) ANNEXES.	65
Annexe 1 : Critères de diagnostiques et de sévérité selon le DSM IV et CIM 10	65
Annexe 2.1 : Échelles d'évaluation de la dépression :MADRS	66
Annexe 2.2 : Échelles d'évaluation de la dépression : Echelle HAMD-17	68
Annexe 3 : Recommandation HAS	71
Annexe 3 : Recommandation HAS	72
Annexe 3 : Recommandation HAS	73
Annexe 4.1 : Tableau Antidépresseurs	74
Annexe 4.2 : Tableau Anxiolytiques	78
Annexe 4.3 : Tableau Neuroleptiques	81
Annexe 4.4 : Tableau Hypnotique	85

Annexe 5 : Liste des recommandations pour les antidépresseurs	86
Annexe 6 : LPPR classement des DM.....	89
Annexe 7 : Les différentes étapes d’inscription d’un DM.....	90
Annexe 8 : Remboursement des DM en Ville et dans les établissements de santé.....	91
Annexe 9 : Inscription d’un DM sur la LPPR	92
Annexe 10 : Arbre décisionnel : Inscription d’un DM en vue d’un remboursement.....	93
Annexe 11 : Analyse détaillé des publications : « Association antidépresseurs pharmacologique et tDCS »	94
Annexe 12 : Analyse détaillé des publications sur la tDCS à domicile.....	98
Annexe 13 : Devis Brainbox Neuroconn	107
Annexe 13 : Devis Brainbox Neuroconn	108
Annexe 14 : Liste des prix Starstim	109
Annexe 15 : Devis Sooma	110
Annexe 16 : Liste des remboursements actuels des DM en France	113
8) BIBLIOGRAPHIE.....	115

Liste des annexes

Annexe 1 : Critères de diagnostics et de sévérité selon le DSM-IV et le CIM 10

Annexe 2.1 : Échelles d'évaluation de la dépression : Échelle MADRS

Annexe 2.2 : Échelle HAMD -17

Annexe 3 : Recommandation de la HAS

Annexe 4.1 : Tableau Antidépresseurs

Annexe 4.2 : Tableau Anxiolytiques

Annexe 4.3 : Tableau Neuroleptiques

Annexe 4.4 : Tableau Hypnotiques

Annexe 5 : Liste des recommandations pour les antidépresseurs

Annexe 6 : Liste LPPR classement des DM

Annexe 7 : Les différentes étapes d'inscription d'un DM

Annexe 8 : Remboursement des DM en ville et dans les établissements de santé

Annexe 9 : Inscription d'un DM sur la LPPR

Annexe 10 : Arbre décisionnel : Inscription d'un DM en vue d'un remboursement

Annexe 11 : Analyse détaillée des publications : Association antidépresseurs pharmacologique et tDCS

Annexe 12 : Analyse détaillée des publications sur la tDCS à domicile

Annexe 13 : Devis Brainbox Neurconn

Annexe 14 : Liste des prix Starstim

Annexe 15 : Devis Sooma

Annexe 16 : Liste des remboursements actuels des DM en France

Liste des Figures

Figure 1 : Les différentes techniques de neurostimulation. Brain stimulation : Neuro computational, Experimental, and clinical approaches May 31st – June 1st 2012 – Jean Arthur Micoulaud-Franchi

Figure 2 : Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après Stahl (9)

Figure 3 : Fonctionnement physiologique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Figure 4 : Dérégulation neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Figure 5 : Dépression cytokinergique.

<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/?sequence=19>

Figure 6 : Électroconvulsivothérapie. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/11/27/24353-sismootherapie-fait-etincelles-contre-depression-severe>

Figure 7 : Appareils d'rTMS. <https://machine-neuroad.weebly.com/la-stimulation-magneacutetique-transcracircnienne.html>

Figure 8 : Appareils de tDCS. <https://nbml.ir/EN/services/tDCS-Lab>

Figure 9 : Tableau A.1 Détail des différents coûts liés à une cure de tDCS <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

Figure 10 : Tableau A.2 Vision synthétique des coûts d'une cure de tDCS. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

Figure 11 : Tableau A.3 Variables de l'analyse de sensibilité <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

Figure 12 : Graphique de tornado. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

Figure 13 : Tableau réalisé d'après la liste LPPR représentant la prise en charge annuelle de DM

Figure 14 : Coût de prise en charge pour un appareil Neurocoon mobile

Figure 15 : Coût de prise en charge pour un appareil Starstim hospitalier

Figure 16 : Coût de prise en charge pour un appareil Sooma

Figure 17 : Coût de prise en charge pour un appareil Neurocoon hospitalier

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone
AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALA : Acide α -Linoléique
ALD : Affection Longue Durée
ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASA : Amélioration du Service Attendu
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor – Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CIM : Classification Internationale des Maladies
CME : Commissions Médicales d'Établissement
CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
COMT : Catéchol-O-Méthyl Transférase
CRH: Corticotropin Releasing Hormone ou Corticolibérine
DA : Dopamine
DHA : Acide DocosaHexaénoïque
DM : Dispositif Médical
DM-DIV : Dispositif Médical de Diagnostic In-Vivo
DSM : Manuel diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
ECT : ÉlectroConvulsivoThérapie
EDM : Épisode Dépressif Majeur
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ETS : Évaluation des Technologies de Santé
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient
FDA : Food and Drug Administration
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GHM : Groupe Homogène de Malades
HAS : Haute autorité de santé
HAMD : Échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton
HPA : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
ISRS / IRSS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa: Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IUD : Identifiant Unique de Dispositifs
LPPR/LPP : Liste des Produits et Prestations Remboursables
MADRS : Échelle de Montgomery et Asberg
MMSE : Mini Mental State Examination
MAO : MonoAmines Oxydases
NA : NorAdrénaline
O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé
QD2A : Questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al.
rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée
T2A : Tarification à l'Activité
TCC : Thérapies Comportementales et Cognitives
tDCS : Stimulation transcrânienne à Courant continu
5HT : 5-HydroxyTryptamine ou Sérotonine

1) INTRODUCTION

Les troubles dépressifs sont très répandus, ils représentent la première cause d'incapacité d'un point de vue mondial. Cette maladie a des conséquences importantes sur la santé et sur la qualité de vie des patients. En France, sa prévalence est de 5 à 12%, et n'a pas diminué depuis 20 ans [1]. C'est pourquoi la part des dépenses de santé publique française est toujours importante pour la prise en charge de cette pathologie. On estime qu'elle représente à elle seule 16% des dépenses de santé en 2011 soit environ 22,6 milliards d'euros [2-3].

Malgré une prise en charge médicale, 30 à 40% des patients ne voient pas de réelles améliorations de leur pathologie. Après une première prise en charge par antidépresseur, seulement un patient sur trois atteint une rémission. Mais pour 70% des patients il est nécessaire d'avoir recours à 4 antidépresseurs différents avant d'obtenir une rémission. La faible observance, liée en partie aux effets indésirables des différentes classes des antidépresseurs, explique à elle seule 63% des cas de dépressions dites « résistantes ». Elles nécessitent souvent d'avoir recours à une adaptation des doses, mais également à d'autres thérapeutiques associées afin de potentialiser l'effet du traitement pharmacologique. L'amélioration de l'observance est donc un axe à privilégier, en jouant sur l'augmentation de la tolérance et de l'acceptabilité des traitements pharmacologiques par les patients.

Dans tous les cas, le risque de rechutes est important pour les patients ayant eu recours à plus d'un traitement antidépresseur. De plus ces dernières années, les innovations pharmacologiques dans la prise en charge de la dépression sont peu nombreuses. Et de nombreuses dépressions sont résistantes aux traitements pharmacologiques proposés. C'est pourquoi, il semble indispensable de s'intéresser aux méthodes de neurostimulation pour aider à la prise en charge des dépressions et ainsi d'éviter les impasses thérapeutiques [4-5].

Les techniques de neurostimulation se révèlent comme une alternative non pharmacologique à la prise en charge des symptômes dépressifs [6-7-8]. Actuellement il existe trois grandes méthodes de neurostimulation utilisées à l'hôpital. L'ECT (électroconvulsivothérapie) est la méthode la plus ancienne mais aussi la plus efficace sur les troubles dépressifs, dans l'indication des dépressions sévères, ou en cas de risque vital engagé (risque suicidaire élevé, risque somatique). Elle consiste à provoquer, sous anesthésie générale, une crise convulsive généralisée et contrôlée. Très bien tolérée, l'effet indésirable le plus gênant, rapporté par les patients, reste les troubles de la mémoire. La rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétée) a un niveau de preuve A pour le traitement de la dépression après l'échec d'un traitement antidépresseur (d'après la FDA). Elle repose sur la création d'un champ magnétique qui va jouer sur les propriétés neuromodulatrices de l'excitabilité corticale. La tDCS (stimulation transcrânienne à courant continu), moins étudiée que la rTMS, quant à elle présente l'avantage

d'être plus simple à mettre en œuvre et est également moins chère que la rTMS. Elle consiste à délivrer un faible courant électrique pour jouer sur l'excitabilité cérébrale.

La rTMS et la tDCS se font sans anesthésie générale et peuvent se réaliser à l'hôpital en ambulatoire.

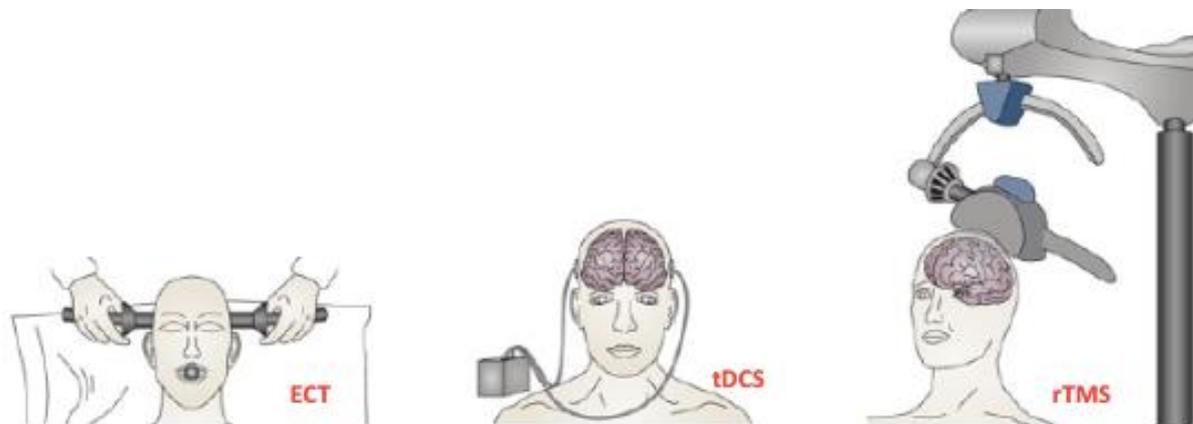


Figure 1 : Les différentes techniques de neurostimulation. Brain stimulation : Neuro computational, Experimental, and clinical approaches May 31st – June 1st 2012 – Jean Arthur Micoulaud-Franchi

De nombreuses méta-analyses démontrent l'efficacité significative de la tDCS active versus une tDCS placebo dans la prise en charge du patient dépressif. La tDCS est une alternative thérapeutique prometteuse.

Actuellement, il y a peu d'études sur le coût d'une cure tDCS. Il semble donc intéressant d'avoir une idée plus exacte du coût d'une cure de tDCS (étude DISCO), pour pouvoir en proposer le remboursement et anticiper une potentielle utilisation à domicile de la tDCS.

En effet la tDCS pourrait permettre de diminuer le coût des dépenses de santé liées à la dépression, en améliorant l'observance des patients et en potentialisant l'effet du traitement pharmacologique.

2) PREMIÈRE PARTIE : Généralités sur la dépression et son traitement

A) Rappels généraux concernant la dépression

i. Définition

Les dépressions font parties des troubles de l'humeur, et peuvent se présenter soit sous la forme d'un épisode isolé, soit d'épisodes récurrents (dépression unipolaire), ou soit dans le cadre de troubles bipolaires (au moins un épisode maniaque ou hypomaniaque) [9-10].

L'état dépressif peut être plus ou moins sévère et sa durée est très variable. Il peut être associé à une période comme les saisons, une maternité ou un deuil. Selon l'âge du patient, la dépression pourra avoir des caractéristiques différentes. Chez un enfant elle se caractérise souvent par un comportement d'irritabilité ou de mise à l'écart, alors que chez un adolescent, c'est l'usage abusif d'alcool ou de drogues qui est courant.

ii. Épidémiologie

Plus de 300 millions de personnes souffrent de dépression dans le monde. Le nombre évoluant au fil de années, on note une augmentation de 18% des dépressions de 2005 à 2015.

La dépression touche toutes les catégories socio-professionnelles, tous les âges et toutes les ethnies. La prévalence sur une vie entière est estimée entre 15 et 20 %. Les femmes étant 2 fois plus touchées que les hommes [3] [11].

En 2017, l'OMS déclare la dépression comme "premier facteur de morbidité et d'incapacité sur le plan mondial".

En France selon Inpes, 2007 et le baromètre santé de 2017., la prévalence sur une année se situe entre 6 et 12 %, soit environ 3 millions de français. De plus, 19% des français ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie.

La dépression représente la première cause de suicide, en effet dans 70% des cas une dépression est présente. Actuellement, on estime que 5 à 20% des patients dépressifs se suicident. Selon un rapport de l'académie de médecine : "Le risque suicidaire est multiplié par 21 lors d'un épisode dépressif caractérisé et par 4 lors d'une rémission partielle".

On dénombre 800 000 suicides au niveau mondial [1]. En France, il y en a 10 500 par an chez les patients dépressifs, soit 60% des suicides français. Et on évalue à 176 000 le nombre de tentatives de suicide par an. Les suicides étant supérieurs chez les hommes et les tentatives de suicide supérieures chez les femmes.

Les conduites addictives et autres facteurs socio-économiques liés ou engendrés par une dépression, entraînent une surmortalité imputable à la dépression.

En termes de dépense, la dépression était, il y a deux ans, à la quatrième place en termes de coût financier par maladie. En 2019, l’OMS estimait qu’en 2020, qu’elle se placera en première place en termes de coût [12].

iii. Diagnostic

Le diagnostic est posé par un médecin. La dépression étant une rupture durable (> à 15 jours) dans la vie familiale, affective et sociale.

Définition de la dépression selon le DSM 5 :

A) L’état dépressif se caractérise par la présence pendant plus de quinze jours d’au moins 5 des symptômes définis par le DSM V, et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d’intérêt ou de plaisir :

1° Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l’enfant ou l’adolescent.

2° Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3° Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l’appétit presque tous les jours.

NB : Chez l’enfant, prendre en compte l’absence de l’augmentation de poids attendue.

4° Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5° Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6° Fatigue ou perte d’énergie presque tous les jours.

7° Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d’être malade).

8° Diminution de l’aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9° Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Attention :

- Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

- Les critères A à C caractérisent l’EDC.

- La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d’appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d’un EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l’histoire individuelle et des normes culturelles concernant l’expression de la souffrance dans un contexte de perte.

- Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s’y ajouter.

B) Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d’autres domaines importants.

- C) Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.
- D) L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.
- E) Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Lorsque le diagnostic est posé, on lui associe généralement des indicateurs de sévérité et d'évolution. Ces indicateurs sont les suivants :

- épisode unique ou récurrent ;
- épisode léger, modéré ou sévère ;
- épisode avec caractéristiques psychotiques ;
- épisode en rémission partielle ou en rémission complète.

Le praticien peut également associer des spécificateurs tel que :

- avec détresse anxieuse ;
- avec des caractéristiques mixtes (présence de certains symptômes de manie/hypomanie) ;
- avec des caractéristiques mélancoliques ;
- avec des caractéristiques atypiques ;
- avec des caractéristiques psychotiques (délires, hallucinations) congruentes à l'humeur ;
- Avec des caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur ;
- Avec catatonie ;
- Avec l'apparition péripartum (dépression postnatale ou postpartum) ;
- Avec motif saisonnier (dépression saisonnière, épisode récurrent seulement).

Les critères de diagnostiques et de sévérité selon le DSM V et CIM 10 sont présentés en annexe 1.

iv. Étiologie et facteurs de risque

1. Physiopathologie de la dépression

Le cerveau humain possède environ cent milliards de neurones et un million de milliards de synapses. Le neurone est une cellule nerveuse excitable qui permet d'établir des circuits afin de véhiculer des informations sous forme de signaux électriques. Chez les mammifères, c'est une transmission chimique qui permet le passage des influx nerveux entre les neurones. Cette transmission chimique a lieu au niveau des synapses à l'aide de neurotransmetteurs [13] [14].

1) Les hypothèses physiopathologiques de la dépression :

Lors d'une dépression, différentes structures vont être atteintes :

- L'hippocampe :

C'est la structure qui permet la mémorisation. Elle a un volume qui est diminué chez les personnes dépressives, il y a moins de neurones. Les déficits cognitifs dans la dépression sont avérés. L'hippocampe est touché dans le sens d'une hypostimulation.

- L'amygdale :

Elle permet de gérer la peur, les réactions d'agressivité. Elle est souvent sollicitée et sur-stimulée dans les dépressions anxieuses.

- Le cortex préfrontal :

Il est en liaison avec l'hippocampe, il y a un déficit de stimulation du cortex préfrontal, avec une perte de volume, un ralentissement psychomoteur avec des difficultés de mémorisation notamment.

Actuellement, quatre hypothèses principales sont discutées sur l'origine des dépressions [15] :

- Un déficit monoaminergique
- Un taux de cortisol élevé
- Une diminution du facteur bdnf
- L'hypothèse inflammatoire

Le déficit monoaminergique :

Cette hypothèse repose sur le fait que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine ont une action sur nos émotions, notre gestion du stress, notre sommeil, notre appétit et notre sexualité. On suppose que les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques fonctionnent de manière anormale, entraînant une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques chez le patient dépressif. Cependant, lorsque l'on dose les monoamines, on ne voit pas un déficit majeur ni en sérotonine ni en noradrénaline. De plus, cette hypothèse n'est pas suffisante car l'amélioration suite à la prise d'antidépresseurs n'est pas immédiate, or, l'augmentation des neurotransmetteurs est immédiate. Il y a donc un mécanisme plus complexe qui entre en jeu.

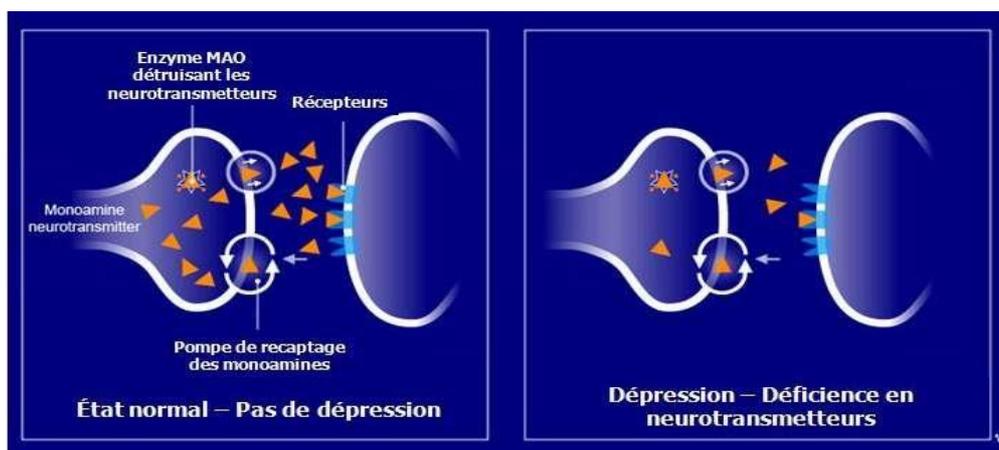


Figure 2 : Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après Stahl (9)

La dérégulation neuroendocrinienne :

On remarque qu'il y a une augmentation significative du cortisol (hormone corticostéroïdienne) circulant chez les patients dépressifs. Cela s'explique par une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien HHS en réponse à une situation de stress, induisant l'augmentation de CRH (corticotropin-releasing hormone) qui elle-même augmente le taux d'ACTH et qui augmentera le taux de cortisol.

Dans une situation de stress transitoire, le cortisol va induire un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de CRH et ACTH, permettant de conserver l'homéostasie.

Mais, lorsqu'il y a un stress sur une période plus longue, on se retrouve avec une stimulation chronique et donc du cortisol est produit de façon continue. Ce cortisol en grande quantité induit un arrêt du rétrocontrôle négatif. Il va également down réguler les récepteurs nucléaires au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale.

Conséquences, il y a une sous expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, et le rétrocontrôle négatif ne fonctionne plus, entraînant l'auto-entretien de ce phénomène.

Le cortisol lors d'un stress transitoire permet la synthèse de sérotonine en activant la tryptophane hydrolase. Cependant, lors d'une stress chronique le cortisol va fixer le L-tryptophane libre qui ne peut alors plus passer la BHE, cela induit une diminution de la synthèse de la sérotonine [16].

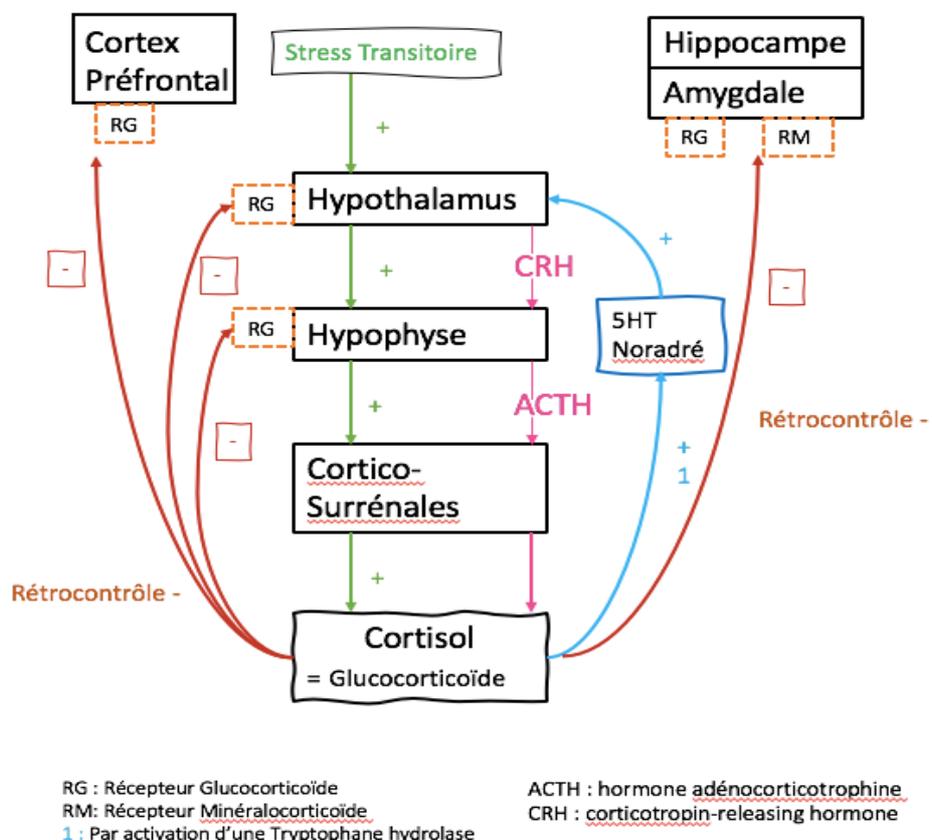


Figure 3 : Fonctionnement physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS)

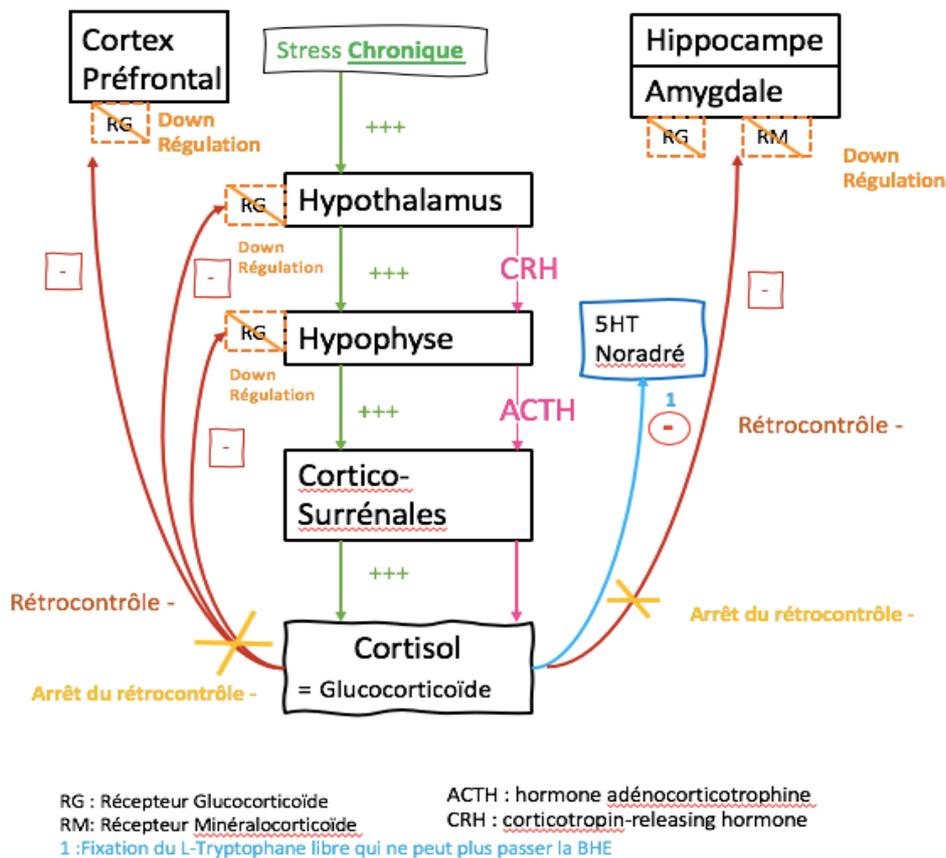


Figure 4 : Dérégulation neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Diminution du facteur bdnf :

Quand on fait une IRM, on remarque la diminution de l'amygdale et si on regarde plus précisément, il y a une mort neuronale. Dans cette perte de neurone, il y a un facteur important : BDNF (brain derive neurotrophic factor ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau) qui est diminué chez les patients déprimés. Le BDNF est un facteur neurotrophique, il permet la différenciation neuronale et la viabilité des neurones cérébraux. C'est ce déficit en bdnf qui serait responsable de la neuro-dégénérescence. Cette diminution en BDNF serait liée au stress et influencerait également la transmission sérotoninergique en l'abaissant.

L'hypothèse inflammatoire :

Elle est aussi appelée dépression cytokinergique. Il a été prouvé que le système immunitaire et le cerveau communiquaient, or, les cytokines sont les principaux médiateurs de cette liaison.

En 1996, Sluzewska et al ont remarqué une activation immunitaire chez les patients déprimés [17]. Cela entraînant une augmentation du taux de cytokines dans le sang, mais ils ont également mis en évidence que ce taux était lié à l'intensité des symptômes dépressifs. Des études

ont également démontré que les cytokines avaient un effet dépressogène chez les patients non déprimés. Ce syndrome inflammatoire pourrait être lié au stress chronique des patients, mais il entraîne également une dérégulation de l'axe neuroendocrinien. En effet les cytokines ont un effet activateur sur l'axe corticotropes. Il a été remarqué que lors d'une dépression, les cytokines ne subissaient plus de feed back négatif de la part des corticoïdes, et qu'elles bloquaient également l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes.

En 2016, Kappelmann et al ont réalisé la méta-analyse de plusieurs études et ont démontré chez les patients dépressifs une amélioration de leurs symptômes lors de l'administration d'une thérapie par anti-cytokines [18].

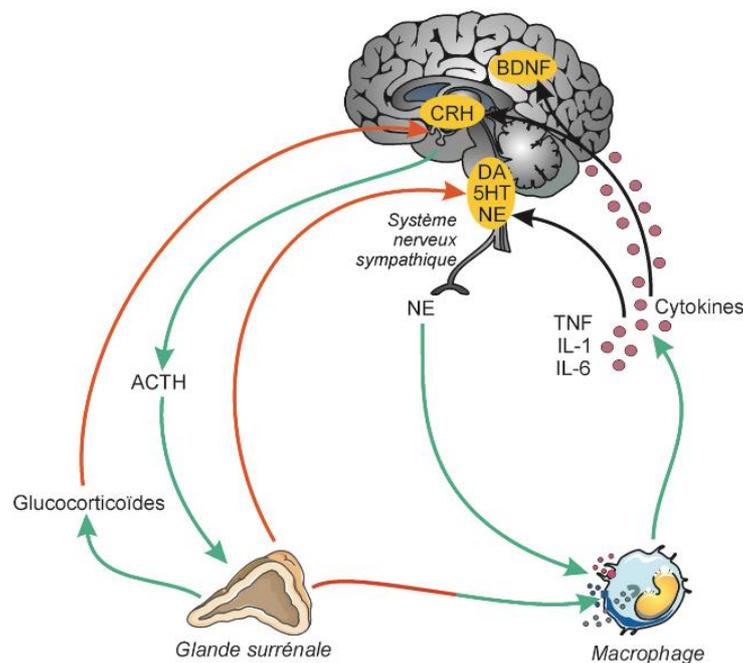


Figure 5 : Dépression cytokinergique.

<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/?sequence=19>

2. Récurrence et résistance des épisodes dépressifs

On estime que plus d'un patient sur deux vivra un nouvel épisode dépressif à la suite d'un premier et aussi que ce taux de rechute augmentera à chaque épisode. En effet, d'après Mueller et al, la fréquence d'une rechute est 64% à 5 ans, de 80% à 10 ans et de 85 % à 15 ans [19].

Ces nombreuses rechutes ne sont pas sans effet, autant d'un point de vue clinique que neurobiologique. Ces récurrences dépressives vont entraîner une diminution de la qualité de vie, une certaine résistance aux traitements mais aussi une augmentation du risque de suicide. D'un point de vue neurobiologique, elles créent une sensibilisation au stress, et également une diminution du volume hippocampique. Cette diminution du volume peut être expliquée par une

neurotoxicité glutamatergique, une hypercortisolémie et une réduction de la neurogénèse lors des épisodes dépressifs [20].

1) Facteurs de risque pour un épisode dépressif unipolaire

Les facteurs de risque sont différents des facteurs prédictifs de récurrences [21]. De nombreux facteurs augmentent le risque de survenue d'un épisode dépressif :

- Le genre : les femmes sont plus touchées que les hommes.
- La formation : une éducation de base est plus vulnérable qu'une éducation supérieure.
- Le statut marital : les célibataires semblent également plus touchés que les personnes mariées.
- Le nombre et le type de plaintes : plus les plaintes sont nombreuses et non somatiques plus elles sont à risque.
- Le nombre de consultations annuelles : un grand nombre de consultations est lié au risque de survenue d'une dépression.
- Les antécédents dépressifs et traitements associés, plus ils sont nombreux plus ils sont susceptibles d'entraîner une dépression.
- Les événements de vie négatifs répétés sont plus à risque qu'un événement isolé.
- La présence d'un affect dépressif ou d'une perte d'intérêt durant la vie du patient.

a. La vulnérabilité génétique

Les chercheurs ont établi que les épisodes dépressifs majeurs avaient une composante familiale. A partir de cette observation, des études portant sur des vrais jumeaux ont été réalisées et ont confirmé que la dépression avait une part de génétique. Le gène, mis en avant par les dernières publications, est le 5-HTTLPR qui code pour un transporteur de la sérotonine. L'étude de Caspi et al montre une certaine influence de ce gène, et en particulier de l'allèle court du 5-HT, sur la vulnérabilité des sujets à réagir face à un événement de vie ou un environnement stressant, et donc sur le risque de dépression chez les porteurs [16]. L'allèle court du 5-HT est reconnue comme un facteur de vulnérabilité qui diminue la production de sérotonine chez les porteurs.

b. Évènements de vie précoce

Les traumatismes dans l'enfance, tels qu'une perte parentale, des relations compliquées, des violences (verbales, physiques ou sexuelles) mais aussi des carences affectives, augmenteraient fortement le risque de survenue d'une dépression à l'âge adulte.

Un score élevé à la Child Trauma Questionnaire (CTQ) évaluant la maltraitance dans l'enfance, est souvent lié à un épisode dépressif majeur.

c. Événements de vie stressants

Les événements récents sont des facteurs de risques très importants, environ 1 sujet sur 10, subissant un événement de vie négatif sévère, déclencheront une dépression.

On estime à 60% le nombre d'épisodes dépressifs liés à un événement de vie stressant. Et une probabilité de survenue multipliée par six, lors de la présence d'un de ces événements [16].

Ils sont également reconnus comme des facteurs de récurrence mais leurs rôles diminuent après chaque épisode, ce phénomène se nomme le "Kindling". Ce risque de récurrence est alors lié à la capacité d'un individu à s'adapter aux événements stressants.

Cette capacité peut être liée au neuroticisme qui représente " la propension à être fatigué, anxieux et triste lors de la survenue d'un événement stressant" [22].

2) Facteurs prédictifs de récurrences

Il existe essentiellement deux facteurs de récurrences, le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs et la persistance de symptômes résiduels. Mais contrairement aux facteurs de risques, le sexe et le niveau socioéconomique ne sont pas reconnus comme des facteurs prédictifs de récurrences. La présence de symptômes résiduels, tel que la diminution de la libido, de l'appétit, et la présence de plaintes somatiques et d'anxiété, est associée au risque de rechute à deux ans [23-22-24].

3) Résistance

La dépression unipolaire résistante est définie dans la littérature comme : « L'échec d'au moins deux essais successifs de traitements antidépresseurs bien conduits en termes de dose et de durée » [25-26]. Pour conclure à un échec du traitement, une durée suffisante de 12 semaines est nécessaire (le minimum étant de 4 à 8 semaines) [4]. Cette définition n'est applicable qu'une fois les diagnostics différentiels écartés (dépression bipolaire, schizophrénie déficitaire...). Il existe de nombreux facteurs favorisant la résistance :

Facteurs Favorisant la résistance	
Les facteurs socio-démographiques	<ul style="list-style-type: none">-Sexe féminin-Statut : veuf, divorcé, séparé-Age du premier épisode <30 ans ou > 60 ans-Niveau de scolarisation et d'éducation faible-Précarité sociale
Les caractéristiques du trouble dépressif	<ul style="list-style-type: none">-Antécédents familiaux de dépression-Présence de symptômes psychotiques-Nombre de traitements essayés pour traiter l'épisode-Sévérité importante-Délai long de la mise en place d'un traitement
Les comorbidités psychiatriques	<ul style="list-style-type: none">-Troubles anxieux-Syndrome de stress post-traumatique-TOC-Trouble de la conduite alimentaire

	-Addiction -Trouble de la personnalité
Les comorbidités somatiques	-Endocrinienne : Dysthyroïdie, diabète, affections surrénaliennes -Neurologique : Parkinson, SEP, maladies neurodégénératives -Métabolique : Carences en vitamine D, B12, acide folique -Douleurs chroniques -Néoplasique : Pancréas, Poumon -Cardio-respiratoire : Maladie coronarienne, apnée du sommeil, HTA, BCPO
Les facteurs psychologiques	-Événements de vie négatifs -Problèmes professionnels -Problèmes familiaux
Les facteurs pharmacologiques	-Traitement dépressogène : Bétabloquants, Interférons, Corticoïdes -Interaction médicamenteuse : Antiépileptique, Oestroprogestatifs, Antidépresseurs, Antihypertenseurs

Une définition basée sur les niveaux croissants de résistances suite à différents traitements antidépresseurs hiérarchisés a été proposée par Thase et Rush en 1997 [27] :

- Niveau 1 : échec d'un premier traitement antidépresseur bien conduit ;
- Niveau 2 : échec d'un deuxième traitement antidépresseur de classe différente ;
- Niveau 3 : échec d'un tricyclique ;
- Niveau 4 : échec d'un IMAO ;
- Niveau 5 : échec d'une cure d'ECT.

Cette classification ne prend pas en compte l'utilisation d'antipsychotiques et de thymorégulateurs. "La fin d'une dépression résistante est définie comme la rémission complète des symptômes". La résistance est variable d'un patient à un autre, elle peut s'apparenter à une non réponse (diminution inférieure à 25% de l'intensité des symptômes) ou à une réponse partielle (réduction entre 25% et 49% des symptômes). On la caractérise à l'aide d'échelle telle la MADRS ou HAMD. Ces échelles sont présentées en annexe 2.

B) Traitement pharmacologique de la dépression

i. Objectif du traitement

Le traitement pharmacologique est recommandé pour le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères [28-29-30-31]. Le traitement pharmacologique a pour première intention de sortir le patient de la phase aiguë de sa dépression. La mise en place d'un traitement

antidépresseur est généralement de 2 à 4 semaines, une fois ce délai passé on peut voir une amélioration symptomatique si le patient est répondeur au traitement.

Le traitement pharmacologique pourra alors traiter la dépression dans le but d'obtenir une rémission sous 3 à 6 mois. Une rémission complète correspond à une amélioration suffisante de la qualité de vie, ainsi qu'une normalisation des résultats obtenus par les échelles d'évaluation (les échelles MADRS, CGI, MoCA, BDI, l'évaluation de la qualité de vie (QALYS) évaluée par les questionnaires EQ-5D et WPAI) [32-33-34].

Lorsque la rémission est atteinte, le traitement pharmacologique se poursuit encore sur 6 à 9 mois à posologie identique, afin de consolider la rémission et éviter toutes rechutes.

Lorsque le patient est considéré comme guéri, c'est à dire avec une rémission complète de plus de 6 mois, une absence de symptômes résiduels, ainsi qu'un retour à la normale sur un plan social, familiale et professionnel. Le médecin peut choisir d'arrêter le traitement pharmacologique de manière très progressive. Il peut également choisir de poursuivre un traitement de maintien. En effet si un patient a déjà connu plusieurs épisodes dépressifs, il est recommandé de poursuivre un traitement de maintien qui pourra durer plusieurs années. Le risque de rechute est diminué de 25% lors de la poursuite d'un traitement antidépresseur [35].

La stratégie thérapeutique globale de la HAS concernant les épisodes dépressifs d'intensité légère, modérée et sévère est présentée en annexe 3.

ii. Les moyens thérapeutiques

Un tableau synthétisant les différentes familles de molécules, leur mode d'action ainsi que leurs effets indésirables est présent dans les annexes 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4.

1. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs ont pour but d'inhiber la dégradation ou la recapture des neurotransmetteurs. Ils sont choisis en fonction de leur rapport efficacité/tolérance [36].

1) Les différentes familles

a. Les IMAO : inhibiteurs des monoamines oxydases

La MAO (monoamine oxydase) est une enzyme intracellulaire, que l'on retrouve au niveau mitochondrial. La MAO A utilise préférentiellement la noradrénaline (NA) et la sérotonine(5HT), comme substrats. Tandis que la MAO B utilisera majoritairement la phényléthylamine. Les MAO ont pour rôle la conversion des catécholamines en aldéhydes.

Les IMAO entraînent une inhibition non compétitive et irréversible des MAO. Cela permet une augmentation rapide et sur plusieurs semaines, de la sérotonine et de la noradrénaline.

a.1) IMAO A

Ils sont sélectifs vis à vis des MAO A, cela leur confère une meilleure tolérance et un maniement plus aisé, grâce à leur spécificité d'action. Ils possèdent un effet antidépresseur, sans effet sédatif et anxiolytique.

Il y a moins d'effets indésirables qu'avec les IMAO mixtes.

a.2) IMAO B

Ils ne possèdent pas d'AMM pour la dépression et sont utilisés dans le traitement du Parkinson.

a.3) IMAO mixte

Ce sont des IMAO non sélectifs vis à vis des MAO A et B. Ils induisent donc plus d'effets indésirables, dus au blocage de la dégradation des catécholamines, que les IMAO A.

b. Les inhibiteurs de recapture

Ils permettent de bloquer la recapture de la sérotonine au niveau des dendrites et des axones. L'augmentation de sérotonine qui en découle entraîne une désensibilisation des auto-récepteurs (down-régulation). Les neurones sont alors obligés de libérer plus de sérotonine au niveau des axones, ce qui induit une désensibilisation des récepteurs en post synaptique, mais également une restauration des récepteurs nucléaires aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, d'une part au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais aussi au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, permettant ainsi un retour à la normale du taux de cortisol.

Leur mise en place nécessite 4 à 8 semaines et entraîne un risque de levée d'inhibition due au regain d'énergie, et donc de passage à l'acte.

b.1) Les tricycliques ou imipraminiques

Les imipraminiques agissent, de manière non spécifique, sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette classe entraîne de nombreux effets secondaires.

Les tricycliques entraînant une possible toxicité cardiaque, il est nécessaire de réaliser un ECG avant de débiter un traitement.

b.2) Les IRSS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine)

Ils agissent de manière spécifique sur la recapture de la sérotonine. La sélectivité de cette classe permet la disparition des effets indésirables liés au récepteurs α_1 adrénergique.

b.3) Les IRSNadr (inhibiteurs de recapture de sérotonine et noradrénaline)

Ils inhibent de façon sélective la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il y a donc moins d'effets indésirables qu'avec les tricycliques.

c. Les autres ATD (Miansérine, Mirtazapine, Tianeptine)

c.1) Miansérine

Son mode d'action est encore mal décrit, mais elle semble agir comme un antagoniste ou agoniste inverse des récepteurs histaminiques, sérotoninergiques et adrénergiques. Elle permet aussi d'inhiber la recapture de la noradrénaline. La miansérine, en plus de ses propriétés antidépressives, possède des effets anxiolytiques et sédatives.

c.2) Mirtazapine

La mirtazapine agit par antagonisme des récepteurs α_2 et sérotoninergiques.

c.3) Tianeptine

Le mécanisme d'action de la tianeptine dans la dépression n'est pas encore élucidé. Elle augmente la recapture de la sérotonine sans effet à long terme sur les voies sérotoninergiques et permet de moduler la transmission glutamatergique synaptique.

c.4) La vortioxétine

Elle agit comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. La Vortioxétine possède également des propriétés anxiolytiques.

d. Les mélanomimétiques

La mélatonine permet de resynchroniser les cycles du sommeil mais elle semble également avoir des propriétés anti-nociceptives. Les mélanomimétiques sont actuellement utilisés comme antidépresseurs.

e. Le millepertuis

Le mécanisme d'action des propriétés antidépressives du millepertuis, n'est actuellement pas élucidé mais il semble lié aux naphthodianthrones de la plante.

2) Choix d'un traitement antidépresseur

Il existe de nombreuses recommandations dans l'utilisation des différentes molécules antidépressives qui sont listés dans l'annexes 5. GRADE DES RECOMMANDATIONS

Grade A : Recommandations élaborées à partir de preuves scientifiques établies (plusieurs études comparatives randomisées, de résultats tous concordants).

Grade B : Recommandations élaborées à partir d'observations scientifiques de moindre niveau de preuve, avec l'existence d'un accord professionnel sur les résultats.

Grade C : Recommandations élaborées à partir d'un accord professionnel fort, en l'absence de preuves scientifiques.

Lorsque le patient présente des symptômes dépressifs subsyndromiques (insuffisant pour être classé comme un épisode dépressif caractérisé) ou un épisode dépressif caractérisé

d'intensité légère, les recommandations sont d'orienter le patient vers une psychothérapie et non un traitement pharmacologique.

En cas d'échec de la psychothérapie ou de la présence d'un épisode dépressif plus important, le choix de l'antidépresseur se portera sur la molécule la mieux tolérée et la moins toxique en cas de surdosage.

D'après les dernières recommandations [30], les molécules de premières intentions sont les IRRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), les IRSNa (Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) et les « autres antidépresseurs » à l'exception de la tianeptine, l'agomélatine et la vortioxétine. Ces recommandations se basent sur le profil de tolérance et de sécurité d'emploi des molécules.

Les molécules de deuxième intention sont les tricycliques qui présentent un nombre d'effets indésirables et interactions médicamenteuses plus importants avec un risque de surdosage supérieur.

En troisième intention, on retrouve les IMAO (Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase) mais aussi la tianeptine, l'agomélatine et la vortioxétine.

La prescription des IMAO est réservée au psychiatre, ces molécules nécessitent un régime diététique spécifique afin d'éviter les crises hypertensives. La tianeptine est une molécule de 1ère intention dans de nombreux pays mais, en France, on la place en troisième intention en raison du risque de dépendance et d'abus qu'elle représente, elle est réglementée comme un apparenté aux stupéfiants. L'agomélatine est également une molécule de 1ère intention à l'étranger, les recommandations françaises prennent en compte sa toxicité hépatique dans son classement. Et enfin, la vortioxétine se retrouve avec les molécules de troisième intention de par sa « nouveauté », en effet nous n'avons que très peu de recul sur sa tolérance.

Les recommandations préconisent également une association antidépresseur et antipsychotique pour une prise en charge efficace, lors de la présence de caractéristiques psychotiques.

Le choix de l'antidépresseur se base sur ces recommandations mais également sur les attentes du patient, les différents effets indésirables, le risque de surdosage associé et les traitements antérieurs.

La posologie doit respecter les recommandations de bonnes pratiques mais aussi induire la meilleure tolérance possible pour le patient. Une bonne observance (80% de la dose réellement administrée) est indispensable pour une bonne prise en charge de la dépression.

S'il y a un risque immédiat de suicide ou une résistance avérée à de nombreux traitements pharmacologiques, les recommandations se tournent alors vers l'ECT.

2. Les anxiolytiques

Dans la dépression les anxiolytiques sont utilisés pour traiter les symptômes anxieux, ils ne permettent pas de traiter une dépression à eux seul.

Les différentes familles d'anxiolytiques agissent sur l'un ou l'autre des trois cibles suivantes : le GABA, la sérotonine et l'histamine.

On y retrouve les benzodiazépines anxiolytiques, la buspirone, des antihistaminiques, la captodiamine et l'étifoxine.

3. Les neuroleptiques

Les antipsychotiques peuvent être utilisés dans le traitement à court terme de symptômes comme les hallucinations, les idées délirantes et la confusion pouvant se produire lors d'un épisode dépressif sévère. Ils sont aussi utilisés comme sédatifs, pour l'insomnie, l'anxiété et l'agitation.

On les associe souvent aux antidépresseurs ou aux thymorégulateurs lors de leurs initiations jusqu'à ce qu'ils soient pleinement efficaces. Attention pour tous les neuroleptiques, il existe un risque d'apparition d'un syndrome malin, il touche environ 2% des patients sous neuroleptiques. Sa survenue entraîne des hyperthermies inexplicables, une déshydratation, des rigidités musculaires, des troubles neurovégétatifs et de la conscience. Si les neuroleptiques ne sont pas arrêtés immédiatement il y a un risque de mortalité dans les 48h.

1) Les différentes familles

a. Les classiques

Les neuroleptiques classiques possèdent une forte affinité pour les récepteurs D2 qu'ils inhibent.

Cela induit un effet antipsychotique par action sur la voie méso limbique. Il existe 4 grands groupes chez les neuroleptiques classiques. Chaque molécule agit de manière plus ou moins spécifique sur les récepteurs, entraînant des effets plus ou moins importants.

b. Les atypiques

Les neuroleptiques atypiques possèdent une affinité plus forte pour les récepteurs 5HT2 et plus faible pour les récepteurs D2 en comparaison avec les neuroleptiques classiques. Il y a donc une diminution des troubles extrapyramidaux. Il existe également 4 grands groupes chez les neuroleptiques atypiques.

4. Les hypnotiques

Chez les patients dépressifs, on retrouve souvent des troubles de l'endormissement. Les hypnotiques permettent d'induire ou de maintenir le sommeil, leur utilisation dans la dépression,

comme dans toutes pathologies, doit être limitée dans la durée pour éviter tout risque de dépendance. On retrouve trois types de molécules hypnotiques :

- Les benzodiazépines hypnotiques
- Les apparentés aux benzodiazépines
- Les antihistaminiques

5. Les thymorégulateurs

a. Les sels de lithium

Ils sont majoritairement utilisés dans le traitement de la bipolarité, mais ils se révèlent efficaces dans le traitement des dépressions résistantes. L'ion lithium possède une structure semblable à l'ion sodium, cela lui permet lors de la dépolarisation d'une cellule de rentrer à l'intérieur à l'aide des canaux sodium. Cet influx de lithium va entraîner une augmentation de la dépolarisation de cette cellule. Une fois à l'intérieur, le lithium ne peut pas ressortir à l'aide des pompes sodium-potassium car elles ne le reconnaissent pas. Cela provoque un maintien de la dépolarisation et donc une augmentation de l'excitabilité neuronale. L'augmentation de la dépolarisation et de l'excitabilité neuronale vont contribuer à l'effet antidépresseur des sels de lithium. Le lithium possède aussi un mécanisme jouant sur la diminution de l'excitabilité neuronale, lui conférant ainsi ses propriétés thymorégulatrices. Cette action repose sur l'inhibition du recyclage des inositols, entraînant une diminution des inositols triphosphates liés aux phospholipides membranaires. Le lithium possède une marge thérapeutique étroite et nécessite une surveillance régulière de la lithémie, lors de la mise en place et du suivi du traitement. Le lithium possède de nombreux effets indésirables sur le plan neuropsychique, endocrinien, cutanée, cardiaque, hématologique et a un effet tératogène. Il est donc indispensable de réaliser un bilan rénal, thyroïdien, une NFS et un test de grossesse avant d'initier le traitement.

iii. Place de l'observance dans la dépression

L'observance se définit comme le respect de la prescription du médecin en termes de doses pharmacologiques ou de séances de psychothérapies mais aussi de conseils associés. Une observance peut être totale, partielle ou nulle.

Dans la prise en charge de la dépression, Johnson a réalisé deux études en 1973 et 1974 sur l'observance.

En 1973, il a démontré que 68% des patients de son étude n'étaient pas observants sur une période de 6 semaines, allant jusqu'à un arrêt total de la médication. En 1974, il élargit le panel de participants, le résultat est alors similaire, 65% des patients ne sont pas observants et finissent par arrêter leur traitement.

En 1994, Maddox réalise une nouvelle étude sur l'observance dans le traitement de la dépression. Ces résultats sont similaires à ceux de Johnson et lui permettent d'identifier les différentes raisons d'une observance nulle. Sur un traitement de 10 semaines :

- 30% des patients ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables,
- 35% ont décidé d'arrêter car ils se sentaient mieux,
- 7% ont arrêté avant la deuxième semaine car ils ne ressentaient pas d'amélioration,
- 15% ont arrêté car le traitement leur a été donné sans leur donner la raison,
- 17% ont arrêté pour d'autres raisons tels que la peur de la dépendance ou des traitements pharmacologiques en eux même.

Actuellement, les raisons d'une mauvaise observance sont toujours identiques à celles relevées dans l'étude de Maddox. Les psychiatres peuvent l'évaluer à l'aide des scores du Morisky et BMQ, mais également lors d'une discussion avec le patient.

Pour améliorer cette observance qui est indispensable à la réussite du traitement, il est important d'obtenir une vraie adhérence au traitement par le patient. Pour cela, les effets indésirables doivent lui être expliqués à l'avance, le délai de mise en place et les enjeux du traitement doivent être compris par le patient, mais aussi l'importance d'une bonne observance.

Le médecin essaiera d'adapter le traitement (heure de prise, nombre de comprimés, effets indésirables acceptables par le patient ou non...) en fonction de chaque patient. L'entourage du patient peut être un allié dans l'amélioration de l'observance du patient, en particulier chez un sujet âgé.

L'observance dans la prise en charge de la dépression est un enjeu majeur car une observance partielle entraîne des résistances au traitement pharmacologique et donc une prise en charge qui se complique.

iv. Prise en charge de la résistance pharmacologique

La résistance pharmacologique est définie comme : « Échec d'au moins deux essais successifs de traitement antidépresseur bien conduits en termes de dose et de durée ». La durée de traitement nécessaire pour conclure à un échec est de 12 semaines [37].

Lors de l'apparition d'une résistance au traitement, on peut réaliser une adaptation du traitement par :

- Augmentation de la posologie.
- Changement de molécules.
- Association de plusieurs molécules antidépresseurs de classes différentes

Mais également essayer la potentialisation de ce traitement par l'addition :

- D'un traitement pharmacologique n'ayant pas de propriété antidépressive, cela permet de renforcer les effets du traitement antidépresseur utilisé.
- De lithium, qui possède un effet potentialisateur avec toutes les classes d'antidépresseurs. (De Montigny 1981)
- De valproate de sodium
- De lamotrigine
- D'antipsychotiques
- De méthodes non pharmacologiques.

Face aux nombreuses contraintes liées à une prise en charge médicamenteuse de la dépression, telle que l'apparition d'effets indésirables, de résistances pharmacologiques ou de tolérances, il est important de proposer d'autres méthodes de prise en charge de la dépression.

C) Traitement non médicamenteux de la dépression

i. Neurostimulation

1. l'ECT

1) Définition

L'Électroconvulsivothérapie est aussi appelée sismothérapie, elle a été inventée par deux psychiatres italiens Ugo Cerletti et Lucio Bini. Les premiers essais sur les maladies mentales ont été réalisés en 1938. Mais son utilisation fut désapprouvée dans les années 60-70, puis réutilisée à partir des années 80.

Le principe est de déclencher une crise d'épilepsie, sous anesthésie générale, à l'aide d'un courant électrique transcrânien [39]. Le patient sous anesthésie générale et curarisé va recevoir un courant de 0,8 ampères durant moins de 8 secondes. Les séances auront lieu 2 à 3 fois par semaines et pourront s'étaler jusqu'à une vingtaine de séances, suivies de séances de consolidations [40].

Cette technique est également difficilement utilisable en dehors d'un contexte hospitalier

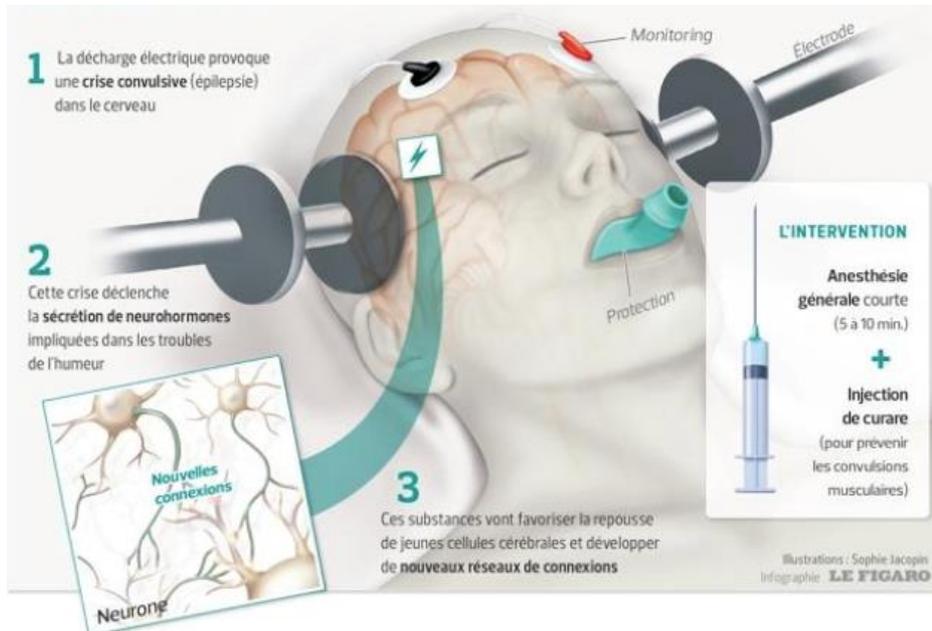


Figure 6 : Électroconvulsivothérapie. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/11/27/24353-sismotheapie-fait-etincelles-contre-depression-severe>

2) Indications

L'ECT est utilisée en première intention lors d'épisodes dépressifs chroniques associés à un risque suicidaire et en deuxième intention lors d'épisodes dépressifs chroniques résistants aux traitements pharmacologiques [41]. Cette recommandation a été donnée pour la première fois en 1997, par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé.

L'ECT est également utilisée pour les accès maniaques chez les patients bipolaires et pour gérer les patients schizophrènes lorsque les neuroleptiques sont insuffisants [38-42-43-44-45-46].

3) Bénéfices

Pour citer Cucchia et Weyeneth [45] "Malgré l'accumulation des connaissances sur les effets neurobiologiques de l'ECT, les mécanismes sous-tendant et son effet thérapeutique demeurent très mal élucidés."

Actuellement, trois théories tentent d'expliquer le mécanisme de l'ECT, la théorie anticonvulsivante, la théorie neurotrophique et la théorie neuroendocrinienne. La théorie anticonvulsivante démontre une augmentation de la transmission GABAergique et opioïdique. La théorie neuroendocrinienne indique une augmentation des neurotransmissions sérotoninergiques et dopaminergiques, ainsi que l'augmentation du facteur BDNF. La théorie neurotrophique quant à elle, démontre une neurogénèse.

4) Effets indésirables et contre-indications

L'ECT ne provoque pas de lésions cérébrales objectivables (niveau de preuve de grade A), mais elle peut entraîner, en post stimulation, des pertes de mémoire et d'orientations transitoires.

Pendant la stimulation les patients peuvent subir des céphalées, des douleurs musculaires mais également des arythmies cardiaques réversibles à l'arrêt de la stimulation.

L'ECT est contre indiquée chez les patients souffrant d'hypertension intracrânienne. Il faut également être vigilant chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde récent ou une hémorragie intracrânienne.

2. La rTMS

1) Définition

Il s'agit d'une méthode de stimulation magnétique transcrânienne répétée qui repose sur les propriétés neuromodulatrices de l'excitabilité corticale. Le mécanisme d'action a été décrit par Michaël Faraday en 1831. Un courant électrique placé dans un circuit fermé crée un champ magnétique qui à son tour génère un courant électrique secondaire. On pose une bobine de cuivre sur le crâne du patient, à l'intérieur duquel circule un courant électrique, qui génère un champ magnétique. Celui-ci traverse l'os et la dure mère et induit un champ électrique secondaire, qui va dépolariser les neurones jusqu'à 1,5 à 2,5 cm de profondeur et permettre une libération de neuromédiateurs. On décharge en même temps plusieurs stimulations pour obtenir la rTMS. Cette technique est difficilement utilisable en dehors d'un contexte hospitalier. L'appareil de rTMS est un DM de classe IIa.



Figure 7 : Appareils de rTMS. <https://machine-neuroad.weebly.com/la-stimulation-magneacutetique-transcracircnienne.html>

2) Indications

Le premier appareil de rTMS a été créé en 1990 par Pascual-leon et al. La rTMS a été utilisée dans de nombreuses études depuis 20 ans. Mais, son approbation officielle par la Food and drug administration dans le traitement des EDM a été donnée en novembre 2009 [38-46-47-48].

La rTMS est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs résistants à plus de deux antidépresseurs (niveau de preuve de Grade A) [49-7]. Elle est également indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques résistantes.

3) Bénéfices

De nombreuses études ont démontré une modulation de l'excitabilité corticale. Plus précisément un effet excitateur des hautes fréquences (>1 Hz) et un effet inhibiteur des basses fréquences (≤ 1 Hz) [49].

4) Effets indésirables et contre-indications

Malgré une très bonne tolérance, la rTMS peut induire de faibles tensions des muscles faciaux pendant la stimulation, mais également des céphalées.

La rTMS est contre indiquée aux patients portant un matériel métallique à moins de 30 centimètres de la tête, mais également aux femmes enceintes, aux enfants et aux patients ayant des antécédents de crises épileptiques [50].

3. La tDCS

1) Définition

La tDCS est une méthode de stimulation à courant direct. Cette méthode étant l'objet de cette thèse, elle sera décrite plus en détail, dans la deuxième partie.



Figure 8 : Appareils de tDCS. <https://nbml.ir/EN/services/tDCS-Lab>

2) Indications

La tDCS est actuellement utilisée dans le cadre de la recherche, de nombreux protocoles sont en cours. Actuellement, elle semble avoir un effet pour plusieurs indications : la dépression, la maladie Alzheimer, la maladie de parkinson, la maladie d'Huntington, la parésie d'un membre, la fibromyalgie, l'autisme, la schizophrénie et les troubles de déficit de l'attention / hyperactivité [51-52-53-54-55].

3) Bénéfices

Cette méthode est fiable, simple à mettre en œuvre et peu coûteuse. Elle permet une modulation corticale avec très peu de risques et d'effets indésirables. De nombreuses études mettent en avant l'efficacité de la tDCS dans plusieurs maladies psychiatriques.

4) Effets indésirables et contre-indications

La tDCS possède peu d'effets indésirables, on rapporte des rougeurs, de légers picotements, quelques maux de tête, et dans les cas les plus graves des brûlures.

Il existe plusieurs contre-indications tel que la présence :

- D'implant métallique dans le cerveau,
- D'antécédent de maladie neurologique comme un anévrisme ou une tumeur,
- D'un stimulateur cardiaque,
- D'épilepsie,
- D'eczéma du cuir chevelu.

ii. Psychothérapie

1. Définition

Il existe différents types de psychothérapies qui peuvent être individuelles, familiales ou de groupe.

Les trois grands types de psychothérapies sont :

-La thérapie cognivo-comportementale (TCC), elle repose sur la prise en compte du problème actuel en intégrant l'histoire du patient. Elle permet d'étudier le lien entre les pensées, les émotions et les comportements.

- La thérapie de résolution de problème, qui estime qu'une faible capacité de résolution des problèmes est un facteur de risque face à des événements stressants de la vie

- La thérapie interpersonnelle, elle se base sur le fait que les problèmes interpersonnels contribuent aux problèmes psychologiques.

Le choix d'une psychothérapie repose sur l'avis du psychiatre mais aussi sur les besoins et les demandes du patient [56-57].

2. Indications

Les psychothérapies sont actuellement recommandées dans la prise en charge de toutes les dépressions.

Elles peuvent être l'unique prise en charge dans des dépressions légères, mais aussi associées à un traitement pharmacologique ou à une méthode de neurostimulation dans des épisodes plus sévères [3-58-59].

3. Bénéfices

Toutes les psychothérapies ont pour but d'augmenter la qualité de vie du patient en diminuant les symptômes liés à la dépression. Elles permettent également de diminuer la fréquence de récurrence et de maintenir une rémission.

La TCC cherche à comprendre l'origine du comportement négatif, le but étant de dépasser les symptômes invalidants et de favoriser des comportements plus adaptés.

La thérapie de résolution de problème aide le patient à augmenter sa capacité à résoudre des problèmes afin d'améliorer sa réaction face aux événements stressants, en appliquant des stratégies spécifiques.

La thérapie interpersonnelle permet de mettre en relation la modification d'intensité des différents symptômes dépressifs avec les événements de vie du patient. Et mettre en place des moyens de résolutions des différents soucis personnels.

4. Déroulement des séances

Les séances peuvent s'étaler de quelques semaines à quelques mois, en fonction des besoins du patient et de la sévérité des épisodes dépressifs.

3) DEUXIÈME PARTIE : Règlementation et prise en charge des dispositifs médicaux en France

Le règlement 2017/745 européen, qui remplace les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE, définit un dispositif médical comme étant « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci :
 - Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;
 - Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ;

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. ».

Il existe différents types de DM, classés en fonction de leur(s) risque(s) :

Annexe VIII du règlement 2017/745 :

-Classe I : Risque faible : On y trouve les compresses, lunettes, béquilles, seringues, gants...

-Classe IIa : Risque potentiel modéré/mesuré : On y trouve les lentilles de contacts, couronnes dentaires, aiguilles, tensiomètres...

-Classe IIb : Risque potentiel élevé/important : On y trouve les préservatifs, oxymètres, couveuses des nouveaux nés...

-Classe III : Risque élevé : On y trouve les stents, prothèses, neuroendoscopes, implants mammaires...

Pour développer un DM, il y a 4 étapes majeures [60] :

- Évaluation en vue de la mise sur le marché
- Évaluation en vue d'une prise en charge et d'une tarification en France

- Les enjeux du développement clinique
- Le suivi clinique après mise sur le marché et remboursement.

Nous allons nous intéresser aux deux premières étapes de développement d'un DM qui seront réalisées avant l'utilisation d'un DM sur le marché. En 2015, on dénombrait de 800 000 à 2 000 000 références de DM disponibles et leur remboursement est en constante augmentation.

A) Mise sur le marché des dispositifs médicaux

Afin d'obtenir une mise sur le marché le dispositif médical (DM) doit correspondre à la définition du règlement 2017/745 en fonction de sa classe. Cette définition induit une grande hétérogénéité dans les différents DM référencés. C'est le fabricant qui définira la classe de son DM en se référant à l'annexe VIII du règlement 2017/745 [61].

Pour son Dispositif Médical, le fabricant doit également obtenir le marquage CE, qui est obligatoire sur tout le marché européen, démontrant qu'il répond aux exigences générales en matière de sécurité et de performances. Le fabricant devra également s'assurer du bon référencement de son DM dans la base de données IUD (Identifiant Unique des Dispositifs). L'IUD appartient à la base de données européenne qui est en train de se mettre en place pour les dispositifs médicaux et qui est défini par le règlement (UE) 2017/745.

Pour obtenir le marquage CE, le fabricant doit recourir à un organisme notificateur. En France, il y a un seul organisme notifié, par l'ANSM, pour l'évaluation des dispositifs médicaux : le groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux (GMed) du laboratoire national de métrologie et d'essai dans le domaine médical santé (LNE/G-Med). Cependant, il existe d'autres organismes notifiés en Europe. Le fabricant est libre de solliciter celui de son choix.

Au finale, l'ANSM est l'autorité compétente pour la vérification des différents critères obligatoires à la mise sur le marché du DM (marquage CE, IUD et classification du DM).

B) Remboursement des DM en France

Une fois les critères de mise sur le marché validés, le DM peut être commercialisé sur le marché européen. Si les fabricants souhaitent obtenir une prise en charge de leur dispositif médical, de nouvelles démarches seront nécessaires.

En effet, ils devront soumettre leur dispositif médical à une évaluation de technologie de santé, en vue d'une prise en charge et d'une tarification en France. Le DM pourra alors être remboursé directement par la sécurité sociale ou être inclus dans le remboursement d'un acte.

i. Remboursements actuels des DM en ville

Il concerne les DM à usage individuel utilisé au domicile du patient, cette prise en charge est possible suite à l'inscription du DM à la LPPR.

Si l'usage d'un DM, en ville, nécessite la présence d'un professionnel de santé, sa prise en charge est alors liée au tarif de l'acte réalisé, ils sont dans ce cas inscrits à la CCAM. Des schémas explicatifs sont présentés en annexes 6, 7 et 8.

Si la création d'un acte associé à l'utilisation du DM est nécessaire, son instruction sera faite en parallèle de l'inscription du DM à la LPP. La procédure d'inscription à la LPPR est détaillée en iii.

ii. Remboursements actuels des DM dans les établissements de santé

Dans les établissements de santé, on suit le principe de la tarification à l'activité (T2A) mise en place en 2004, les DM sont donc principalement financés par les groupes homogènes de séjour (GHS), ils sont alors inscrits à la liste intra GHS, et ne nécessitent pas d'inscription sur la liste LPPR. Mais un acte médical permettant l'utilisation du DM doit exister ou être créé. Cette demande se fait par les sociétés savantes auprès de la HAS et demande de monter un dossier complet sur l'apport et la nécessité de la création de cet acte [62].

La tarification T2A repose sur l'allocation d'un budget en fonction de l'activité produite, cela passe par la création de GHM (groupe homogène de malade) et de GHS (groupe homogène de séjour) pour lesquels le ministère de la santé a fixé un tarif qui est réévalué tous les ans.

Il n'y a donc pas d'évaluation spécifique à la prise en charge de ces DM, le tarif est négocié par les établissements de santé.

Mais il existe des exceptions pour certains DM qui seront pris en charge en sus du GHS via une inscription à la LPPR. Malgré tout, là encore, l'existence d'un acte est requise [63]. Ces DM doivent également avoir été inscrits au préalable sur la LPPR au titre III ou V. Ils peuvent alors être pris en charge en sus du tarif des prestations hospitalières.

iii. Inscription à la LPPR

Le remboursement des DM à usage individuel, mais également ceux utilisés à l'hôpital et inscrits sur la liste en sus, passe nécessairement par l'obtention d'un code LPP. Ce financement prend en compte le DM en lui-même mais également les prestations nécessaires à son utilisation dans de bonnes conditions. Cette demande est examinée par 2 instances : La HAS et le CEPS.

La HAS a pour objectif de simplifier l'accès aux DM pour les patients. C'est pour cela qu'elle a instaurée l'évaluation de technologie de santé (ETS). C'est une commission de la HAS, le CNEDiMTS, qui sera responsable de cette évaluation [64]. L'ETS est un processus pluridisciplinaire qui prend en compte les enjeux sociaux, économiques, organisationnels et éthiques d'une technologie de santé. Cette évaluation a pour but de clarifier l'approche clinique et l'approche

économique en tenant compte de la qualité de vie liée à la santé du patient. La qualité de vie permet de définir de manière légitime le bénéfice de l'utilisation d'un dispositif médical, du point de vue du patient. Cela va permettre de quantifier le bénéfice clinique de chaque DM mais également d'établir un ordre pour aider à allouer les ressources collectives. Cette ETS est nécessaire à l'obtention d'une prise en charge d'un DM.

Le CEPS ou comité économique des produits de santé est un organisme interministériel placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Son rôle est de définir le prix des médicaments et les tarifs des DM pris en charge par l'assurance maladie.

Il existe 5 titres de LPPR :

- **Titre I** : les DM pour le traitement à domicile, l'aide à la vie, l'alimentation et les pansements.
- **Titre II** : Les orthèses et les prothèses
- **Titre III** : Les DM implantables, implants ou greffons tissulaires d'origine humaine
- **Titre IV** : Véhicules pour handicapés physiques
- **Titre V** : Les DM invasifs non éligibles au titre III due à leurs caractères invasifs ou leurs critères de pose.

C'est le fabricant ou le distributeur du DM qui doit réaliser la demande d'inscription à la liste, soit par description générique, soit sous nom de marque. Un schéma résumant l'inscription du DM sur la LPPR est disponible en annexe 9.

1. Inscription sous nom de marque

L'inscription sous nom de marque nécessite le dépôt d'un dossier de demande de remboursement auprès du ministère de la santé et d'en adresser une copie à la CNEDiMTS.

Elle est possible pour :

- Les DM présentant un caractère innovant
- Un produit unique
- Un DM nécessitant un suivi particulier en termes de dépense de santé, pour la santé publique ou pour un contrôle des spécifications techniques.

Le nom commercial qui sera choisi correspondra à un produit unique ayant son propre code LPPR et fabriqué par une seule entreprise. Cette inscription peut être transitoire avant une inscription sur la liste des génériques ou réévaluée tous les 5ans. Lors de l'évaluation de ces DM plusieurs critères sont regardés :

- Usage du DM en fonction de l'indication thérapeutique
- Le service attendu et l'amélioration de ce service

- La fréquence de pose ou d'utilisation de ce DM (une fréquence inférieure à 20% est un point favorable à l'inscription en sus)
- L'estimation du coût par rapport au tarif de prestation hospitalière (un coût supérieur à 30% du tarif en GHS est un point favorable à l'inscription en sus).
- Le respect du principe d'égalité de traitement.

Une évaluation de l'amélioration du service attendue (ASA), qui repose sur la comparaison du nouveau DM avec le traitement de référence, est réalisé par la CNEDiMITS, afin de justifier si l'inscription à la demande de remboursement est recommandée. L'ASA peut être majeure (I), importante (II), modérée (III) ou mineure (IV).

Lorsque le dossier est accepté, des négociations concernant le tarif de prise en charge auront lieu entre le fabricant et le CEPS. L'inscription sous nom de marque est possible pour une durée maximale de 5 ans. Ensuite elle devrait subir une réévaluation.

2. Inscription par description générique

Un DM inscrit en « description générique » correspond à un groupe homogène de DM ayant les mêmes spécifications techniques. La liste LPP pour les génériques nécessite de prouver une similitude avec le groupe existant pour :

- Une indication de prise en charge
- Un même service rendu
- Une spécification technique commune
- Un tarif de remboursement

Cette inscription est valable 10 ans renouvelable. Le fabricant devra alors étiqueter son DM selon la nomenclature de la LPPR mais également déclarer, son inscription sous le code correspondant, à l'ANSM.

Lors de cette inscription, tout le groupe homogène de DM peut être réévalué par le CNEDiMITS, et une nouvelle négociation du tarif peut être réalisée par le CEPS. Des schémas et un arbre décisionnel pour l'inscription d'un DM sont présentés dans les annexes 8,9 et 10.

C) Prise en charge dérogatoire : Le forfait innovation

Le forfait Innovation permet une prise en charge dérogatoire et temporaire d'un DM ou d'un acte innovant en contre partie de la réalisation d'études permettant d'obtenir des informations cliniques et médico-économiques nécessaires à son évaluation. Il est attribué après avis de la HAS et du ministre chargé de la santé qui l'officialise par la parution d'un arrêté spécifique. Son évaluation repose principalement sur les données existantes et la présence d'un protocole lié à l'étude proposée.

4) TROISIÈME PARTIE : Intérêt de l'utilisation de la tDCS dans la dépression en France, une évaluation de la technologie de santé

Dans cette partie, nous ne parlerons que de l'utilisation de la tDCS à l'hôpital. En effet, en France pour des raisons de sécurité la tDCS n'est pas encore utilisée à domicile.

A) Introduction

Face à ces obstacles de résistance, de tolérance et d'observance, il est indispensable de proposer des alternatives thérapeutiques, comme les techniques de neuromodulation non invasives, comme la stimulation transcrânienne à Courant continu Direct (tDCS pour transcranial Direct Current Stimulation). Elle permet de stimuler et modifier la réponse des neurones à l'aide d'un courant électrique continu de faible intensité (1 à 2 mA).

B) Présentation du DM

Il s'agit d'une méthode de neurostimulation qui permet de moduler l'excitation cérébrale à l'aide de 2 électrodes, qui délivrent un courant de 2mA. Les sessions de tDCS sont actuellement de 10 à 30 minutes.

i. Définition

La tDCS est un dispositif médical de la classe IIa [42]. Elle est définie comme une méthode de neurostimulation non invasive qui permet de modifier l'excitabilité corticale. Il s'agit d'une stimulation cathodique qui permet d'améliorer les fonctions soutenues par l'air stimulé, en modulant l'activité neuronale à l'aide d'un débit faible de courant électrique continu. La stimulation anodique entraîne une augmentation de l'excitabilité corticale et la stimulation cathodique tend à diminuer l'excitation corticale. Dans les deux cas, cela permet de modifier le potentiel de membrane ce qui favorise ou inhibe les transmissions des signaux neuronales. Les électrodes sont positionnées de manière à cibler certaines régions cérébrales. Les effets antidépresseurs de la tDCS sur le DLPFC (DorsoLatéral PréFrontal Cortex) sont connus depuis 2006 [33]-[65]-[66]-[67]-[68]-[69]-[70]-[71]-[72]. Seule une partie de l'influx atteindra le cortex et ses neurones, environ 40 à 60% de cet influx sera perdue pendant la stimulation. Il y a un effet cellulaire immédiat qui s'explique par l'effet de polarisation direct des terminaisons axonales, qui va entraîner une modulation de la transmission synaptique et une libération des neurotransmetteurs. Cet effet immédiat est suivi d'un effet retardé qui perdurent après l'arrêt de la stimulation. L'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate perdure 1 heure, elle correspond à l'effet retardé. Enfin il existe un effet rémanent qui dépend de l'intensité et de la durée de la stimulation.

ii. Indications

Actuellement, la tDCS est majoritairement utilisée dans le cadre de la recherche. En psychiatrie, les protocoles actuellement proposés permettent de prendre en charge les dépressions, les hallucinations dans la schizophrénie, le craving dans les addictions et les troubles anxieux. De nombreuses études prouvent actuellement un effet significatif pour la tDCS active en comparaison avec une tDCS placebo dans la prise en charge des patients dépressifs et l'obtention d'une rémission [73]-[73]-[75]-[76]-[77].

iii. Bénéfices

Cette méthode est fiable, simple et peu coûteuse. Elle permet ainsi une modulation corticale avec très peu de risques et d'effets indésirables. D'après Lefaucheur et al « le niveau B des preuves recommande la tDCS au niveau du DLPFC pour la prise en charge de la dépression sévère sans résistance aux médicaments » [7].

iv. Effets indésirables et risques

Les contre-indications à la tDCS sont la présence d'un pacemaker ou d'une implantation cérébrale d'un objet métallique.

Les effets indésirables de la tDCS sont les picotements, les brûlures et l'apparition d'un flash lumineux lors d'un arrêt brutal de la stimulation.

v. Réglementation

Les appareils de stimulation utilisés disposent du marquage CE.

C) Aspect clinique

i. Analyse de publications sur la tDCS dans le traitement des dépressions majeurs

1. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2019 [78].

Cette étude a pour but de démontrer l'efficacité de la tDCS dans le traitement des dépressions sévères. Sur les 132 études pertinentes, dans les recherches bibliographiques, 9 ont été retenues par rapport aux critères d'exclusions. Cela représente un panel de 623 patients. Finalement, la tDCS se révèle avoir un effet significatif dans l'amélioration du HDRS-17. Cela permet de dire que la tDCS est efficace dans le traitement des troubles dépressifs. Les prochaines études devront se porter sur les différents paramètres de stimulation (temps d'une séance, durée

de la cure, traitement d'entretien...) afin d'améliorer la prise en charge des patients dépressifs par la tDCS.

2. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings, 2012 [79].

Cette étude reprend l'histoire et le mécanisme de la tDCS. Elle fait également l'inventaire des 19 essais menés sur la tDCS depuis 2006. Les trois axes d'études soulevés par cette étude sont l'utilisation de la tDCS avec des traitements pharmacologiques, la possible utilisation de la tDCS à domicile pour faciliter l'observance et l'entretien de l'effet obtenu par la tDCS. Cette étude conclut sur les avantages de la tDCS comme son caractère non invasif, son faible taux d'effets secondaires et son coût relativement faible par rapport aux autres méthodes de neurostimulation.

3. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression [68].

Le but de cette étude est de mettre en avant l'efficacité de la tDCS placée en regard du cortex préfrontal, par rapport à une tDCS placée en regard du cortex occipital ou par rapport à une tDCS placebo. Cette étude conclut sur un effet significatif de la tDCS seulement lorsqu'elle est placée en regard du cortex préfrontal.

4. Protocole DISCO : Cost-utility analysis of transcranial direct current stimulation (tDCS) in non-treatment-resistant depression: the DISCO randomised controlled study protocol [80].

DISCO est une étude médico-économique, portant sur un dispositif médical, multicentrique, nationale, randomisée, prospective, ouverte, en groupes parallèles, dont l'objectif sera de réaliser une analyse coût-utilité selon la perspective sociétale et un horizon temporel de 12 mois de la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé en échec d'1 ou 2 médicament(s) maximum pris successivement ou en association, par tDCS en complément de la prise en charge usuelle comparée à une prise en charge usuelle sans tDCS. L'étude DISCO évaluera, entre autres, l'acceptabilité et la tolérance de la tDCS chez des patients dans le cadre de soins primaires. L'une des questions portera sur la possibilité par le patient d'envisager d'avoir un tel soin à domicile. L'hypothèse de cette étude est de proposer la tDCS dans la prise en charge précoce (patients en échec d'un à deux traitements) des dépressions unipolaires et bipolaires, en association à la prise en charge usuelle, avec un suivi de 12 mois, pourrait permettre de limiter l'aggravation de la dépression, d'optimiser les consommations de soins et les coûts de prise en charge tout en améliorant la qualité de vie des patients et en leur permettant une reprise d'activité plus précoce, en comparaison à une prise en charge usuelle seule. La tDCS devrait donc être coût-efficace (c'est-à-dire qu'elle devrait présenter

un rapport différentiel de coût par QALY favorable) comparé à la prise en charge usuelle dans le traitement de la dépression.

ii. Analyse des publications : « Association antidépresseurs pharmacologique et tDCS »

1. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial [81].

Cette étude a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la tDCS par rapport à la sertraline. Mais également, d'évaluer la combinaison de la tDCS avec la sertraline. L'hypothèse formulée à ce sujet est que la combinaison de la tDCS avec la sertraline possède une efficacité supérieure à la tDCS seule ou à la sertraline seule. De plus, cette étude va permettre d'évaluer si la combinaison est additive ou synergique. Finalement, cette étude a permis de démontrer l'efficacité clinique de la tDCS et son innocuité. Mais également, une efficacité comparable à celle de la sertraline et des effets additifs entre ces deux traitements lorsqu'ils sont combinés.

2. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression [82].

Cette étude a pour but de démontrer la non infériorité de la tDCS par rapport à l'escitalopram. L'hypothèse formulée ici est une diminution du score d'Hamilton, de 50% ou moins de la différence des scores entre escitalopram et placebo, après un traitement par tDCS. Cet essai va également évaluer les effets indésirables et la sécurité de la tDCS comparés à l'escitalopram et le placebo. Au final, cette étude n'a pas permis de montrer la non infériorité de la tDCS par rapport à l'escitalopram, mais l'échantillon était peut-être trop petit pour avoir un résultat probant. Elle a tout de même démontré l'efficacité de la tDCS avec une diminution de 50% du score de l'HDRS et la supériorité de la tDCS par rapport au placebo. Une fois de plus, les effets indésirables de la tDCS restent des rougeurs cutanées, démangeaisons, picotements, faibles brûlures, acouphènes et nervosité. Il n'y a pas d'effets cognitifs dangereux de mis en évidence.

3. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram [83].

Cette étude a pour but de mettre en avant l'efficacité ou non d'une cure de tDCS chez un patient résistant aux traitements pharmacologiques. Finalement dans les deux bras de l'étude, la dépression s'est améliorée de 40 à 47,7% après 10 séances de stimulation. Mais la tDCS active n'a pas montré de supériorité face à la tDCS placebo, cela confirme les premiers résultats. En effet, les

patients ayant une dépression résistante à un traitement pharmacologique, ne sont pas de bons répondeurs à la tDCS active.

Une analyse plus détaillée de ces différents articles est disponible en annexe 11.

D) Aspect organisationnel

i. Matériels utilisés

1. Les quatre principaux distributeurs en France

En France, il y a 4 appareils disponibles :

- le HD-tDCS de chez Soterix Médical
- le Sooma tDCS de chez Sooma Médical
- le Starstim de chez Neuroelectrics
- le Neuroconn Dc Stimulator Mc de chez Neurocare

La société Soterix Médical Inc a été fondée en 2008 dans le but de développer la neuromodulation non invasive. Il s'agit d'une société américaine, dont les produits sont certifiés ISO13485.

Sooma Médical est une société Finlandaise créée en 2013. Elle développe des dispositifs de stimulation cérébrale non invasive. Cette entreprise est agréée ISO13485 et revendique le marquage CE dans l'union européenne.

L'entreprise privée Neuroelectrics a été fondée en 2011 à Barcelone puis s'est étendue à Boston en 2014. Il s'agit également d'une société certifiée ISO13485 qui développe des dispositifs de neurostimulation.

Le groupe Neurocare a été créé en 2014, par la fusion de trois grands groupes Brainclinics Psychology Practice (NL), Brainclinics Education (NL) et neuroConn GmbH (DE).

2. Les consommables

Ces 4 appareils sont utilisés dans le cadre de la tDCS avec un bonnet sur lequel sont placées 2 électrodes, un câble 10 voies qui sera relié aux électrodes, et une pince électrode de terre. Les appareils Starstim, Sooma tDCS et Neuroconn Dc utilisent des électrodes en caoutchouc entourés d'éponges saturées en électrolytes. Alors que HD-tDCS lui utilise des électrodes en gel. Le marquage CE est retrouvé pour les 4 appareils.

ii. Déroulement d'une séance

Les séances de tDCS ne sont actuellement pas les mêmes dans chaque protocole et variable selon les centres. Ici, nous nous basons sur le protocole DISCO et sur l'expérience du CHU de Nantes. Il nécessite la présence d'un technicien formé et d'un(e) infirmier(ère) ou médecin.

Une fois le patient arrivé, on lui installe un bonnet sur la tête avec les électrodes humidifiées et positionnées en regard du DLPFC gauche et du cortex préfrontal orbital droit. Le programme de stimulation est envoyé au boîtier lié aux électrodes. Si tous les paramètres sont optimaux (impédance...), la stimulation démarre. Elle délivre un courant de 2mA pendant 30 minutes. Le patient est ensuite gardé en observation pendant 15 minutes.

iii. Durée d'une cure

Actuellement, la durée des cures est variable d'un protocole à l'autre. Dans le protocole DISCO, la cure est définie par 15 séances de 30 minutes pendant 3 semaines à raison de 5 jours par semaine.

iv. Formation du personnel

La formation du personnel soignant à la technique est relativement simple, la formation ou un rappel des techniques peuvent être effectués par le fournisseur auprès des médecins qui en font la demande.

E) Aspect économique d'une cure

i. Publication : « Coût de production hospitalière de la tDCS dans le traitement de la dépression" [84]

1. Introduction

A notre connaissance, à ce jour, aucune évaluation médico-économique n'a été menée dans le monde sur la tDCS, contrairement à la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) ou l'électroconvulsivothérapie (ECT) [85].

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude préliminaire est d'évaluer le coût de production de la tDCS en traitement d'un EDC en milieu hospitalier, en conditions réelles et pragmatiques. Cette étude a été complétée par une analyse de sensibilité sur des paramètres identifiés comme pertinents.

2. Méthodologie

2.1 Méthodologie générale

La méthodologie, principalement basée sur la comptabilité analytique, a été élaborée par un groupe de travail multidisciplinaire réunissant cliniciens, médecins de santé publique, pharmaciens, responsables administratifs et financiers et économistes de la santé. Elle a été basée sur une recherche bibliographique internationale et Française, et sur une validation collective et concertée des choix des types de coûts à intégrer. Nous avons pris le parti d'adopter une démarche pragmatique et intégrative, en considérant les aspects financiers, économiques, mais aussi cliniques, institutionnels, organisationnels et réels afin que notre estimation soit au plus près de la réalité hospitalière. Ce travail a été mené dans un établissement de santé hospitalo-universitaire. Trois types de coûts ont été distingués, les coûts de matériel, de personnel et de structure. Pour l'estimation de chaque coût, nous nous sommes basés sur la pratique de l'établissement, ainsi que sur la réglementation en vigueur.

Le montant de ces trois types de coût a été estimé, pour calculer le coût de production d'une séance de tDCS, à partir de notre activité annuelle, et en tenant compte du temps que prend une séance. Nous avons ensuite estimé le coût d'une cure intégrale, qui comprend 15 séances. Enfin, pour encadrer par des éléments plus objectifs cette estimation réalisée dans un établissement de santé donné, nous avons mené une analyse de sensibilité déterministe univariée sur les facteurs susceptibles d'impacter le coût de production de cette prise en charge : le prix d'acquisition de l'équipement, la durée d'amortissement, le nombre annuel de séances, et le coût horaire de personnel. Les résultats de cette analyse ont été présentés sous la forme d'un graphique de Tornado (figure A.1) afin de comparer l'incertitude générée par chacun des paramètres [72-86].

2.2 Estimation des ressources nécessaires à la mise en œuvre de la tDCS et source de valorisation

2.2.1 Matériel

L'appareil de tDCS se compose d'un boîtier de stimulation associée à des accessoires (bonnet, électrodes, clip oreilles et câbles).

Nous avons considéré dans ce poste « matériel », l'ensemble nécessaire à la réalisation d'une cure de tDCS, tel que nous l'utilisons au CHU de Nantes, ainsi que la maintenance associée. D'autres options sont proposées par les fournisseurs mais ne sont pas indispensables pour le traitement de la dépression, elles ont donc été exclues de l'étude. Nous avons pris en compte le prix d'acquisition de l'appareil de tDCS dans notre établissement. Les prix indiqués sont TTC, la TVA appliquée étant de 20%.

2.2.2 Les coûts de personnel

Nous avons intégré le coût du personnel médical et paramédical requis pour pratiquer le traitement et assurer la surveillance du patient et l'entretien du matériel (lavage des électrodes et du bonnet, mise en charge du boîtier...). Nous avons tenu compte de la durée moyenne d'une

séance. La durée de la première session a été définie à 45 minutes (accueil du patient, mise en place du matériel...). La durée des autres sessions a été définie à 30 minutes selon les recommandations de bonne utilisation de la tDCS [87]. Pour chaque séance, une surveillance clinique post-tDCS, durant environ 30 minutes, a été ajoutée.

Les sources documentaires ont été le référentiel des coûts issus de l'échelle nationale des coûts hospitaliers à la méthodologie commune, MCO, par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) [88], les grilles indiciaires et les textes statutaires sur le temps de travail de la fonction publique hospitalière, l'instruction et la nomenclature budgétaire et comptable des établissements publics de santé, l'instruction budgétaire et comptable des établissements publics de santé M21 [89].

2.2.3 Les coûts de structure

Les coûts ou charges de structure comprennent les frais relatifs à la logistique générale et à la structure de l'établissement de santé, à savoir le système d'information (informatique, réseau, logiciel, assistance...); l'accueil et la gestion des patients (gestion administrative des patients, facturation...); le service hôtelier, l'entretien et la maintenance, la structure immobilière (nettoyage, service techniques, maintenance, amortissement des bâtiments...); les services administratifs à caractère générale et la structure financière (direction, service économiques, emprunts contractés...); la gestion du personnel (pôle personnel et relations sociales, direction des affaires médicales...).

La principale source documentaire a été le guide méthodologique de comptabilité analytique hospitalière au 1er janvier 2012 comprenant le compte financier retraité auquel sont soumis tous les hôpitaux publics, et qui donne une mesure objective des coûts de structures [90].

3. Résultats

3.1 Les coûts de matériel

Les tarifs d'un appareil de tDCS varient de 8 000 à 14 000€ TTC, selon les différents éléments achetés : bonnets, électrodes, clip oreilles, câbles et le choix d'ajouter la possibilité de réalisation d'un EEG. Notre établissement a acquis l'appareil pour la somme de 9 000€ TTC, ce qui place le matériel dans une fourchette de prix moyenne. La maintenance concerne le SAV de 840€ TTC (échange standard si batterie défectueuse), le changement des bonnets au bout d'un an utilisation, le changement des câbles au bout d'un an et demi, le changement des paires d'électrodes toutes les 100 utilisations.

Selon les informations données par le fabricant, il semblerait que nous pourrions partir sur une base de 2400€ TTC par an pour les consommables sans remise et 840€ TTC tous les deux ans pour le SAV. Nous avons donc estimé la maintenance à 5 640€ tous les deux ans.

Le calcul d'amortissement de la machine revient à constater dans le bilan et dans le compte d'exploitation, la dépréciation de la valeur de l'investissement due à l'usure de la machine, aux innovations technologiques, ou à d'autres facteurs dépréciant la valeur financière de l'appareil acheté. Le mode d'amortissement acté par notre établissement est de type linéaire, permettant d'étaler sur une période de cinq ans, pour notre structure, le coût d'acquisition de l'appareil de stimulation. La durée d'amortissement a été fixée par notre établissement, compte-tenu des données actuelles des fabricants sur les performances des machines, et l'évolution technologique qui supposent un changement régulier du matériel. Le taux d'amortissement sera de $1/5 = 20\%$. Le montant à amortir chaque année sera donc de 1 800 euros.

Nous projetons une activité annuelle de 700 (deux sessions par jour ouvrables) séances tDCS pour la dépression réalisée dans notre service, en tenant compte des facteurs logistiques (mutualisation de locaux) et humains (disponibilité des personnels) qui sont peu susceptibles de varier dans les cinq prochaines années.

Compte-tenu de l'amortissement, le coût annuel engendré par l'utilisation de l'équipement est de 1 800 euros TTC. Rapporté à 700 séances de tDCS, cela nous donne un coût de 2,57 euros par séance, et ce durant la durée d'amortissement de l'équipement. Par la suite, seule la maintenance est à prévoir dans les coûts matériels : soit 5 640€ pour une période de deux ans, ou 4,02 euros TTC par séance dans notre cas.

Nous avons donc un coût matériel estimé à 6,60 euros TTC ($=4,02+2.57$) par séance pour une période de cinq ans, puis un coût de 4,02 euros TTC par séance jusqu'à l'acquisition d'un nouvel appareil, si l'on considère que l'appareil est amorti sur cinq ans. Notre estimation de coût par séance de tDCS court donc sur les cinq années suivant l'achat du matériel.

3.2 Les coûts de personnel

En pratique, nous distinguons la première séance des suivantes, car elle est en général plus longue, elle dure environ 45 minutes. Les séances suivantes durent environ 30 minutes. La surveillance clinique post-tDCS, variable selon les paramètres de stimulation utilisés, dure environ 30 minutes, le temps pour le patient de récupérer de la fatigue entraînée par la séance. La présence du patient en milieu médicalisé ne devrait pas excéder une heure et quinze minutes pour la première séance et une heure pour les séances suivantes. Il faut donc intégrer un temps paramédical et médical correspondant à ces durées.

Concernant la qualification du personnel requis pour réaliser la séance, des données préconisent au minimum un technicien formé à la pratique accompagné d'un(e) infirmier(ère) IDE ou d'un médecin [62]. Bien que la tolérance de la tDCS soit très bonne, il faut cependant prévoir dans l'organisation du service de soins le cas d'une éventuelle complication de type brûlures ou céphalées. La formation du personnel soignant à la technique est relativement simple, la formation

ou un rappel peuvent être effectués par le fournisseur auprès des médecins qui en font la demande.

Les coûts moyens horaires en personnel ont été évalués en divisant le coût de personnel annuel par le temps légal de travail annuel en heures. Ainsi, le coût moyen horaire pour une IDE s'élève à 35,29€, à 54,99€ pour un médecin praticien hospitalier (PH), à 28,65€ pour un chef de clinique assistant et à 22,34€ pour un interne. Dans notre pratique, les quatre personnels médicaux participent aux séances. Nous établissons le coût horaire moyen d'une présence médicale à 35,33€ (moyenne horaire des médecins PH, chef de clinique assistant et interne). Lors d'une séance, la présence d'une IDE et d'un médecin PH, chef de clinique assistant ou interne, est requise. Le total du coût moyen de personnel par séance s'élève à 71,79 € (coût moyen d'une présence médicale + coût moyen IDE). Lors de l'analyse de sensibilité le coût moyen de personnel prendra en compte la variation entre la présence d'un interne ou d'un médecin PH.

3.3 Les coûts de structure

Les coûts ou charges de structures comprennent les frais relatifs à la logistique générale et à la structure de l'établissement de santé. Ils correspondent au système d'information (informatique, réseau, logiciel, assistance...); service d'accueil et de gestion des malades (gestion administrative des patients, facturation...); service hôtelier, d'entretien maintenance, de structure immobilière (nettoyage, service techniques, maintenance, amortissement des bâtiments...); service administratif à caractère général et structure financière (direction, services économiques, emprunts contractés...); gestion du personnel (pôle personnel et relation sociales, direction des affaires médicales...).

3.4 Le coût estimé globale d'une séance de tDCS

Les coûts détaillés d'une séance de tDCS et d'une cure sont résumés dans le tableau A.1. Le tableau A.2 présente les trois types de coûts inclus dans le coût de production d'une cure de tDCS.

FIGURE LEGEND

Tableau A.1 : Détail des différents coûts liés à une cure de tDCS (en euros : TTC sans remise)

Coût de matériel (€)	
Appareil de tDCS	9 000€
Maintenance (batterie et consommables tous les 2 ans)	5 640€
Amortissement (années)	5
Total coût matériel/séance	6,60€
Coût de personnel (€)	
IDE/heure	35,29€
PH/heure	54,99€
Assistant/heure	28,65€
Interne/heure	22,34€
Moyenne médical/heure	35,33€
Total coût moyen de personnel par séance	71,79€
Total coût moyen de personnel pour la 1ère séance	88,27€
Total coût moyen de personnel pour les séances 2 à 15	70,62€
Coût de structure (€)	
Système d'information par an	4 333€
Système d'information par séance	6,19€
Accueil gestion des malades/malade	10,06€
Accueil gestion des malades/séance	0,67€
Service hôtelier, maintenance, structure... (Pour 10m ² /an)	3 761,71€
Service hôtelier, maintenance, structure.../séance	5,37€
Service administratif.../par € de charge	0,14€
Charge	78,39€
Service administratif.../séance	10,97€
Gestion du personnel/ETP	1 868,58€
Gestion du personnel/séance	2,10€
Total coût structure/séance	25,31€
Coût 1 ^{re} séance = 1h15	120,18€
Coût unitaire des séances suivantes (2 à 15) = 1h	102,53€
Coût total d'une cure (15 séances)	1 555,6€

tDCS : stimulation Transcrânienne à courant direct; PH : praticien hospitalier ; ETP : équivalent temps plein

Figure 9: Tableau A.1 : Détail des différents coûts liés à une cure de tDCS
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

Tableau A.2 : Vision synthétique des coûts d'une cure de tDCS (en euros)

	Coût unitaire de la 1 ^{re} séance (durée 1h15)	Coût unitaire des séances suivantes (durée 1h)	Coût total des séances 2 à 15	Coût total d'une cure de tDCS
Matériel tDCS (€)	6,6€	6,6€	92,40€	99€
Personnels :				
IDE (€)	44,11€	35,29€	494,06€	538,17€
Médecin (€)	44,16€	35,33€	494,62 €	538,78€
Charge de structure (€)	25,31€	25,31€	354,34€	379,65€
Total (€)	120,18€	102,53€	1435,42€	1555,6 €

tDCS : stimulation Transcrânienne à courant direct

Figure 10: Tableau A.2 Vision synthétique des coûts d'une cure de tDCS.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

3.5 Analyse de sensibilité

Les hypothèses sur les variables prises en compte dans l'analyse de sensibilité sont présentées dans le tableau A.3 et la figure A.1.

Sauvaget et al. Cost production tDCS, 2018

Tableau A.3 : Variables de l'analyse de sensibilité

Variable considérée	CHU Nantes	Min	Max
Prix du DM (€)	9 000	8 000	14 000
Amortissement année	5	3	7
Taux d'utilisation	17,5% (soit 700 séances ou 360h)	12,5% (soit 500 séances ou ~258h)	100% (4000 séances ou 2066h~1 an en utilisation temps plein à 40h/semaine)
Coût de personnel (€) (moyen/séances)	71,79€	58,59€	91,78€
Durée de surveillance	30 min	15 min	30 min

DM : dispositif médical

Figure 11 : Tableau A.3 Variables de l'analyse de sensibilité. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

Sauvaget et al. Cost production tDCS, 2018

Figure A.1 : Graphique de Tornado

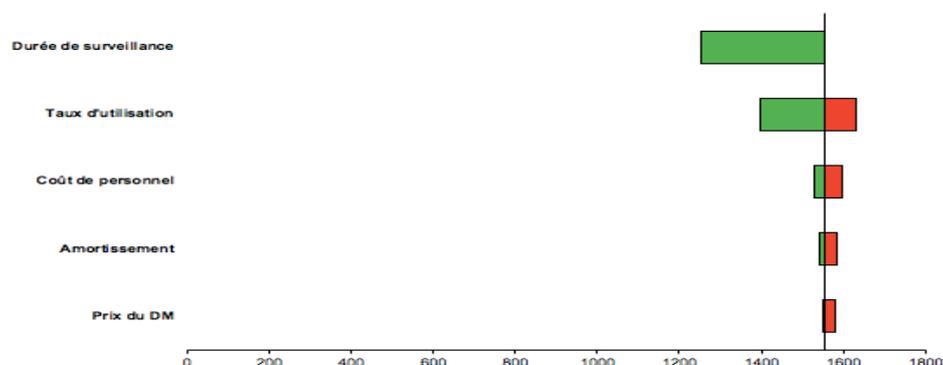


Figure 12 : Graphique de tornado. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502122/>

4. Discussion

L'objectif de cette étude préliminaire était d'évaluer le coût de production de la tDCS en traitement d'un EDC, en milieu hospitalier, en conditions réelles et pragmatiques. Notre travail fixe le coût moyen d'une cure de tDCS dans la dépression (15 séances) en milieu hospitalier à environ 1 555,6€. Outre son caractère novateur, l'intérêt de cette estimation réside sur le fait qu'elle se base sur la collaboration d'un groupe de travail pluridisciplinaire, qu'elle est issue de la pratique réelle, et qu'elle envisage et intègre un maximum de coûts directs et indirects. A notre

connaissance, aucun travail de ce type n'a été réalisé dans la littérature. Nous ne pouvons donc pas nous comparer à des travaux antérieurs.

Ce travail comporte également des limites, car de nombreux paramètres peuvent modifier notre estimation de coûts, en les sur ou sous-estimant. Concernant les coûts de matériel, ce sont principalement le prix initial du matériel et de ses équipements annexes, le choix du modèle d'amortissement, le nombre annuel de séances réalisées, le choix de l'établissement d'investir dans de nouveaux matériels, l'évolution des paramètres de stimulation, et l'évolution technologique qui peuvent modifier le prix du matériel. Concernant les coûts de personnel, la qualification du personnel retenue par un établissement de santé pour pratiquer la tDCS ainsi que le coût de la formation influenceront le coût d'une séance. L'analyse de sensibilité confirme par ailleurs ces tendances sur ces différents paramètres et nous permet d'estimer qu'en augmentant l'activité dans notre centre, nous pourrions abaisser le coût de la tDCS à 1 395,9€ soit près de 89,7 % du coût de production actuel.

Enfin, concernant les coûts indirects de structure, ils peuvent également varier en fonction de la position géographique de l'établissement (coûts d'approvisionnement augmentés si établissement multi-sites), des éléments du bilan financiers (date des renouvellements des infrastructures), du poids de la logistique et de la gestion générale de l'établissement. C'est en partie pour juguler tous ces biais possibles que nous avons choisi de nous placer en conditions pragmatiques, dans un esprit pluridisciplinaire.

Dans un précédent travail portant sur la rTMS, nous avons estimé le coût de production hospitalière d'une cure de 15 séances rTMS dans le traitement de la dépression à 1 932,94€ TTC (503,55 € de matériel, 1 082,75 € de personnel, 346,65 € de charges de structure) [91]. Le coût d'une cure de tDCS serait donc moindre qu'une cure de rTMS dans la dépression. Le taux d'utilisation du matériel peut influencer considérablement sur ce coût. Au-delà d'un coût de production, il faut tenir compte de l'efficacité d'un traitement.

La prise en charge par la Sécurité Sociale n'est pas encore encadrée, puisqu'aucun acte de CCAM ne définit la tDCS. La question de son remboursement pose donc les mêmes difficultés que pour la rTMS, qui n'a pas encore de reconnaissance officielle en France [92]. Sur le modèle des pistes de remboursement que nous avons esquissé pour la rTMS dans la dépression, nous proposons que la tDCS soit facturée soit dans le cadre de la dotation globale, soit dans le cadre d'un HDJ de MCO, pour autant que d'autres actes y soient associés, et qu'ils remplissent les conditions de la circulaire frontière [93].

Des études médico-économiques et multicentriques complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficience de la tDCS dans la prise en charge des dépressions. C'est l'objectif de l'étude DISCO, actuellement en cours [80].

5. Conclusion et perspectives

Cette analyse de coût devrait pouvoir servir de base à d'autres travaux de réplication, dans d'autres conditions (centres ambulatoires, établissements spécialisés, cliniques), pour aboutir à une estimation moyenne plus générale, avec des études de variabilité des coûts. Et permettre d'élaborer des propositions de tarification, dans le respect de la réglementation et des choix politiques de santé, et au développement d'études médico-économiques.

Par la suite, cela permettrait de définir un acte CCAM pour la tDCS, afin de valoriser cette technique en France et d'étudier les moyens de prise en charge de ce traitement par la sécurité sociale.

5) DISCUSSION : Hypothèse de travail l'exportation de la tDCS dans une prise en charge à domicile

La tDCS semble avoir fait ses preuves en matière d'efficacité mais de nombreux paramètres restent à être étudiés pour en tirer le meilleur bénéfice possible. Néanmoins, si la tDCS apporte de bons résultats dans la prise en charge des patients à l'hôpital, de nombreuses contraintes organisationnelles rendent l'accès à cette thérapie difficile pour certains patients. En effet, une utilisation à domicile permettrait une plus grande flexibilité sur les horaires de stimulation. Les patients étant éloignés d'un établissement de santé pour qui des déplacements quotidiens seraient lourds ou des patients ayant une activité professionnelle et ne souhaitant pas bénéficier d'arrêt de travail pour la mise en œuvre du traitement, pourraient ainsi avoir accès à ce dispositif médical.

Actuellement, les sociétés Neurocare et Sooma Médical, revendiquent avoir l'approbation pour une utilisation à domicile, pour leurs appareils respectifs (Neuroconn stimulator mobile et Sooma tDCS home). Cela nécessite seulement que la première séance soit réalisée en milieu hospitalier. Cette approbation n'est actuellement pas reconnue en France mais il est imaginable que la tDCS soit, d'ici quelques années, un dispositif médical à usage individuel utilisé au domicile du patient. Cela permettrait une meilleure observance du traitement de neurostimulation mais également du traitement pharmacologique associé par diminution des doses de celui-ci, donc des effets indésirables, grâce à l'effet additifs de ces deux thérapies. Cette exportation à domicile, nécessiterait la formation de professionnels de santé mais également des patients.

Au vu des coûts d'un appareil de tDCS mobile, il semble difficilement imaginable que les patients puissent financer eux même l'achat du dispositif. Il semble donc important de réfléchir à une prise en charge par l'assurance maladie, d'un achat ou de la location d'un appareil de neurostimulation comme la tDCS.

Pour pallier aux problèmes de sécurité d'utilisation, il est envisageable d'avoir recours à la télémédecine. En effet à l'aide des téléconsultations, prises en charge par la sécurité sociale et les complémentaires santé, le patient pourra bénéficier de l'avis de son psychiatre sur l'utilisation de la tDCS, mais également une surveillance des effets indésirables. La télémédecine offre également la possibilité d'alerter le professionnel de santé en cas de mésusage de l'appareil (temps de stimulation supérieur aux recommandations, nombre de séances non respecté...) grâce à la télésurveillance. Les récentes études sur la tDCS à domicile semblent toutes aller dans le sens d'une prise en charge par télémédecine afin de sécuriser l'utilisation de la tDCS.

Les études portant sur l'utilisation de la tDCS à domicile sont analysées dans l'annexe 12.

A) Formation des professionnels de santé et des patients

La formation à la tDCS est simple. Actuellement les infirmières ou médecin qui souhaitent être formés, peuvent en faire la demande auprès des fabricants. Ils pourront avoir recours à des vidéos, puis à des séances de démonstrations. Il est ensuite recommandé d'effectuer les premières séances sous la supervision d'une personne déjà formée. Pour l'instant, les sociétés délivrent gratuitement cette formation aux professionnels de santé.

D'après les sociétés Sooma Médical et Neurocare, la formation du patient serait réalisable en une matinée à l'hôpital, lors de la première séance de stimulation. En France, on pourrait imaginer une formation des patients lors de la première séance de stimulation à l'hôpital, dont le coût serait inclus dans le GHS.

Il est également envisageable de réaliser des formations à l'aide de patients experts, qui s'inscrivent dans l'ETP et donc dans le parcours de soin du patient. L'ETP a été mis en avant par la loi HPST de 2009, elle a pour missions de rendre le patient plus autonome mais également d'améliorer son adhésion aux traitements et d'accroître sa qualité de vie. Le patient expert est un patient atteint de la même maladie que les patients inclus dans ce programme d'ETP, qui sur la base du volontariat et des connaissances qu'il a acquises ou développées sur sa maladie, va venir en aide aux patients. Ce patient expert reçoit une formation de 42 heures identique à l'initiation de l'ETP des professionnels de santé. Il est ensuite intégré dans une équipe de soignants réalisant des séances d'ETP. Il peut être témoin ou intervenant, son rôle étant d'aider, de former, d'accompagner les patients mais également d'apporter une vision différente et surtout complémentaire à celle des soignants.

Le patient expert pourrait donc intervenir auprès des patients dépressifs lors de l'utilisation de la tDCS, en leur apportant son expérience face à l'organisation des séances, la manipulation de l'appareil, et aux conseils d'utilisation... Le patient expert pourrait également intervenir lors de la surveillance des séances par visioconférence.

Une autre hypothèse serait la formation des pharmaciens qui dispenseraient des conseils d'utilisation aux patients et des rappels suite à la première séance hospitalière. Mais qui pourraient également aider les patients à la connexion de leur appareil avec leur téléphone ou leur ordinateur, voir leur proposer une pièce avec un ordinateur à disposition pour réaliser leur séance à la pharmacie dans les zones de déserts médicaux, avec des patients qui ne possèdent pas forcément la technologie nécessaire.

B) Prise en charge par l'assurance maladie

i. Prise en charge de l'achat ou de la location du DM

D'après les devis réalisés par les sociétés Sooma médical (home kit) et Brainbox (neuroconn stimulator mobile), qui sont actuellement les deux appareils de tDCS conçus pour une utilisation à domicile, le prix de l'appareil de tDCS et de ses accessoires se situerait entre 3000€ et 6000€. Les sociétés ayant précisé, qu'une commande en grande quantité induirait une réduction de 30 à 40% du prix. On peut donc imaginer que des pharmacies ou des prestataires de services (oxypharm aстера, proximéd...) se constituent des parcs d'appareils de tDCS, pour proposer des locations longues durées ou des ventes aux patients demandeurs.

Le prix de l'appareil et de ses accessoires serait alors aux alentours de 2000€ à 4000€. Les devis et liste de prix indiqués par les différentes sociétés sont disponibles en annexe 13, 14 et 15.

Actuellement, l'assurance maladie a donné son accord pour le remboursement de nombreux DM. Une liste ainsi que des exemples de DM remboursés sont disponibles dans l'annexe 16.

Si l'on se base sur les trois exemples cités en annexe, et que l'on additionne les tarifs pour l'appareil et pour les consommables, sur une année, on obtient une estimation de prise en charge réalisée par l'assurance maladie :

Nomenclature	Détails	Prise en charge annuelle (PEC)	Prise en charge annuelle minimale	Prise en charge annuelle maximale
Appareil de neurostimulation	-Location de l'appareil (mensuelle) -Électrodes (bimensuelle ou annuel) -Tube de gel (tous les 2 mois)	146,40€ 124,32€ / 9,45€ 18,30€	139,80 €	254,67 €
Tire lait	-Location de l'appareil (hebdomadaire) -Kit uni ou Kit double (tous les 6mois)	112,50€ 24€ / 44€	136,50 €	156,50 €
Photothérapie	-Support et couchage fixe -Support et couchage mobile Tube lumineux -Lunettes boîte de 20 -Tissus support de 2 mètres -Radiomètre -Maintenance -Forfait dispositif lumineux (mensuel)	900 à 3000€ 131,30€ 69,60€ 42€ 2500€ 669,60€ 415,20€	5 627,70 €	9 827,70 €

Figure 13 : Tableau réalisé d'après la liste LPPR représentant la prise en charge annuelle de DM.

Pour la tDCS, si on estime qu'une séance d'initiation à l'hôpital est nécessaire pour chaque patient, on peut se baser sur le coût d'une séance d'une heure et quart calculé dans la publication : « Coût de production hospitalière de la tDCS dans le traitement de la dépression. ». On pourra donc chiffrer la prise en charge annuelle comme suivant :

Neurocoon mobile tDCS à domicile			
Coût matériel	Coût max	Coût moyen	Coût mini
Appareil de tDCS + accessoires	6480	6480	6480
Amortissement (année)	4	4	4
Coût 1ere séance d'initiation	120,18	120,18	120,18
Total coût par an/cure	525,18	255,18	193,82
Autres variables d'intérêts			
Nombre de cures annuelles	4	12	22

Figure 14 : Coût de prise en charge pour un appareil Neurocoon mobile

Starstim hospitalier tDCS à domicile			
Coût matériel	Coût max	Coût moyen	Coût mini
Appareil de tDCS	10031,04	10031,04	10031,04
Amortissement (année)	4	4	4
Accessoires non réutilisables	14,4	14,4	14,4
Accessoires réutilisables	754,56	1019,52	1549,44
Coût 1ere séance d'initiation	120,18	120,18	120,18
Total coût par an/cure	794,28	350,40	251,78
Autres variables d'intérêts			
Nombre de cures annuelles	4	12	22

Figure 15 : Coût de prise en charge pour un appareil Starstim hospitalier

Sooma tDCS à domicile			
Coût matériel	Coût max	Coût moyen	Coût mini
Appareil de tDCS	2660,36	2660,36	2660,36
Amortissement (année)	4	4	4
Accessoires non réutilisables	8,9	8,9	8,9
Accessoires réutilisables	320,74	489,34	826,54
Coût 1ere séance d'initiation	120,18	120,18	120,18
Total coût par an/cure	306,50	185,80	159,80
Autres variables d'intérêts			
Nombre de cures annuelles	4	12	22

Figure 16 : Coût de prise en charge pour un appareil Sooma

Neurocoon hospitalier tDCS à domicile			
Coût matériel	Coût max	Coût moyen	Coût mini
Appareil de tDCS	25600	25600	25600
Amortissement (année)	4	4	4
Accessoires non réutilisables			
Accessoires réutilisables	957	957	957
Coût 1ere séance d'initiation	120,18	120,18	120,18
Total coût par an/cure	1779,99	673,45	421,96
Autres variables d'intérêts			
Nombre de cures annuelles	4	12	22

Figure 17 : Coût de prise en charge pour un appareil Neurocoon hospitalier

Ces tableaux représentent l'estimation du coût annuel d'un appareil de tDCS en fonction des différents distributeurs. Les sources de ces différents prix sont présentées en annexes 13, 14 et 15.

D'après les prix proposés pour les appareils destinés au domicile du patient, une prise en charge semble être envisageable d'un point de vue économique, en fonction de l'évaluation des bénéfices apportés par la tDCS.

En France, il est également important de prouver la sécurité d'utilisation à domicile de la tDCS, avant d'envisager sa mise à disposition et son remboursement par la sécurité sociale. C'est sur ce point que le recours à la télémédecine semble envisageable et utile.

ii. Création d'un acte remboursé de télémédecine pour le suivi du traitement

La télémédecine est un nouvel outil dans le système de santé, elle a été définie en 2018 par un avenant à la convention médicale. Son but est d'améliorer la mise en relation entre les professionnels de santé et les patients, grâce à une plateforme confidentielle et sécurisée qui permet une consultation en ligne. Cette téléconsultation donne un meilleur accès aux soins dans les zones manquant de médecins, mais également aux personnes ayant des difficultés à se déplacer (personnes âgées, manque de moyens de transports...). Elle améliore aussi le suivi des patients et complète l'offre de soins (précisions sur un traitement, réponses aux questions, partage des résultats...). La télémédecine propose également une téléexpertise afin de mettre en relation les professionnels de santé de manière simplifiée (en directe ou à l'aide d'une messagerie sécurisée).

En 2019, cet acte était réservé aux personnes possédant une ALD, aux zones de déserts médicaux, aux EHPAD, aux structures médico-sociales et aux détenus. En 2020, il est prévu de l'étendre à toute la population.

Une prise en charge par le régime obligatoire, ainsi que par les complémentaires santé est disponible depuis le 15 septembre 2018. Pour cela, il faut simplement que le patient respecte certains critères :

- Le patient doit être connu par le médecin
- Le médecin est le seul décideur sur la suffisance d'une téléconsultation
- Le parcours de soin coordonné doit être respecté, sauf pour les spécialistes consultables en accès direct (psychiatre, neuropsychiatre, ophtalmologue, stomatologue) et pour les patients de moins de 16 ans.

Le prix d'une téléconsultation est identique à celle d'une consultation classique (entre 23 et 70€ selon la spécialité et la convention). Le remboursement est également le même que pour les

consultations classiques. Le régime obligatoire prend en charge 70% du tarif conventionnel et 100% pour les patients ayant une ALD ou la CMU-c. Les mutuelles quant à elles, prennent généralement les 30% restant du tarif conventionnel. Le tiers payant peut être réalisé si le médecin est équipé pour cette pratique.

Une téléconsultation se réalise en 5 étapes :

- Une date et horaire de rendez-vous sont fixés entre le médecin et le patient
- Le jour de la téléconsultation, le médecin envoie un lien sécurisé au patient, pour que celui-ci accède à la plateforme et puisse réaliser la consultation.
- La consultation a lieu, le patient doit simplement avoir un accès internet, ainsi qu'un ordinateur, téléphone ou tablette possédant une webcam. Si le patient n'est pas équipé il est possible de réaliser la téléconsultation dans les pharmacies ou maison de santé qui le proposent.
- A la fin de la téléconsultation, le médecin peut transmettre si besoin une prescription par mail, courrier ou directement à la pharmacie du patient.
- Enfin, le règlement s'effectue par chèque, virement ou paiement en ligne.

Cet outil pourrait donc être une solution pour la sécurisation de l'utilisation de la tDCS à domicile. En effet, le médecin pourrait être alerté d'un mésusage de l'appareil via l'application de télémédecine, mais également faire un point régulièrement avec le patient pour ajuster les cures de tDCS, surveiller les effets indésirables, évaluer l'amélioration de la pathologie...

L'analyse des dernières études portant sur la tDCS à domicile fait ressortir plusieurs points sur lesquels il faudra être vigilant.

En effet, la téléconsultation permet une surveillance en temps réel pour assurer la sécurité du patient et diminuer les effets indésirables. Pour le moment, elle semble nécessaire à chaque séance afin d'améliorer l'observance et les résultats obtenus, en comparaison avec un suivi par carnet de recueil ou téléphonique seulement.

Il semble important que les cliniciens puissent préprogrammer et verrouiller, à distance, les réglages dispensés à chaque patient. Mais également que le patient soit en mesure d'interrompre une session si nécessaire. Actuellement dans les différentes études menées, deux modes d'activations ont été utilisés. Le premier est un logiciel intégré dans l'appareil de tDCS qui permet de limiter le nombre de stimulations dans un intervalle donné et qui nécessite d'être réactivé à distance par le personnel médical afin de pouvoir effectuer une nouvelle séance. Le second est l'utilisation d'un code unique afin d'activer les stimulations, il est délivré au patient par le personnel médical lorsque celui-ci a vérifié le positionnement des électrodes et les paramètres de stimulation.

L'utilisation à domicile de la tDCS semble donc envisageable, à condition de respecter un protocole rigoureux (surveillance par télémédecine, code d'activation unique avant chaque

session, contrôle de la connectivité avant les sessions, soutien téléphonique disponible en permanence pour le patient, soutien technique et dépannage disponible en permanence, formation des patients à l'hôpital, carnet de suivi...), les prochaines études devront porter sur le suivi technique, la reproductibilité, l'évaluation de l'efficacité et la sécurité dans de grands essais cliniques. Il semble également important d'évaluer l'adhérence et la compréhension de ces nouvelles technologies chez les personnes âgées.

Les différentes publications sur la tDCS à domicile qui servent de base à ce paragraphe sont analysé en détail dans l'annexe 12

6) CONCLUSION

Actuellement, il semble indispensable de trouver des alternatives aux traitements pharmacologiques dans la prise en charge de la dépression. En effet le risque de résistance ou de rechute suite à l'initiation d'un traitement antidépresseur reste élevé et il y a très peu de nouvelles molécules qui sont proposées pour la prise en charge des patients dépressifs. La dépression est une pathologie qui prends de l'ampleur chaque année, en termes de morbidité mais également de coût. Les méthodes de neurostimulation, comme la tDCS, semble être de bonnes alternatives pour améliorer la tolérance et diminuer le risque de résistance et de rechute, lors de l'initiation d'un traitement pharmacologique.

Les patients dépressifs sont en demande d'alternatives thérapeutiques afin de diminuer les effets secondaires des antidépresseurs mais également pour augmenter leur efficacité. La tDCS à l'hôpital apporte de bons résultats dans la prise en charge des patients dépressifs mais le protocole reste contraignant pour eux. En effet, pendant la cure, le patient doit se rendre tous les jours à l'hôpital, cela implique une organisation par rapport à leur travail, le transport, les obligations familiales.... On peut imaginer qu'avec une utilisation à domicile de la tDCS, le patient effectuera un premier rendez-vous à l'hôpital, puis pourra organiser ses sessions de stimulations journalières selon ses disponibilités. De plus, la tDCS est la méthode de neurostimulation la moins coûteuse. Elle pourrait permettre une meilleure prise en charge des patients dépressifs et donc à terme une diminution des coûts liés à cette pathologie.

D'après les critères d'obtention d'une prise en charge par la sécurité sociale en France, la tDCS pourrait être un bon candidat, en vue d'obtenir un remboursement pour sa location ou son achat par le patient. A l'aide des études menées dans les différents établissements de santé, les preuves, démontrant l'efficacité de la tDCS et le bénéfice qu'elle apporte aux patients, sont de plus en plus nombreuses. De plus, la publication : « Coût de production hospitalière de la tDCS dans le traitement de la dépression » est un premier support pour estimer les coûts en vue d'une prise en charge hospitalière, puis dans un second temps celle pour une prise en charge en ville.

Pour cette dernière, il reste encore des questions de sécurité à étudier quant à l'utilisation à domicile. La télémédecine est une piste à étudier pour pallier ce problème de sécurité, mais également l'apport de connaissances et d'une aide à l'utilisation par l'intermédiaire de patients experts.

Du côté des pharmaciens, la location ou la vente de dispositifs médicaux tel que la tDCS semble réalisable. En effet, elle s'apparente actuellement à la dispensation de dispositifs médicaux tels que les TENS. Une formation par les sociétés qui commercialisent le DM semble assez simple à mettre en place pour les pharmaciens d'officine sur une journée ou soirée de formation. Il pourrait également être envisageable pour les pharmaciens de réaliser des entretiens pharmaceutiques avec les patients utilisateurs de tDCS pour évaluer la bonne utilisation du dispositif. Et aussi leur proposer un accès à la télémédecine quand ils n'ont pas la technologie nécessaire. Le pharmacien serait donc le relais entre le fabricant et le patient. Son rôle serait de rappeler les consignes d'utilisations au patient mais également d'aider les personnes qui ne sont pas à l'aise avec la technologie informatique. Comme cela est déjà le cas pour de nombreux DM comme les TENS, les lecteurs de glycémies connectés, les tensiomètres connectés...

La tDCS est une piste intéressante et non négligeable pour la prise en charge des patients dépressifs. Il semble important de continuer les études hospitalières afin d'en tirer tous les bénéfices possibles tout en conservant son innocuité, et de rendre possible son utilisation à domicile de manière sécurisée.

7) ANNEXES

Annexe 1 : Critères de diagnostics et de sévérité selon le DSM IV et CIM 10

Critères	CIM-10	DSM-IV
Durée minimale	Deux semaines	Deux semaines
Symptômes typiques/essentiels	<ul style="list-style-type: none"> • Humeur dépressive • Q intérêt ou plaisir • Q énergie et activité 	<ul style="list-style-type: none"> • Humeur dépressive • Q intérêt ou plaisir (Au moins un de ces symptômes doit être présent)
Autres symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Q concentration et attention • Q estime de soi et confiance en soi • Idées de culpabilité ou de dévalorisation • Attitude morose et pessimiste face à l'avenir • Perturbations du sommeil • Q appétit • Idées ou actes auto-agressifs ou suicidaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la concentration ou du processus de prise de décision • Sentiments de culpabilité ou de perte de valeur • Variation du poids • Insomnie ou hypersomnie • Agitation ou ralentissement psychomoteur • Asthénie • Idées noires ou suicidaires (M 4 symptômes doivent être présents)
Episode dépressif léger	<ul style="list-style-type: none"> • M 2 symptômes typiques et M 2 autres symptômes, mais aucun n'est intense • Atteinte légère des fonctionnements professionnels, sociaux et domestiques 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 ou 6 symptômes • Atteinte légère du fonctionnement
Episode dépressif moyen	<ul style="list-style-type: none"> • M 2 symptômes typiques et M 3 autres symptômes, quelques-uns d'intensité marquée • Atteinte modérée des fonctionnements professionnels, sociaux et domestiques 	<ul style="list-style-type: none"> • M 6 symptômes • Atteinte modérée du fonctionnement
Episode dépressif sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Les trois symptômes typiques et M 4 autres symptômes, quelques-uns d'intensité sévère • Atteinte sévère des fonctionnements professionnels, sociaux et domestiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Presque tous les symptômes • Atteinte observable du fonctionnement

La définition de la dépression majeure est basée sur le DSM-IV et nécessite la présence d'au moins un symptôme essentiel et d'au moins quatre autres symptômes. La corrélation des degrés de sévérité entre CIM-10 et DSM-IV est donc approximative.

-Q diminution

Annexe 2.1 : Échelles d'évaluation de la dépression :MADRS

Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale),

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaye sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

Annexe 2.1

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostique de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

Annexe 2.2 : Échelles d'évaluation de la dépression : Echelle HAMD-17

ECHELLES-PSYCHIATRIE.COM

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

- 0 Absent
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés qu' si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent.
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

Annexe 2.2



16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

Résultats :

Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquiillon-Doublet, Laboratoires Artix, 1993

Annexe 3 : Recommandation HAS

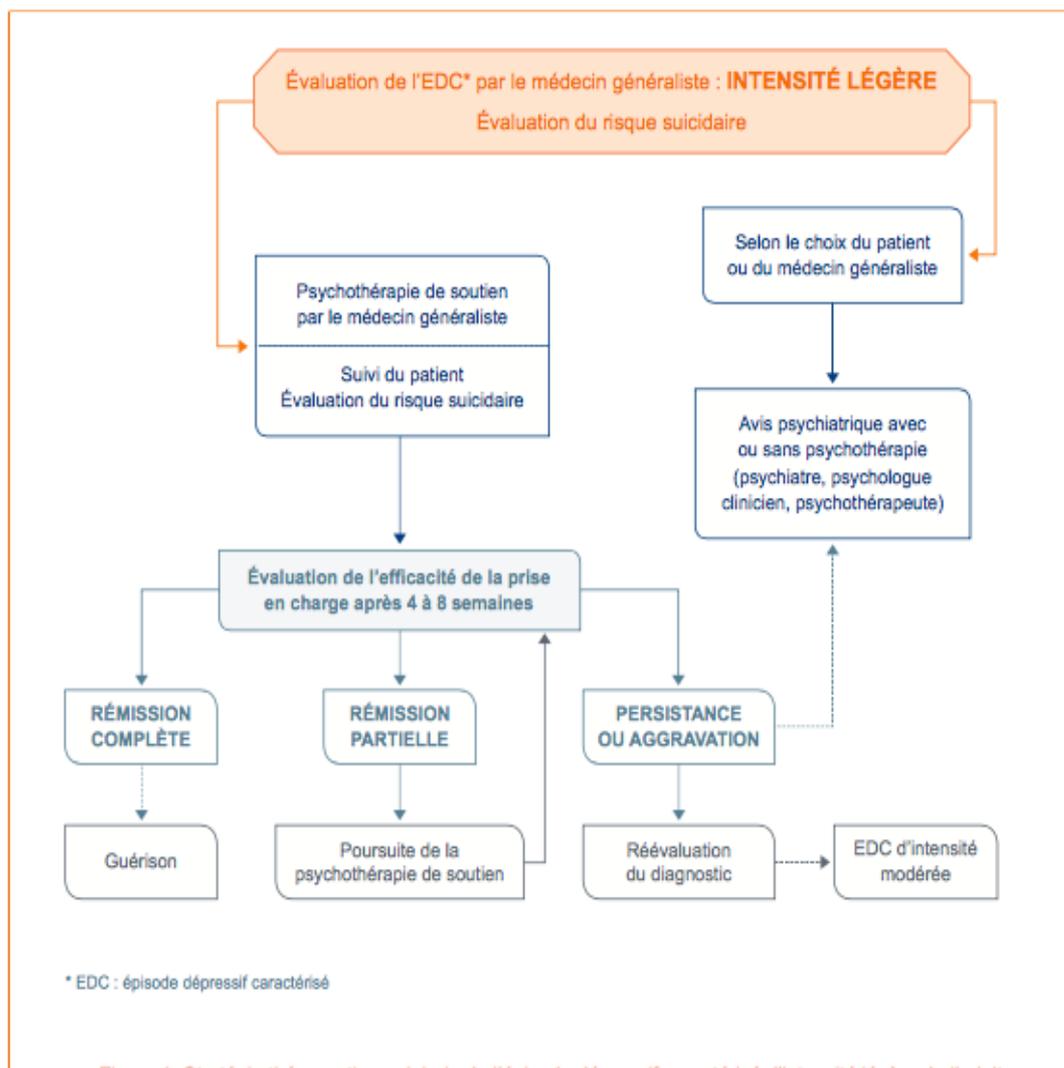


Figure 1. Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère de l'adulte

Annexe 3 : Recommandation HAS

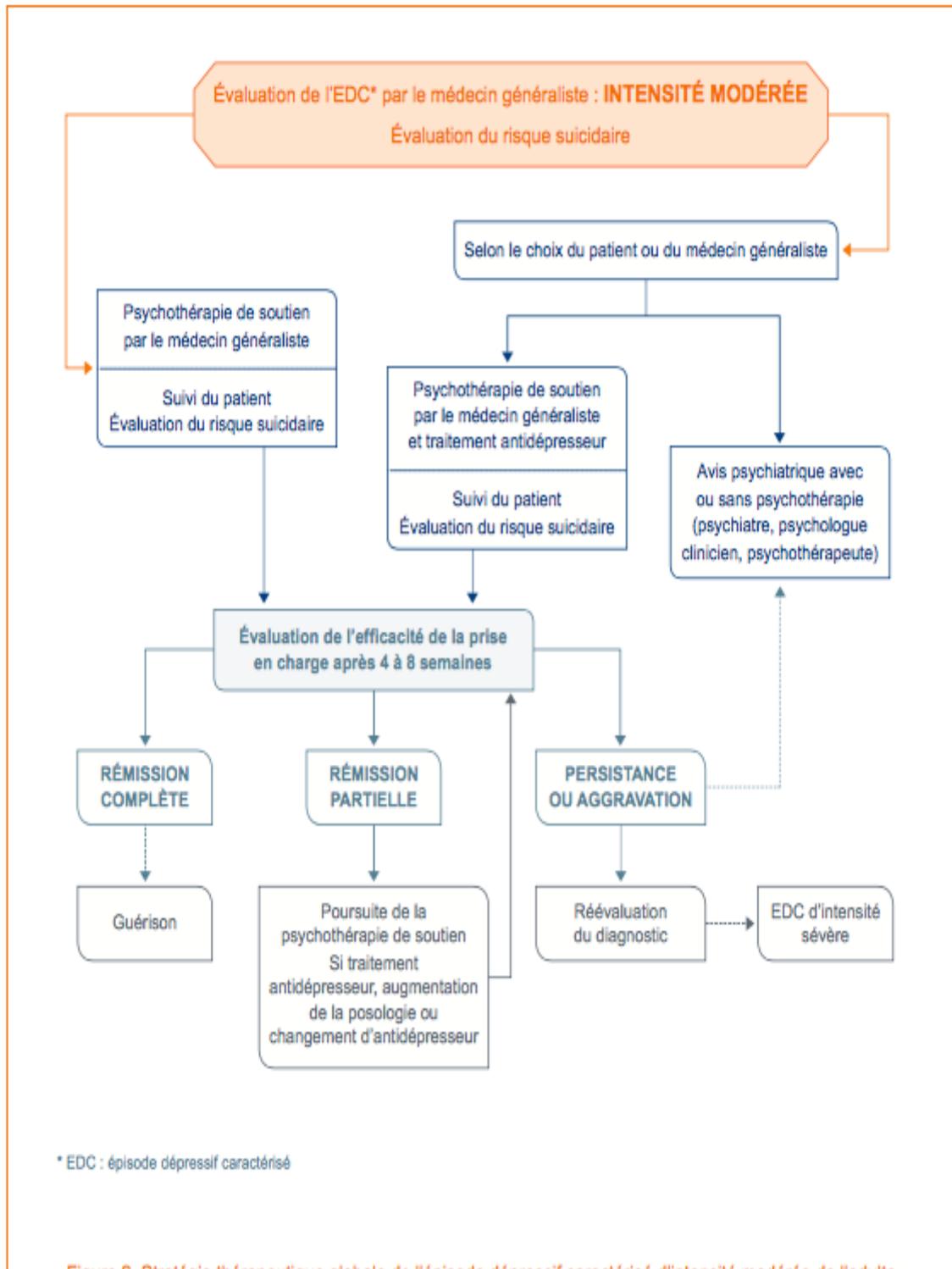


Figure 2. Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée de l'adulte

Annexe 3 : Recommandation HAS

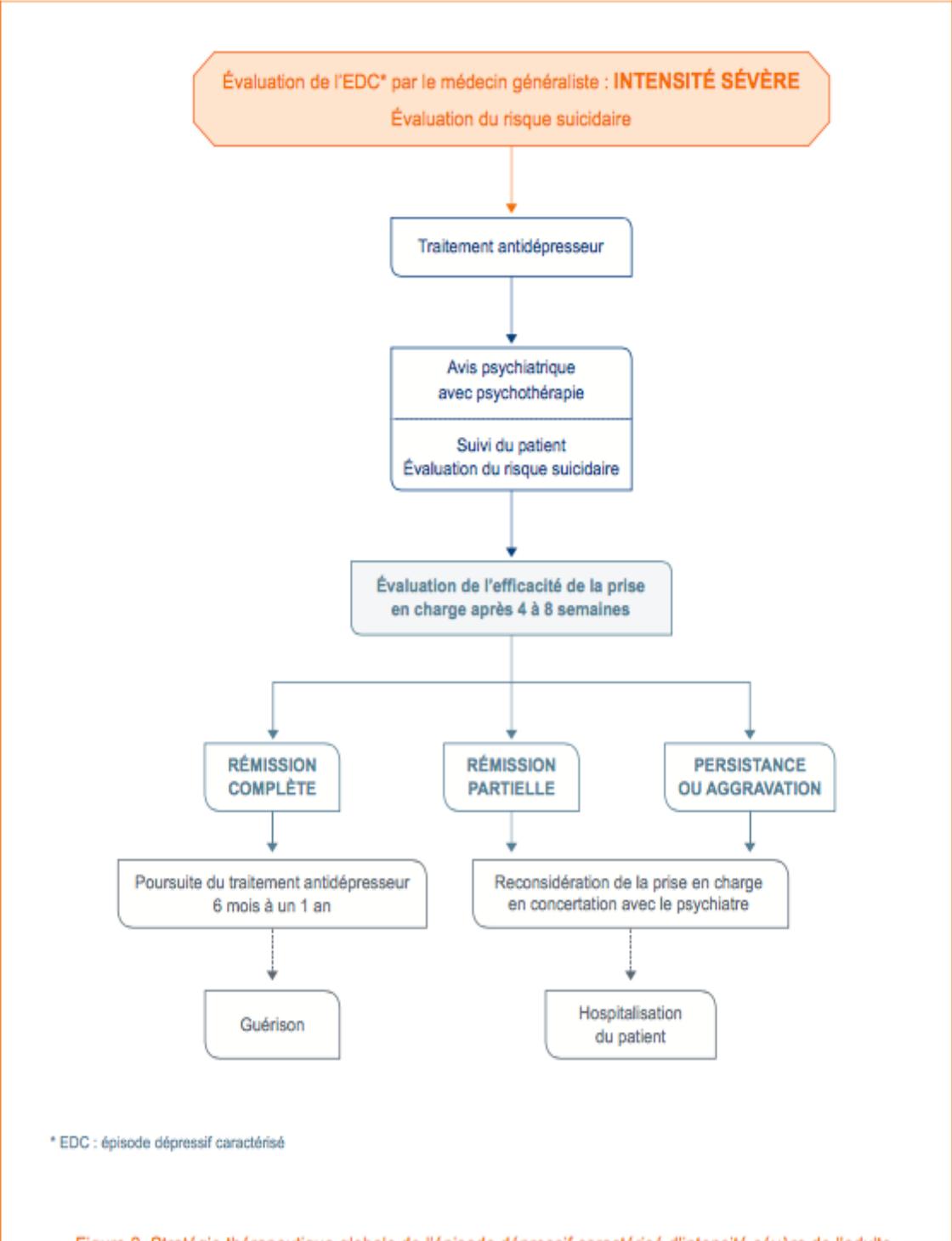


Figure 3. Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère de l'adulte

Annexe 4.1 : Tableau Antidépresseurs

Les Antidépresseurs				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
IMAO A	Dépression	Toloxatone (HUMORYL®) Moclobémide (MOCLAMINE®)	Inhibition de la MAO A	Troubles digestifs, Vertiges, Céphalées Risque levée d'inhibition Rare hépatite sévère
IMAO mixte	Dépression	Iproniazide (MARSILID®) Nialamide	Inhibition non sélective vis à vis des MAO A et B	Cheese effect (crise hypertensive) Effet atropinique, Effet hépatique Céphalées Risque levée d'inhibition

Les Antidépresseurs

Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
<p>Tricycliques :</p> <p>-Azotés</p> <p>-Apparentés</p>	Dépression	<p>Imipramine (TOFRANIL®)</p> <p>Clomipramine (ANAFRANIL®)</p> <p>Trimipramine (SURMONTIL®)</p> <p>Amoxapine (DEFANYL®)</p> <p>Tianeptine (STABLON®)</p> <p>Amytriptyline (LAROXYL®)</p> <p>Doxépine (QUITAXON®)</p> <p>Dosulepine (PROTHIADEN®)</p> <p>Maprotiline(LUDIOMIL®)</p>	Agissent de manière non spécifique, sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	<p>Effet périphérique (par antagonisme des récepteurs muscarinique) :</p> <p>Constipation</p> <p>Bouche sèche</p> <p>Rétention urinaire</p> <p>Effet centraux cholinergiques :</p> <p>Confusions</p> <p>Vertiges,</p> <p>Diminution du seuil épileptogène.</p> <p>Antagonisme des récepteurs α1 adrénargiques :</p> <p>Hypotension</p> <p>Somnolence</p> <p>Antagonisme des récepteurs H1 :</p> <p>Sédation</p> <p>Prise de poids</p>
<p>IRSS</p> <p>Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine</p>	Dépression	<p>Fluoxétine (Prozac®)</p> <p>Citalopram (Seropram®)</p> <p>Escitalopram (Seroplex®)</p> <p>Paroxétine (Deroxat®)</p> <p>Fluvoxamine (Floxyfral®)</p> <p>Sertaline (Zoloft®)</p>	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine	<p>Effet périphérique (par antagonisme des récepteurs muscarinique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Constipation - Bouche sèche - Rétention urinaire - Effet centraux cholinergiques : - Confusions - Vertiges, - Diminution du seuil épileptogène. - Antagonisme des récepteurs H1 : - Sédation - Prise de poids <p>De plus le citalopram et l'escitalopram entraîne une augmentation de l'espace QT et donc un risque de torsade de pointe.</p>

Les Antidépresseurs

Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
IRSNA Inhibiteur sélectif de la recapture de la 5HT et de la Nadr	Dépression	Venlafaxine (Effexor®) Milnacipram (Ixel®) Duloxetine (Cymbalta®)	Inhibiteur de recapture de sérotonine et noradrénaline	<ul style="list-style-type: none"> - Peu de troubles anticholinergiques, - Pas de toxicité cardiaque, - Pas d'hypotension, <p>Mais</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nausée, - Vomissement, - Constipation, - Insomnies, - Céphalées, - Irritabilité, - Tremblements, Hypersudation, - Baisse de la libido,
Miansérine	Dépression	Miansérine (Athymil®)	<p>Antagoniste/Agoniste inverse des récepteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H1 - 5-HT - α1-adrénergique - α2-adrénergique <p>Inhibiteur de recapture de la noradrénaline</p>	<p>Somnolence en début de traitement disparaissant par la suite</p> <p>Prise de poids</p> <p>Œdèmes</p> <p>Élévation des enzymes hépatiques</p> <p>Hypotension dose-dépendante</p> <p>Rare dépression médullaire</p>
Mirtazapine	Dépression	Mirtazapine (Norset®)	<p>Antagoniste des autorécepteurs et hétérorécepteurs alpha 2 présynaptiques</p> <p>Antagoniste des récepteurs 5HT2 et 5HT3</p> <p>Antagoniste H1</p>	<p>Somnolence</p> <p>Sédation</p> <p>Sécheresse buccale</p> <p>Prise de poids</p> <p>Augmentation de l'appétit</p> <p>Étourdissements</p> <p>Fatigue</p> <p>Idées suicidaires</p> <p>Virage maniaque</p>

Les Antidépresseurs				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Tianeptine	Dépression	Tianeptine (Stablon®)	Promoteur sélectif de la recapture de sérotonine	Dépendance Somnolence Sédation Sécheresse buccale Constipation
Vortioxétine	Dépression	Vortioxétine (Brintellix®)	-Agoniste des récepteurs 5HT1A -Agoniste partiel des récepteurs 5HT1B -Antagoniste des récepteurs 5HT3, 5HT7 et 5HT1D -Inhibiteur du transporteur de la 5HT	Nausée Vomissement Diarrhée Vertiges Migraine Rhinopharyngite
Mélanomimétiques	Dépression	Agomélatine (Valdoxan®) Mélatonine (Circadin®)	Agoniste mélatoninergique : -Double agoniste MT1 et MT2 de la mélatonine Antagoniste sérotoninergique sur les récepteurs 5HT2C	Risques hépatiques et pancréatiques graves Suicides Syndromes convulsifs.
Millepertuis	Dépression	Naphtodianthrones	Non élucidé	Fort inducteur enzymatique

Légende :

Les IMAO

Les inhibiteurs de recapture

Autres ATD

Les mélanomimétiques

Phytothérapie

Annexe 4.2 : Tableau Anxiolytiques

Les Anxiolytiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Benzodiazépine	Anxiété Dépression	Alprazolam (Xanax®) Bromazéпам (Lexomil®) Clobazam (Urbanyl®) Clorazéпate (Tranxene®) Clotiazéпam (Véратran®) Diazéпam (Valium®) Loflazéпate d'éthyle (Victan®) Lorazéпam (Temesta®) Oxazéпam (Seresta®) Prazéпam (Lysansia®)	Augmente l'affinité du GABA pour le récepteur : augmentation de l'inhibition Gabaergique. -Anxiolytique -Sédative -Hypnotique -Amnésiante (amnésie antérograde) -Anticonvulsivante (font disparaître les convulsions induites chez l'animal) -Myorelaxante -Tolérance, dépendance.	-La sédation -addition de l'effet de l'alcool -Réactions paradoxales, surtout chez l'enfant et la personne âgée (excitation, aggravation de l'agitation anxieuse) -Tolérance et dépendance physique et psychique (syndrome de sevrage) -Amnésie, mais il existe une tolérance à cet effet avec le temps (ainsi que pour l'effet antiépileptique ; discuté pour l'effet anxiolytique).

Les Anxiolytiques

Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Buspirone	Anxiété	Buspar®	-Agoniste des récepteurs 5 HT1A présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5 HT1A post-synaptiques. -Activité antagoniste des récepteurs D2 essentiellement présynaptiques	-Nervosité, insomnie, troubles de l'attention, dépression, état confusionnel, troubles du sommeil, irritabilité -Paresthésies, flou visuel, troubles de la coordination, tremblements, acouphènes - Vertiges, céphalées, somnolence
Antihistaminique	Anxiété	Hydroxyzine (Atarax®)	Antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques	Somnolence Céphalées Fatigue Sécheresse buccale
Captodiamine	Anxiété	Covatine®	Action au niveau du système limbique	Rare modification de la vigilance Rare modification gustative

Les Anxiolytiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Benzoxazine	Manifestation psychosomatique de l'anxiété	Etifoxine (Stresam®)	Action régulatrice neurovégétative -Action directe sur le récepteur GABA A -Action indirecte par l'augmentation de la production cérébrale de neurostéroïdes	Somnolence légère en début de traitement disparaissant par la suite.

Benzodiazépines anxiolytiques

Antihistaminique

Psychotrope

Benzoxazine

Annexe 4.3 : Tableau Neuroleptiques

Les Neuroleptiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Phénothiazines	Antipsychotique	Chlorpromazine (Largactil®) Levopromazine (Nozinan®) Cyamémazine (Tercian®) Alimémazine (Thèralène®) Propériciazine (Neuleptil®)	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques	Troubles extrapyramidaux Sédation Sécheresse buccale Tachycardie Rétention urinaire Constipation Troubles du rythme Troubles hématologiques
Thioxanthènes	Antipsychotique	Zuclopenthixol (Clopixol®) Flupentixol (Fluanxol®)	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 Effet atropinique Effet sympatholytique α .	Troubles extrapyramidaux Sédation Sécheresse buccale Tachycardie Rétention urinaire Constipation Troubles du rythme Troubles hématologiques

Les Neuroleptiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Butyrophénones	Antipsychotique	Halopéridol (Haldol®) Pipampérone (Dipipérone®)	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques	Troubles extrapyramidaux Sédation Sécheresse buccale Tachycardie Rétention urinaire Constipation Troubles du rythme Troubles hématologiques Pipampérone est non anticholinergique
Orthopramides/ Benzamides	Antipsychotique	Tiapride (Tiapridal®) Sulpiride (Dogmatil®) Amisulpride (Solian®)	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques	Troubles extrapyramidaux Sédation Sécheresse buccale Tachycardie Rétention urinaire Constipation Troubles du rythme Troubles hématologiques

Les Neuroleptiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Dibenzodiazépine Apparentées	Antipsychotique	Olanzapine (Zyprexa®) Quétiapine (Xéroquel®) Clozapine (Leponex®) Loxapine (Loxapac®) Carpipramine	Antagoniste des récepteurs D2 Antagoniste des récepteurs 5HT2 (affinité plus forte)	Symptôme parkinsonien Dyskinésie tardive Clozapine présente des risques d'agranulocytose
Benzisoxazoles	Antipsychotique	Risperidone (Risperdal®) Palipéridone (Xéplion®)	Agoniste 5HT2A	Symptôme parkinsonien Dyskinésie tardive Agranulocytose Syndrome malin des neuroleptiques Effet anticholinergique

Les Neuroleptiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Dibenzoxazépine	Antipsychotique	Loxapine (Loxapac®) Quetiapine (Xeroquel®).		Symptôme parkinsonien Dyskinésie tardive Agranulocytose Syndrome malin des neuroleptiques Effet anticholinergique
Dihydroquinolones	Antipsychotique	Aripiprazole (Abilify®)	Antagoniste 5HT2A Agoniste partiel D2 Agoniste partiel 5HT1A	Symptôme parkinsonien Dyskinésie tardive Agranulocytose Syndrome malin des neuroleptiques Effet anticholinergique

Les classiques

Les atypiques

Annexe 4.4 : Tableau Hypnotique

Les Hypnotiques				
Classe thérapeutique	Indication	Molécules	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Benzodiazépine hypnotiques	Sédatif	Lormetazepam (Noctamide®) Loprazolam (Havlane®)	Augmente l'affinité du GABA pour le récepteur : Renforce l'inhibition Gabaergique	Réactions paradoxales (excitation, aggravation de l'agitation anxieuse) Tolérance et dépendance physique et psychique Amnésie, mais il existe une tolérance Rebond d'insomnie
Apparentées aux benzodiazépines	Sédatif	Zopiclone (Imovane®) Zolpidem (Stilnox®)	Augmente l'affinité du GABA pour le récepteur : Renforce l'inhibition Gabaergique	Réactions paradoxales (excitation, aggravation de l'agitation anxieuse) Tolérance et dépendance physique et psychique Amnésie, mais il existe une tolérance Rebond d'insomnie
Antihistaminiques	Sédatif	Alimemazine (Théralene®) Doxylamine (Donormyl®) Niaprazine (Nopron®)	Antagoniste des récepteurs H1	Effet anticholinergique : Sècheresse buccale Rétention urinaire Constipation Tachycardie Tolérance, dépendance

Annexe 5 : Liste des recommandations pour les antidépresseurs

Liste des recommandations

- Pour les IRSS :
 - Les recommandations britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (3)
 - Les recommandations nord-américaines de l’American Psychiatric Association
 - Les recommandations nord-américaines de l’Institute for Clinical Systems Improvement
 - Les recommandations britanniques de la British Association for Psychopharmacology
 - Les recommandations nord-américaines du Department of Veterans Affairs
 - Les recommandations néozélandaises du New Zealand Guidelines Group
 - Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
 - Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry
 - Les recommandations du Singapore Ministry of Health
 - Les recommandations de Malhi et al.
 - Les recommandations nord-américaines de l’American College of Physicians
 - Les recommandations malaisiennes du Ministry of Health Malaysia
 - Les recommandations canadiennes de l’Institut national de santé publique du Québec
 - Les recommandations canadiennes du Guidelines and Protocols Advisory Committee
 - Les recommandations françaises de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
 - Les recommandations coréennes du Clinical Research Center for Depression

- Pour les IRSN :
 - Les recommandations de l’Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) en 2016 et 2013 (5, 55)
 - Les recommandations de la British Association for Psychopharmacology (BAP) en 2015 (6)
 - Les recommandations du Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) en 2013 (16)
 - Les recommandations de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15)
 - Les recommandations de l’University of Michigan Health System (UMHS) en 2011 (56) ;
 - Les recommandations de l’American Psychiatric Association (APA) en 2010 (4) ;
 - Les recommandations du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en 2009 (9)
 - Les recommandations de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (17).
 - Linde et al. en 2015 (59) ;
 - Gartlehner et al. en 2011 (60) ;
 - De Silva et Hanwella en 2012 (61)

- Pour les Tricycliques :
 - Les recommandations de l’Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) en 2016 et 2013 (5, 55) ;

- Les recommandations de la British Association for Psychopharmacology (BAP) en 2015 (6);
 - Les recommandations de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 (15) ;
 - Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011 (62) ;
 - Les recommandations de l'University of Michigan Health System (UMHS) en 2011 (56) ;
 - Les recommandations de l'American Psychiatric Association (APA) en 2010 (4) ;
 - Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 (17)
- Pour les IMAO A et IMAO mixte :
- Les recommandations britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE) de 2009 (2) ;
 - Les recommandations britanniques de la British Association for Psychopharmacology (BAP) de 2015 (6) ;
 - Les recommandations nord-américaines de l'American Psychiatric Association (APA) de 2010 (4)
 - Les recommandations nord-américaines de l'Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) de 2016 (5) ;
 - Les recommandations nord-américaines du Department of Veterans Affairs (DVA) de 2009 (7) ;
 - Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2009 (9) ;
 - Les recommandations nord-américaines de l'University of Michigan Health System (UMHS) de 2011 (56) ;
 - Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) de 2013 (10) ;
 - Les recommandations du Singapore Ministry of Health (SMoH) de 2012 (11) ;
 - Les recommandations de Malhi et al. de 2009 (12) ;
 - Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
 - L'avis de la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 sur iproniazide (66).
- Pour la Miansérine :
- Les recommandations nord-américaines de l'American Psychiatric Association (APA) de 2010 (4)
 - Les recommandations nord-américaines du Department of Veterans Affairs (DVA) de 2009 (7) ;
 - Les recommandations du Singapore Ministry of Health (SMoH) de 2012 (11) ;
 - Les recommandations de Malhi et al. de 2009 (12) ;
 - Les recommandations nord-américaines de l'American College of Physicians (ACP) de 2008 (69)
 - Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2009 (9) ;
 - Les recommandations coréennes du Clinical Research Center for Depression (CRCD) de 2014 (18) ;
 - Les recommandations britanniques de la British Association for Psychopharmacology (BAP) de 2015 (6) ;

- Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
 - Les recommandations malaisiennes du Ministry of Health Malaysia (MoH) de 2007 (14) ;
 - Les recommandations canadiennes du Guidelines and Protocols Advisory Committee de 2013 (16) ;
 - Les recommandations canadiennes de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de 2012 (15) ;
 - Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) de 2013 (10) ;
 - Les recommandations nord-américaines de l'Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) de 2016 (5) ;
 - Les recommandations britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2009 (2) ;
 - Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).
- Pour la Mirtazapine :
- Les recommandations britanniques de la British Association for Psychopharmacology (BAP) de 2015 (6) ;
 - Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) de 2013 (10) ;
 - Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2009 (9) ;
 - Les recommandations malaisiennes du Ministry of Health Malaysia (MoH) de 2007 (14) ;
 - Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
 - Les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).
- Pour la Tianeptine :
- Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) de 2013 (10) ;
 - Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2009 (9) ;
 - Les recommandations malaisiennes du Ministry of Health Malaysia (MoH) de 2007 (14) ;
 - Les recommandations françaises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 2006 (17) ;
 - Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002 (1).
- Pour l'Agomélatine :
- Les recommandations britanniques de la British Association for Psychopharmacology (BAP) de 2015 (6) ;
 - Les recommandations du Singapore Ministry of Health (SMoH) de 2012 (11) ;
 - Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2009 et 2016 (9, 75) ;
 - Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) de 2013 (10).

Annexe 6 : LPPR classement des DM

	I	I*	Ila	Ilb	Ilb ^y	III
Documentation technique (DT)	Annexes II et III					
Évaluation de la DT	NA		Annexes IX (chap.2) sur au moins un DM de la même catégorie		Annexes IX (chap.2) sur tous les DM de la même catégorie	
SMQ 1 au choix	NA	Annexes IX (certaines sections)	Annexes IX (chap.1 et 3) sur au moins un DM de la même catégorie			
SMQ 2	NA	Annexes XI (partie A)	Annexes XI (sections 10 ou 18)		Annexes X et XI	

Cette figure concerne les dispositifs appartenant aux classes I à III, autres que les dispositifs sur mesure ou faisant l'objet d'investigations.
SMQ : système de management de la qualité.
I* : DM de classe I stérile, ayant une fonction de mesure ou DM chirurgical réutilisable.
Ilb^y : DM de classe IIb ne figurant pas dans la liste de l'article 52.4 du règlement CE 2017/745.
NA : non applicable

Figure 1. Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du dispositif médical

Annexe 7 : Les différentes étapes d'inscription d'un DM

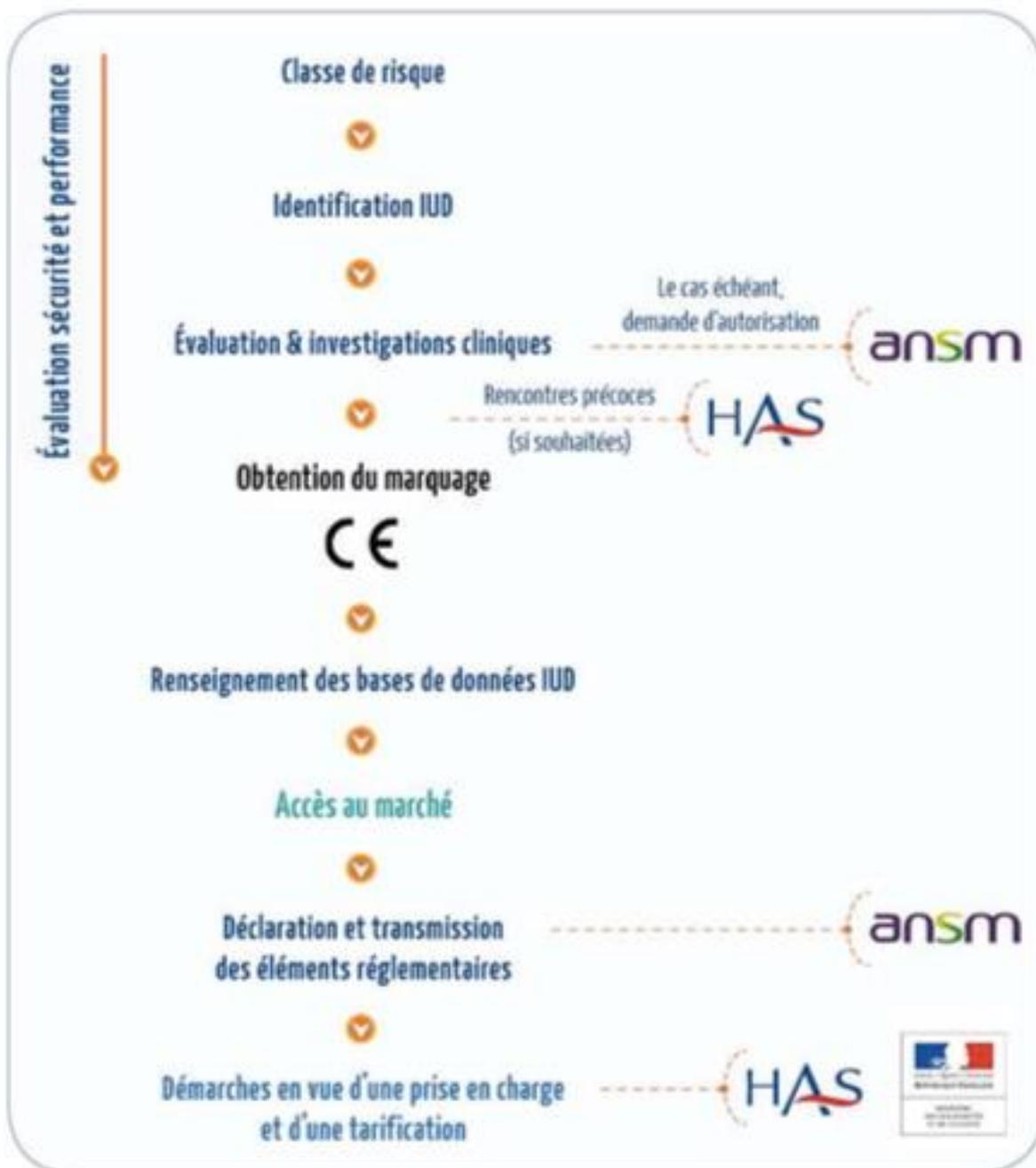


Figure 2. Étapes simplifiées de l'accès au marché*

*Les modifications prévues par le règlement 2017/745 seront mises en place progressivement et seront applicables obligatoirement le 26 mai 2020.

Annexe 8 : Remboursement des DM en Ville et dans les établissements de santé

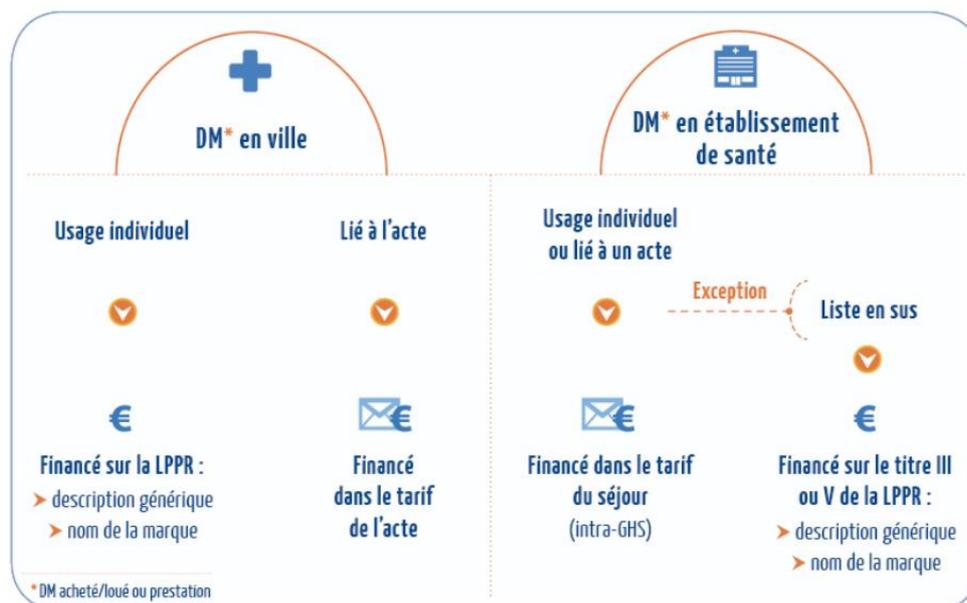


Figure 3. Mode de prise en charge des dispositifs médicaux : ville / établissement de santé

Annexe 9 : Inscription d'un DM sur la LPPR

La figure ci-dessous résume le schéma général de l'inscription d'un DM sur la LPPR.

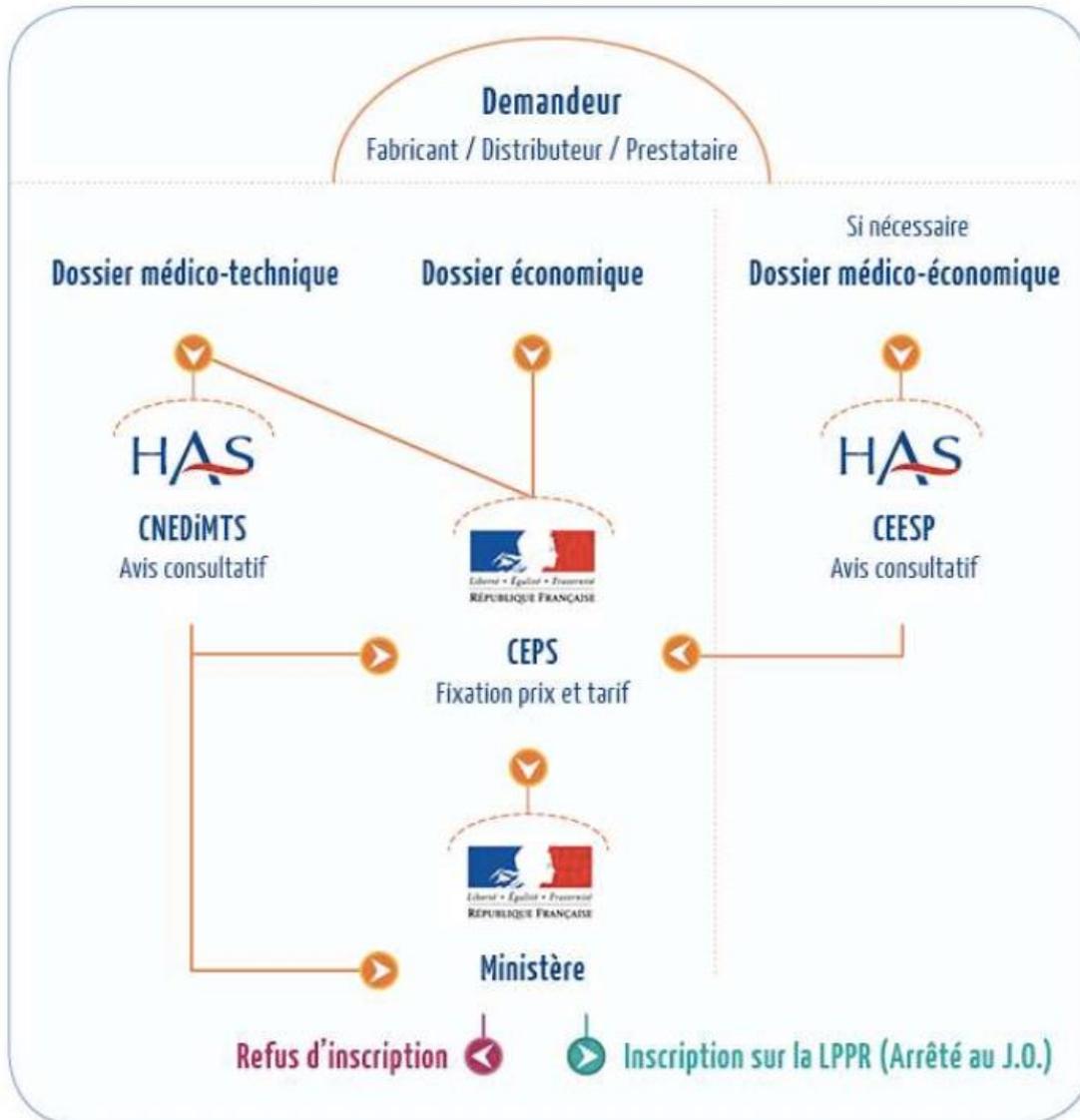
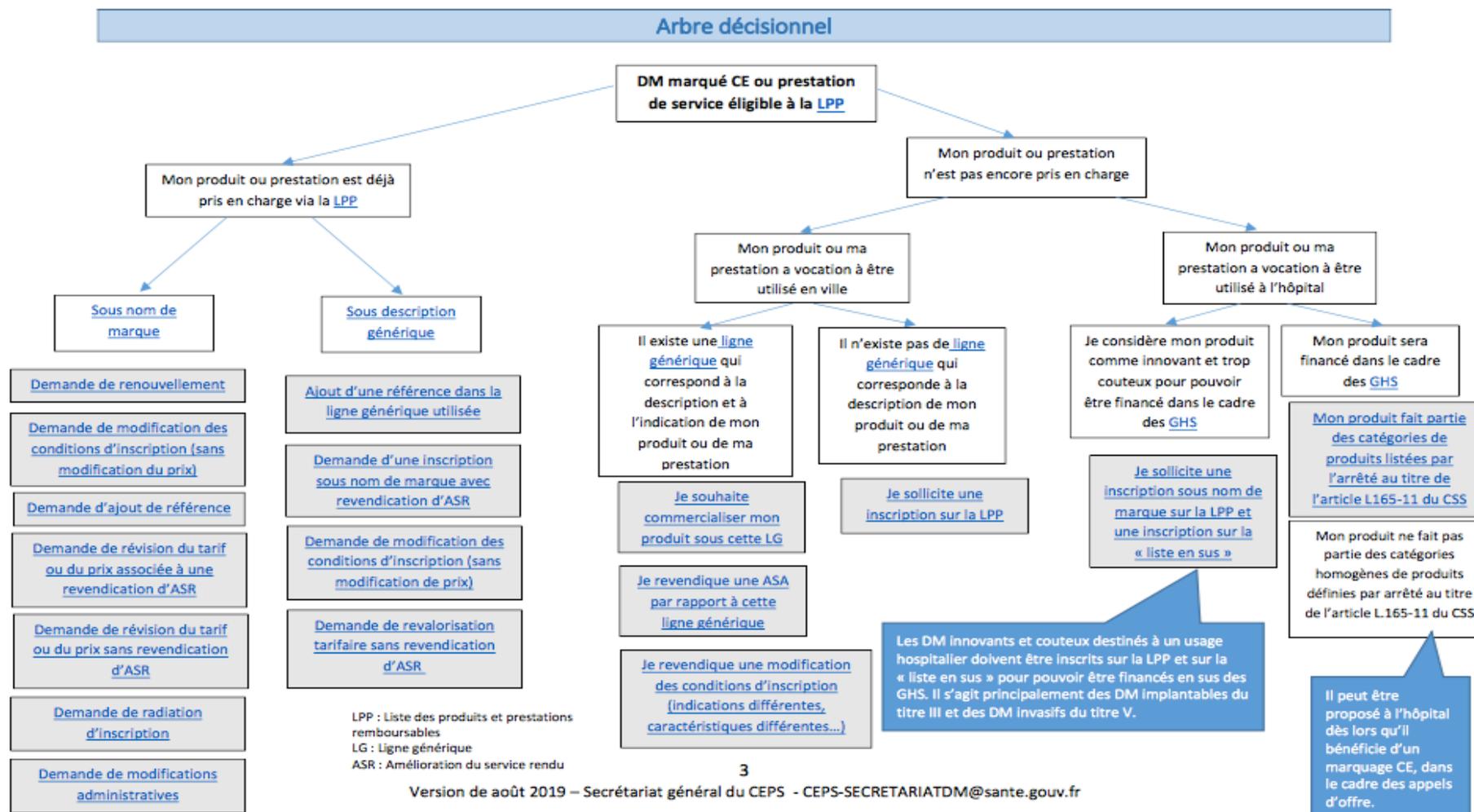


Figure 4. Inscription d'un dispositif médical sur la LPPR

Annexe 10 : Arbre décisionnel : Inscription d'un DM en vue d'un remboursement



Annexe 11: Analyse détaillé des publications : « Association antidépresseurs pharmacologique et tDCS »

Publications		
1	The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial	
	Objectif	<p>Cette étude a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la tDCS par rapport à la sertraline. Mais également d'évaluer la combinaison de la tDCS avec la sertraline. L'hypothèse formulé à ce sujet est que la combinaison de la tDCS avec la sertraline possède une efficacité supérieure à la tDCS seule ou à la sertraline seule. De plus cette étude va permettre d'évaluer si la combinaison est additive ou synergique.</p>
	Méthodologie	<p>Il y a 3 phases dans cette étude, la première est un essai contrôlé randomisé, selon la conception 2/2, de 120 participants.</p> <p>Il y a donc 4 groupes dans cet essai :</p> <p>Groupe 1 : tDCS placebo + sertraline = Sertraline seule Groupe 2 : tDCS active + sertraline = Traitement combiné Groupe 3 : tDCS active + placebo = tDCS seule Groupe 4 : tDCS placebo + placebo = Placebo</p> <p>Cet essai se compose de 12 séances, de 30 minutes chacune, étalées sur 6 semaines. Il y aura 5 séances par semaine pendant la semaine 1 et 2, et une séance par semaine pendant la semaine 4 et 6.</p> <p>La deuxième phase est un croisement ouvert, pendant laquelle les patients non répondeurs à la tDCS placebo reçoivent 10 séances de tDCS active. Il y aura enfin une phase suivie de 6 mois, les patients répondeurs à la tDCS active (seule ou combinée) vont recevoir des sessions de maintenance (dans la limite de 6 séances).</p> <p>Les participants de cette étude sont des adultes de 18 à 65 ans, souffrant de dépression unipolaire non psychotique, avec un score d'Hamilton supérieur ou égale à 17 et un faible risque de suicide. Avant l'essai les patients ont subi un lavage pharmacologique de 5 demi vie sans antidépresseur. Les benzodiazépines ont été autorisé pendant cet essai avec une dose de 20mg par jour maximum.</p> <p>Les infirmières ont reçu une formation à l'utilisation de la tDCS, sous forme de cours pratiques pendant 3 semaines puis la réalisation de plusieurs séances sous supervision.</p>

	Résultats	<p>Les patients ont réalisé des échelles de MADRS à 0 et 6 semaines, une diminution de 50 % du score obtenu au MADRS est considéré comme une réponse clinique pertinente. Et un score au MADRS de 10 et moins comme une rémission clinique. L'innocuité sera évaluée à l'aide d'un questionnaire des effets émergents du traitement par sertraline, un questionnaire réalisé pour la tDCS à partir des effets indésirables déjà signalés et à l'aide du test MMSE (mini mental state examination). Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel stata et on a défini qu'une différence de 3 points était cliniquement pertinente. La différence de points a été calculé entre les différents groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 2 / Groupe 1 : Différence de 8,5 points - Groupe 2 / Groupe 3 : Différence de 5,9 points - Groupe 2 / Groupe 4 : Différence de 11,5 points - Groupe 1 / Groupe 3 : Différence de 2,6 points → Efficacité comparable - Groupe 3 / Groupe 4 : Différence de 5,6 points <p>L'absence d'une interaction statistiquement significative suggère que les effets cliniques de la tDCS et de la sertraline combiné sont additifs.</p> <p>Dans cet essai, la combinaison tDCS/sertraline est plus efficace que la sertraline seule, la tDCS seule ou le placebo. La tDCS seule et la sertraline ont une efficacité comparable et la tDCS seule est plus efficace que le placebo.</p> <p>La tDCS active est associé à un plus grand nombre de rougeurs cutanée mais aucun effet cognitif dangereux n'a été relevé.</p>
	Conclusion	Cette étude a permis de démontrer l'efficacité clinique de la tDCS et son innocuité. Mais également son efficacité comparable à celle de la sertraline et les effets additifs de ces deux traitements lors qu'ils sont combinés.
2	Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression	
	Objectif	<p>Cette étude a pour but de démontrer la non infériorité de la tDCS par rapport à l'escitalopram. L'hypothèse formulé ici est une diminution du score d'Hamilton, de 50% ou moins de la différence des scores entre escitalopram et placebo, après un traitement par tDCS.</p> <p>Cet essai va également évaluer les effets indésirables et la sécurité de la tDCS comparé à l'escitalopram et le placebo.</p>

	<p>Méthodologie</p>	<p>Il s'agit d'une étude portant sur 245 patients réparties au hasard en trois groupes :</p> <p>Groupe 1 : tDCS placebo + placebo → 60 patients Groupe 2 : tDCS active + placebo → 94 patients Groupe 3 : tDCS placebo + escitalopram → 91 patients</p> <p>Cet essai utilise l'appareil Soterix, pour réaliser 15 séances de 30 minutes sur 3 semaines. Puis une séance par semaine pendant 7 semaines.</p> <p>Les participants de cette étude sont des adultes de 18 à 75 ans, souffrant de dépression unipolaire ayant un score d'Hamilton supérieur ou égale à 17 et un faible risque de suicide.</p> <p>Avant l'essai les patients ont subi un lavage pharmacologique de 5 demi vie sans antidépresseur. Les benzodiazépines ont été autorisé pendant cet essai avec une dose de 20mg par jour maximum.</p>
	<p>Résultats</p>	<p>A la fin de l'étude, le nombre de patients composant les groupes 1, 2 et 3 étaient respectivement de 55, 72 et 75. Tous les participants ont été évalué à l'aide de l'échelle d'Hamilton, de l'échelle de MADRS et du questionnaire E7.</p> <p>La diminution du score de l'HDRS 17 :</p> <p>Groupe 1 : Diminution de 5,8 points +/- 7,9 Groupe 2 : Diminution de 9 points +/- 7,1 Groupe 3 : Diminution de 11,3 points +/- 6,5</p> <p>La différence de points a été calculé entre les différents groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 / Groupe 3 : Différence de 5,5 points - Groupe 2 / Groupe 3 : Différence de 2,3 points - Groupe 1 / Groupe 2 : Différence de 3,2 points <p>La marge de non infériorité de la tDCS par rapport à l'escitalopram est définit comme 50% de la différence de points entre le groupe 1 (placebo) et le groupe 3 (escitalopram). C'est marge est ici de 2,75 points.</p> <p>Cette étude ne démontre pas la non infériorité de la tDCS par rapport à l'escitalopram, la différence de points étant de 2,3 points donc inférieur à 2,75 points. Mais la tDCS et l'escitalopram ont montré une efficacité supérieure à celle du placebo.</p> <p>Il est important de noter que pour les 122 patients ayant une forte adhésion à l'essai, il n'y avait pas de différence significative entre l'escitalopram et la tDCS.</p>

		Les effets indésirables rapporté pour la tDCS sont des démangeaisons, des picotements, des brûlures, des acouphènes et de la nervosité. Pour l'escitalopram il s'agit de somnolence et de constipation.
	Conclusion	Cette étude n'a pas permis de monter la non infériorité de la tDCS par rapport à l'escitalopram mais l'échantillon était peut-être trop petit. Elle a tout de même démontré l'efficacité de la tDCS avec une diminution de 50% du score de l'HDRS et la supériorité de la tDCS par rapport au placebo. Une fois de plus les effets indésirables de la tDCS reste des rougeurs cutanées, démangeaisons, picotements, faibles brûlures, acouphène et nervosité. Il n'y a pas d'effets cognitif dangereux de mis en évidence.
3	Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram.	
	Méthodologie	Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé en double aveugle, sur 24 patients ayant une dépression unipolaire résistante et un score d'au moins 25 sur l'échelle MADRS. Ces patients ont été divisé en 2 groupes de manière aléatoire, le bras tDCS active et le bras tDCS placebo. Cet essai se compose de 10 sessions de 30 minutes pendant 5 jours, soit 2 séances quotidiennes de tDCS. Chaque patient a reçu une dose constante de 10-20mg par jour pendant 4 semaines avant le début de l'étude. Les benzodiazépines ont été autorisé pendant cet essai.
	Résultats	Les patients ont été évalué à l'aide des échelles de dépressions suivantes MADRS, BDI et HDRS. La réponse clinique est définie comme une définition de 50% du score de HDRS et la rémission comme un score de HDRS inférieur ou égal à 8. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes. Les deux ayant eu une diminution de score comprise entre 40 et 48%.
	Conclusion	Dans les deux bras de l'étude la dépression s'est amélioré de 40 à 47,7% après 10 séances de stimulation. Mais la tDCS active n'a pas montré de supériorité face à la tDCS placebo, cela confirme les premiers résultats. En effet les patients ayant une dépression résistante à un traitement pharmacologique, ne sont pas de bon répondeur à la tDCS active.

Annexe 12 : Analyse détaillé des publications sur la tDCS à domicile

Publications		
1	Sandran et al. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. Strategies to implement and monitor inhome transcranial electric stimulation in eurological and psychiatric patient populations : a systematic review. 2019	
	Objectif	-Déterminer les stratégies mises en œuvre pour faire des stimulations transcrânienne cérébrales à la maison dans les populations psychiatriques et neurologie. -Identifier si les stratégies mises en œuvre ont permis une bonne adhésion des patients au protocole et un bon retour des patients.
	Méthodologie	-19 études publiées et 10 études en cours ont été retenues avec des protocoles : validé interne par l'outil COCHRANE -Différentes pathologies ont été étudiées (sclérose en plaque, parkinson, douleurs neurologique, dépression, schizophrénie...) -Les stimulation durée 20 à 30 mn et utilise un courant de 1 à 2 mA (1 étude de schizophrénie >3 mA).
	Conclusion	La stimulation à domicile est un domaine de recherche relativement nouveau en psychiatrie ,les données actuelles indiquent que la mise en place est faisable, car l'approche est acceptable, sécuritaire et non invasive L'approche commune consiste à procéder à des séances de formation avant de réaliser la tDCS à domicile, avec le placement et le positionnement des électrodes sur le cuir chevelu, la préparation des éponges, le démarrage du stimulateur, le dépannage des problèmes courants et la fourniture de vidéos de formation. Finalement la vidéosurveillance des stimulations à domicile semble être la meilleure stratégie, notamment par intermédiaire de visioconférences en temps réel pour assurer la sécurité du patient, diminuer les effets indésirables, avoir une plus grande conformité et observance et avoir une plus grande satisfaction des patients à l'égard des stimulations à domicile associé à une meilleur sécurité. Les études à 100% de compliance couplent visioconférences en temps réel et carnet d'administration de la tDCS pour le suivi à distance. Les résultats sensiblement plus faibles lors de l'utilisation de la visioconférence uniquement à la première séance puis un suivi par carnet de recueil ou téléphonique.

2	Leigh E. Charvet a, *, Michael T. Shaw a, b, Marom Bikson c, Adam J. Woods d, Brain Stimulation. Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home : A guide for clinical research and practice. 2020	
	Objectif	<p>-Fournir un guide précis d'utilisation de la tDCS à domicile pour permettre une utilisation clinique sûre de la tDCS à domicile. Notamment pour améliorer l'accès à la tDCS a des populations des régions éloignées, pour réduire le problème des déplacements journaliers (patients et soignants), ainsi que pour les patients en incapacité de se déplacer.</p> <p>-Fournir des lignes directrices comme une référence et une norme de pratique pour l'utilisation clinique de la tDCS à l'extérieur du milieu clinique.</p>
	Méthodologie	<p>-Revue des éléments de base indispensables l'application tDCS à domicile, des compétences de base qui devraient être maîtrisées par les superviseurs (recherche et cliniciens) et les utilisateurs des tDCS avant le début du traitement à domicile.</p> <p>-Élaboration d'un protocole : « Supervisé à distance à tDCS » ou RS-tDCS, qui utilise des procédures avec supervision en temps réel et continue au cours de chaque séance de traitement avec le patient à domicile.</p>
	Conclusion	<p>Guide pratique résumant les considérations de la tDCS à domicile. Détermination des compétences de l'utilisateur mais aussi du superviseur. Le superviseur devrait être formé au contexte, aux principes et mécanismes de la tDCS, aux statuts réglementaires pour l'utilisation en recherche ou en clinique, aux populations éligibles, aux bases neurophysiologiques des effets, à la sélection des doses...</p> <p>Le dispositif devrait permettre aux chercheurs et aux cliniciens de préprogrammer et de verrouiller le dosage qui sera livré aux utilisateurs au cas par cas.</p> <p>Les dispositifs de sécurité avec protections essentielles doivent être fournies au patient. Cela comprend la possibilité d'interrompre une session ou de limiter la capacité du dispositif à stimuler dans des situations de haute résistance.</p>
3	Angelo Alonzoa,Joanna Fonga, Nicola Balla, Donel Martina, Nicholas Chanda, Colleen Looa,b. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. 2019	
	Objectif	<p>-Étudier l'efficacité, la tolérance la faisabilité de tDCS pour la dépression, administrés à domicile et supervisés à distance pour permettre aux patients, du fait de contrainte de distance, d'horaires d'ouvertures des hôpitaux, du coût des trajets, d'enfants à charge, ne pouvant se rendre en clinique d'avoir accès aux soins.</p>
	Méthodologie	<p>- Essai ouvert de 34 participants qui ont utilisé un mini-CT Soterix 1x1, pendant 20 à 28 des sessions de tDCS (2 mA, 30 min) sur 4semaines, suivies d'une phase de maintenance de 4 séances à une semaine d'intervalle.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Évaluations de l'humeur réalisées au départ, à 2 semaines et à 4 semaines puis à 1, 3 et 6 mois après la phase de traitement. - Réponse au traitement si \geq Amélioration de 50 % MADRS. - Possibilité de phase de maintenance (une tDCS/semaine pendant deux mois, puis tous les quinze jours pendant trois mois.). - Le suivi s'effectue par liaison vidéo pour les trois premières sessions puis selon les besoins, ainsi qu'un journal de suivi.
	Conclusion	<p>Cette étude pilote de la tDCS à domicile fournit les premiers résultats connus montrant que le traitement à domicile, supervisé à distance peut être efficace, réalisable et sécurisé pour les patients dépressifs avec un protocole rigoureux (training, surveillance, code d'activation unique avant chaque session, contrôle de la connectivité des électrodes (couleur) safety plan (en cas idées suicidaires, contact téléphoniques médecins, urgence, carnet de suivi des effets indésirables à chaque séances et questionnaires de la dépression ..)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Les participants ont connu des réductions significatives dans leurs symptômes dépressifs qui se sont maintenus au-delà de la phase de traitement avec des effets secondaires bénins, transitoires et comparables à ceux en cliniques -La tDCS à domicile offre aussi: -Une plus grande flexibilité adaptable à chaque patient pour la maintenance à domicile (et non un protocole établi strict). -La possibilité de faire des économies pour les patients et les cliniciens, ainsi qu'une augmentation de l'accessibilité de la TDCS en évitant les problèmes d'annulations de rendez-vous et les problèmes de déplacement prohibitifs pour certains patients et leurs soignants surtout pour les phases de maintenances -Le protocole présenté dans cette étude pourrait être adapté pour d'autres pathologies neurologique.
4	Hyochol Ahn a, Setor Sorkpor a, Hongyu Miao b, Chengxue Zhong b, Ricardo Jorge c, Lindsey Park a, Salahadin Abdi d, Raymond Y. Cho Journal of Clinical Neuroscience. Home-based self-administered transcranial direct current stimulation in older adults with knee osteoarthritis pain: An open-label study. 2019	
	Objectif	- Évaluer l'efficacité et la faisabilité préliminaires du système TDCS à domicile avec surveillance de la douleur, de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil chez les personnes âgées atteintes d'AO.
	Méthodologie	- Étude en ouvert :20 participants (50 à 80 ans) ont reçu 10 séances de tDCS at home. On réalise des sessions de 2 mA pendant 20 minutes avec l'appareil Soterix et une supervision à distance en temps réel.

		<ul style="list-style-type: none"> -Mesure de : la douleur, l'indice d'arthrose ainsi que l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil en utilisant les formulaire (PROMIS pour les 3 derniers), à la Baseline et la fin des 10 sessions. -Code à usage unique fourni au patient pour permettre au personnel de recherche de déverrouiller l'appareil si tout est bien installé. Ensuite il y a une minuterie qui stop l'appareil à la fin des 20 minutes de session. -Brève formation des participants lors de la visite de référence en clinique -Supervision à distance par le personnel de recherche formé, lors de chaque stimulation et les effets indésirables sont surveillés. -Vidéosurveillance utilisée après avoir vérifié que les participants ont le matériel nécessaire pour qu'elle soit réalisée.
	Conclusion	<p>La tDCS à domicile (10 sessions de 20 mn) offre une solution de soins aux pathologies chroniques comme l'arthrose du genou nécessitant des déplacements quotidiens vers l'hôpital pour faire des tDCS ce qui peut être un frein car exacerbant les douleurs chez les personnes âgées préférant le confort de leur domicile. La tDCS à domicile serait une alternative pour les sujets âgés souffrant de douleurs chroniques, et permet de soigner des personnes qui n'aurait pas eu accès à la tDCS. Elle permet également de réduire les traitements médicamenteux. La tolérance est bonne et il n'y a pas eu d'effets indésirables mais cela reste à confirmer avec des échantillons plus grands et un suivi à plus long terme.</p>
5	Pablo Maceira_Elvira Brain Stimulation. Feasibility of home-based, self-applied transcranial direct current stimulation to enhance motor learning in middle-aged and older adults. 2019	
	Objectif	<ul style="list-style-type: none"> -Montrer que la tDCS at home peut ne pas être limitée par la disponibilité du personnel spécialisé. En réalisant des séances contrôlées à distance, mais non supervisée, de tDCS à domicile pendant l'exécution d'un entraînement moteur.
	Méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> -Étude de 5 participants qui reçoivent 400 minutes de tDCS sur une période de 20 jours (cinq jours consécutifs par semaine). -Première session à l'hôpital pour apprendre aux participants comment utiliser le dispositif. -Manuel détaillé comprenant des illustrations à chaque étape de la stimulation. -Dispositif neuroélectrique « Star-Stim8 » pour la stimulation et pour contrôler les paramètres de stimulation à distance (durée de la stimulation, amplitude, dosage, etc.). -Contact chaque fin de semaine pour un débriefing avec les participants (cela permet de mettre en avant le bénéfice afin d'avoir une bonne observance en les valorisant dans leurs efforts, et en montrant l'intérêt pour leur bien-être).

	Conclusion	Une installation simple et conviviale est importante pour une bonne mise en place du traitement. Une aide au dépannage ou un soutien technique doit être fourni immédiatement en cas de dysfonctionnement, pour éviter la frustration ou la méfiance, mais aussi pour rassurer et ainsi avoir une bonne adhésion.
6	Lucas Borrione, MD, MSc,* Adriano H. Moffa, PsyD, Mphil,† Donel Martin, PhD, MClinNeuro,† Colleen K. Loo, MD, PhD,† and Andre R. Brunoni, MD, PhD*‡ Journal of ECT. Transcranial Direct Current Stimulation in the Acute Depressive Episode: A Systematic Review of Current Knowledge. 2018	
	Objectif	-Inventaire de toutes les études pertinentes utilisant la tDCS dans l'épisode aigu de dépression. -Résumer les preuves les plus récentes de l'utilisation de la tDCS avec une revue et des protocoles randomisées sur la tDCS dans l'EDM.
	Méthodologie	-165 publications ont été recensées et 14 essais cliniques randomisés ont été retenus selon les critères d'éligibilité. La plupart des études étaient des études pilotes et incluaient aussi les dépressions bipolaires, avec des résultats mitigés Les protocoles utilisés sont la stimulation anodique gauche/cathodique droite du cortex préfrontal dorsolatéral, 1 à 2,5 mA, et de 5 à 20 sessions tDCS. -Variabilité dans les protocoles (4 semaines max).
	Conclusion	-Réflexion sur orientations futures de la technique de tDCS : l'individualisation des paramètres, la recherche de marqueurs biologiques, et la TDCS à domicile...
7	Ulrich Palm, MD; Ulrike Kumpf, MD; Nora Behler, MD; Linda Wulf, MSc; Beatrice Kirsch, MD; Jana W€orsching, MSc; Daniel Keeser, PhD; Alkomiet Hasan, MD; Frank Padberg, MD (DE) , Neuromodulation. Home Use, Remotely Supervised, and Remotely Controlled Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review of the Available Evidence.	
	Objectif	-Évaluer la faisabilité et la sécurité de la tDCS à domicile.
	Méthodologie	-22 études retenues (482 identifiées) de Janvier 2000 à Mai 2017, portant sur la tDCS à domicile associée à une prise en charge cognitive ou physiothérapeutique. -Les échantillons d'étude sont petits ; de nombreuses études sont en simple aveugle et portent sur la faisabilité et la sécurité de la tDCS à domicile. - 2 modes d'activation différents ont été utilisés pour la tDCS à domicile :

		<p>-Le premier est un appareil avec un logiciel intégré et sécurisé qui délivre un certain nombre de stimulations dans des intervalles limités. Le contrôle des données et la réactivation d'un nouveau bloc après consommation de toutes les stimulations sont effectués par le personnel médical.</p> <p>- Le second est l'activation des stimulations par un code donné au patient via des contacts avec le centre d'études. Cela garantit un contrôle immédiat du positionnement de l'électrode (par exemple, par photo ou webcam), un contrôle du numéro et de l'intervalle des sessions.</p>
	Conclusion	<p>Les auteurs de guidelines mettent en garde sur le fait qu'on pourrait croire que le fait de fournir des dispositifs de tDCS avec des instructions seraient suffisants pour obtenir des résultats. Bien que la tDCS soit une technique sûre et facile, elle n'est pas sûre et facile entre les mains de personnes mal formées. La tDCS à domicile est prometteuse, mais les prochaines études de tDCS à domicile devraient porter sur: la sécurité, le suivi technique, la reproductibilité des applications répétées, la faisabilité des interventions combinées et l'évaluation systématique de l'efficacité, et la sécurité dans de grands essais cliniques contrôlés randomisés.</p> <p>De cette revue en ressort des lignes directrices indispensables : la formation du personnel et des participants , l'algorithmique, calendrier des visites et supervision à distance, de l'équipement. Une liste de contrôles pour effectuer une installation correcte, et une bonne manipulation du dispositif. Un contrôle de la bonne exécution à distance sinon risque d'abandons. Certains fabricants ont déjà mis en place des applications pour smartphones, évaluation quotidienne de l'humeur, de l'appétit, du sommeil, de l'activité, et autres., pour voir les effets de la tDCS à domicile.</p>
8	<p>Jaesub Park¹, Yoonkyung Oh, Kyungmi Chung,, Kwang Joon Kim⁴, Chang Oh Kim⁴ and Jin Young Park Trials. Effect of home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a study protocol for a randomized, double-blind, cross-over study. 2018</p>	
	Objectif	<p>-Confirmer la possibilité d'une administration de tDCS à domicile par des patients âgés dont les fonctions cognitives sont diminuées et montrer son effet clinique significatif (fonctions cognitives en tâche de reconnaissance visuelle et tests neuropsychologique) en utilisant une application de tDCS développée pour une utilisation à domicile.</p>
	Méthodologie	<p>- Étude portant sur 20 personnes âgées de 60 à 80 ans avec des troubles de la mémoire subjective mais conservant des fonctions générales avec des activités quotidiennes limitées.</p> <p>- Cross-over qui comprendra une stimulation active ou placebo de deux semaines randomisées avec une phase de wash out de 2 semaines puis une 2eme phase de traitement (active ou placebo).</p>

		<ul style="list-style-type: none"> -Modifications de la fonction cognitive évaluées à l'aide de tâches de reconnaissance visuelle et de tests neuropsychologiques, 2 semaines après les phases I et II. - tDCS sera réalisée par chaque patient à son domicile -Evaluation de la sécurité et de l'aptitude -Monitoring à distance des tDCS -Visite à l'hôpital après la 1ere et 2eme phase de stimulation.
	Conclusion	<p>Les résultats de cette étude sont prometteurs, sur l'utilisation de la tDCS à domicile chez ce type de population et notamment les personnes âgées, avec une surveillance et un monitoring à distance. Si l'utilisation de la tDCS at home est possible chez des patients avec un léger déclin cognitif elle est possible dans de nombreuses pathologies et envisageable dans le traitement de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Mais l'utilisation de matériel (smartphone, visio ... peut-être un frein chez des personnes âgées) donc les appareils et les interfaces doivent être optimisées au maximum pour l'utilisation par des personnes âgées sinon risque de mauvaise compliance.</p>
9	Brenton Hordacre Brain Sci. The Role of Telehealth to Assist In-Home tDCS: Opportunities, Promising Results and Acceptability. 2018	
	Objectif	<ul style="list-style-type: none"> -Démontrer comment la télémédecine peut fournir des informations visuelles en temps réel pour garantir la bonne installation de la tDCS at home, le respect des protocoles de stimulations, gérer les effets indésirables, assurer une bonne surveillance pour la sécurité et une bonne compliance du patient.
	Méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> -utilisation de la télémédecine (ex : étude sur la sclérose en plaque, le mal des transports, la dépression... pour superviser la tDCS at home) avec des résultats prometteurs. -Stimulation effectuée à l'aide d'un appareil tDCS Soterix à 1,5-2 mA sur une période de 10 à 20 séances de 30mn selon les pathologies. -Distribution d'ordinateurs portables dans le cadre du programme de formation à domicile et un kit de stimulation. Les ordinateurs portables ont été configurés avec un logiciel de vidéoconférence qui confirme le placement correct des électrodes et fournit un code à usage unique pour déverrouiller la séance de stimulation. Toute la séance est sous vidéosurveillance afin de vérifier que tout est conforme. -La surveillance était assurée par une liaison vidéo à travers les sessions initiales.
	Conclusion	<p>Au-delà de la surveillance du TDCS à domicile, la télésanté a été mis en œuvre dans un large éventail de populations de patients, ce qui laisse entrevoir un potentiel énorme pour s'assurer un suivi visuel en temps</p>

		<p>réel des personnes susceptibles de bénéficier de la tDCS</p> <p>*La télémédecine visant à fournir une surveillance visuelle en temps réel de l'utilisation de la tDCS at home peut grandement en faciliter l'utilisation. Avec l'aide de la technologie de visioconférence, les techniciens peuvent surveiller la mise en place de tDCS, les stimulations, la survenue de problèmes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parallèlement à l'évolution de la tDCS à domicile, il est probable que les approches de la télémédecine deviendront la pierre angulaire de l'application sûre et efficace des tDCS. - Les prochaines études de tDCS à domicile devraient envisager la télémédecine comme l'approche de surveillance. - Les auteurs suggèrent qu'une formation adéquate est primordiale et pourrait inclure le patient ou le participant à l'étude ainsi qu'un membre de sa famille qui le soutient, afin que celle-ci puisse aider à l'application des tDCS en particulier pour les participants à l'étude présentant des niveaux élevés de handicap.
10	Ana-Lucia Herrera-Melendez Malek Bajbouj Sabine Aust. Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. 2019	
	Objectif	<ul style="list-style-type: none"> - Décrire les mécanismes physiologiques de la tDCS dans divers troubles psychiatriques (MDD, schizophrénie, addictions de substances, anxiété, PTSD) - Résumer les protocoles utilisés, leur efficacité et les effets secondaires observés (tableau récapitulatif de 12 études dans la MDD, 8 dans la schizophrénie)
	Méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> - Description des effets physiologiques et les mécanismes d'action de la tDCS (afin de mieux cibler la tDCS et d'améliorer les protocoles en individualisant les protocoles) - Les paramètres et protocoles utilisés et à optimiser : 1-2 mA, taille des électrodes 25 à 35 cm² et durée 5 à 30 mn . - Étude chez des patients ayant eu un AVC à montrer que 4 mA étaient bien tolérés. - Nombre de sessions : 5 à 30 sessions mais on ne sait pas encore le nombre de sessions qui sont nécessaires réellement (une étude portant sur 120 patients dépressifs a montré qu'il n'y a pas d'impact significatif sur l'efficacité lorsque, par exemple, 1 ou 2 sessions d'une série de 10 sont manquées) - Étude des effets cliniques dans différentes populations psychiatriques : MDD et schizophrénie sont les plus étudiés et ont donné de résultats prometteurs de la tDCS , de même dans l'addiction de substance (alcool) , les troubles anxieux mais il manque encore d'études à grande échelle - Étude des effets indésirables qui sont très faibles.

	Conclusion	<p>Les résultats sont encore mitigés mais nécessité d'avoir des études multicentriques. Les prochaines études devraient étudier les effets de la tDCS couplée aux médicaments ou/et des psychothérapies. En particulier, l'utilisation des modèles permettant d'individualiser les protocoles de stimulation, prendre en considération de manière plus approfondie les aspects anatomiques et fonctionnel. L'hétérogénéité des structures neuronales stimulées, l'hétérogénéité des patients sous traitement concomitant ainsi que l'hétérogénéité des catégories psychiatriques sont primordiales. Il y a peu d'effets indésirables et il est parfois difficile de savoir s'ils sont liés à la tDCS ou aux médicaments pris en même temps.</p>
--	------------	---

Annexe 13 : Devis Brainbox Neuroconn



Quotation

Brainbox Ltd
The Creative Quarter, 8a Morgan Arcade
Cardiff, CF10 1AF, United Kingdom

VAT Number: GB 995 9681 31
Registered in England & Wales, No: 7288205

www.brainbox-neuro.com

Tel: +44 2920 229998

sales@brainbox-neuro.com

TO:
Tostivint Agathe, <a.tostivint@outlook.com>
University Hospital of Nantes
1 Place Alexis-Ricordeau
Nantes,
France

Quotation Number: Q4075-v1	Payment Terms: Before Dispatch
Quotation Validity: 04/12/2019 to 04/01/2020	Shipping Terms: DAP Nantes (Fr)
Currency: EUR	Dispatch Time: 6-8 Weeks from date of order

Part #	Product Details	Qty	List Price	Total
301050	neuroConn DC-STIMULATOR MC 4 for tDCS, tACS, tRNS, CES & GVS; including: • 4 channel stimulator (4 x anode, 4 x cathode) • Panel PC & control software • 4 x equipment electrode set, 25cm ²	1	€ 25,600.00	€ 25,600.00
305089	DC-S MC HD-tES Adaptor Box for combined reference montages on the neuroConn DC-Stimulator MC	1	€ 560.00	€ 560.00
305026	DC-S MC Equipment Electrode Set 9cm² approx. 3x3cm, reusable • 4 pairs of rubber electrodes with sponges • 4 pairs of electrode cables • 4 rubber head strap sets	1	€ 425.00	€ 425.00
10-20-T	Ten20 Electrode Paste (114g), pack of 3	1	€ 32.00	€ 32.00
-	Delivery including packaging, carriage and insurance (where applicable)	1	€ 500.00	€ 500.00
			Sub Total	€ 27,117.00
			Multi-system Discount	- € 0.00
			Taxes	€ 0.00
			Grand Total	€ 27,117.00

Annexe 13 : Devis Brainbox Neuroconn



Quotation

Brainbox Ltd
The Creative Quarter, 8a Morgan Arcade
Cardiff, CF10 1AF, United Kingdom

VAT Number: GB 995 9681 31
Registered in England & Wales, No: 7268205

www.brainbox-neuro.com

Tel: +44 2920 229998

sales@brainbox-neuro.com

TO:
Tostivint Agathe, <a.tostivint@outlook.com>
University Hospital of Nantes
1 Place Alexis-Ricordeau
Nantes,
France

Quotation Number: Q4076-v1	Payment Terms: 30 Days Net
Quotation Validity: 04/12/2019 to 04/01/2020	Shipping Terms: DAP Nantes (Fr)
Currency: EUR	Dispatch Time: 6-8 Weeks from date of order

Part #	Product Details	Qty	List Price	Total
301211	neuroConn DC-STIMULATOR Mobile, basic home set Transcranial direct current stimulator (tDCS) suitable for home use and clinical trials. Including: • 2 x stimulator module • 4 x storage module • 2 x programming module • 2 x charging module • PC software for stimulator logfile download	1	€ 4,800.00	€ 4,800.00
301330	neuroConn DC-STIMULATOR Mobile, stimulation parameter modification 1 Manufacturer process to change stimulation parameters, according to user requirements	1	€ 950.00	€ 950.00
301241	neuroConn DC-STIMULATOR Mobile, home extension (1) Optional - Please add if required*** home extension kit for the neuroConn DC-STIMULATOR Mobile. Including: • 1 x stimulator module • 1 x storage module • 1 x charging module	0	€ 1,700.00	€ 0.00
301221	neuroConn DC-STIMULATOR Mobile, stim extension (1) ***Optional - Please add if required*** stimulator extension kit for the neuroConn DC-STIMULATOR Mobile. Including: • 1 x stimulator module • 2 x storage module	0	€ 1,650.00	€ 0.00
-	Delivery including packaging, carriage and insurance (where applicable)	1	€ 300.00	€ 300.00
			Sub Total	€ 6,050.00
			Multi-system Discount	- € 0.00
			Taxes	€ 0.00
			Grand Total	€ 6,050.00

Terms and Conditions

Warranty: 2 years parts & labour for manufacturer defects. Electrodes, cables and consumables are not included in this warranty.

Terms: This quotation is provided free of VAT. A European VAT number will be required at time of ordering, or VAT will be added at the current UK rate.

Document No. Ref: 19 Version No: 04 Date: 25th March 2019

Annexe 14 : Liste des prix Starstim

Mag2health tarif consommables				
Divers				
Bonnets				
Electrodes				
Références	Désignation	Tarif € HT	Tarif remisé € HT	Tarif TTC
016-401500	Spectra 360 Conductive Gel. 2.0 Oz Tube, 1 per Pk	9	7,2	8,64
016-401800	Spectra 360 Conductive Gel. 8.5 Oz Tube, 1 per Pk	14	11,2	13,44
NE033	Saline solution bottle 100ml	7,5	6	7,2
NE034	Saline solution bottle 1000ml	12,5	10	12
NE014	Seringue courbée	10,00	8	9,6
NE017	Câble 10 Electrodes	150,00	120	144
NE017c	Extension pour câble ECG	60,00	48	57,6
NE044	Outils pour percer les bonnets	60,00	48	57,6
NE019-K	Bonnet Néoprène Enfant (46cm)	275,00	220	264
NE019-KS	Bonnet Néoprène Enfant Petite taille (42 cm)	275,00	220	264
NE019-L	Bonnet Néoprène Grande taille	275,00	220	264
NE019-M	Bonnet Néoprène taille Moyenne	275,00	220	264
NE019-S	Bonnet Néoprène Petite taille	275,00	220	264
NE020	Bande de tête Néoprène	100,00	80	96
NE021	ForeTrode (X4 pcs)	160,00	128	153,6
NE022	GelTrode (X8 pcs)	320,00	256	307,2
NE023	DryTrode (X8 pcs)	750,00	600	720
NE024	PiStim (X4 pcs)	230,00	180	216
NE025	StickTrode (X50 pcs)	40,00	32	38,4
NE026	Electrode Eponge grande taille 25 (X4 pcs)	230,00	184	220,8
NE026b	Electrode Eponge petite taille 8 (X4 pcs)	230,00	184	220,8
NE026c	Electrode Eponge rectangulaire (7x5 cm) (X4 pcs)	230,00	184	220,8
NE027	Clip oreilles (sert pour la terre + référence)	200,00	160	192
NE028	SolidGelTrode (X8 pcs)	320,00	256	307,2
NE035	Consommable pour SolidGelTrode (X6 pcs)	22,00	17,6	21,12
	Appareil Starstim		7200	9000

Annexe 15 : Devis Sooma

Sooma Pricelist



Sooma Oy
Kuortaneenkatu 2
00510 Helsinki, Finland
+358 10 328 9811
sales@soomamedical.com

Sooma Depression Therapy

Sooma Pain Therapy

DCS2H: Home kit **2990€**
Pack of 5+ kits Per agreement

DCS3H: Home kit **2990€**
Pack of 5+ kits Per agreement



CE
0598

- Sooma tDCS™ stimulator configured for Depression or Pain therapy
- Access to Sooma Software Suite
- ComfoTrode cups, round 25cm² (CE25)
- ComfoLeads cables 150mm (CSNP)
- ComfoCap, Medium. Montage 2 or 3 (CCM2 or CCM3)
- 20 pairs of ComfoPads (CP25)
- Neck pouch for Sooma tDCS™ (NECK)
- Sooma tDCS™ Mobile Case (CAMO)



CE
0598

ComfoCaps

	Code	Product	Qty	Price	
	Montage 2: F3 & F4 stimulation	CCS2 CCM2 CCL2	Small, Head circumference: 50-54 cm Medium, 55-58 cm Large, 59- cm	1 pcs	41,04 €
	Suitable for Sooma Depression Therapy				
		Montage 3: C3 & C4 stimulation	CCS3 CCM3 CCL3	Small: 50-54 cm Medium, 55-58 cm Large, 59- cm	1 pcs
Suitable for Sooma Pain Therapy					
Montage 0: No preset placements		CCS0 CCM0 CCL0	Small: 50-54 cm Medium, 55-58 cm Large, 59- cm	1 pcs	41,04 €

ComfoTrodes

	CE25	ComfoTrode round electrode cup	1 pair	39,00 €
	CSNP	ComfoLeads cables, red & black 120mm	1 pair	25,90 €

ComfoPads

	For CE25 electrodes	ComfoPad swelling electrode pads for 25cm ² ComfoTrode electrodes		
	CP25		20 pairs	129,60 €
	CP25100		100 pairs	518,40 €
	CP25500		500 pairs	2440,80 €

Effective from 02 / 2019
Prices in EUR, VAT 0%, FCA (Helsinki, Finland),
Sooma General Terms and conditions apply



C36A08-EN Pricelist © Sooma Ltd, 2019-01-18. Subject to change without notice.

Page 1 / 2

Annexe 15 : Devis Sooma

Support products		Code	Product	Qty	Price	
	CAMO	Sooma tDCS Mobile Case	1 pcs	85,20 €		
	NACL	Stimulation electrolyte, 5x30 ml	1 pcs	8,90 €		
	SERV	Service or configuration work	0,5 hours	45,00 €		
		Output current: Default 2.0 mA. Range 0-3.0 mA (0.1mA steps) Stimulation duration: Default 30 mins. Range 0-60 (30 second steps) Mode: Active, Sham Treatment lock (15 sessions): OFF, ON Language: EN, DE, FR, IT, SP, PT, PL, SE or FI				
	WA36	36-month warranty extension	1 pcs	360,00 €		
	WA60	60-month warranty extension	1 pcs	600,00 €		
TRNG	On-site user training (4 hours)	1 pcs	890,00 €			
Legacy products		Code	Product	Qty	Price	
	Smart Cap Montage 2: F3 & F4 stimulation	SCS2 SCM2 SCL2	Small, Head circumference: 50-54 cm Medium, 55-58 cm Large, 59- cm	1 pcs	49,60 €	
	Rubber straps for fully customizable positioning	RS5520	Set of rubber straps: 5 long (67 cm x 3,2 cm) and 5 short straps (45 cm x 3,2 cm). Includes 20 fastening buttons	1 pcs	120,40 €	
	Fabric strap for extracephalic positions	FS40	Elastic fabric strap: 100 mm x 40 cm	1 pcs	16,80 €	
	Rubber electrodes for Montage 1	ELM1	Asymmetric electrode pair with 120mm cable: 50x70 mm, 50x100 mm	1 pair	44,80 €	
	Rubber electrodes for Montage 2	ELM2	Symmetric electrode pair with 120mm cable: 50x70 mm	1 pair	44,80 €	
		EL55	Symmetric electrode pair with 120mm cable: 50x50 mm	1 pair	44,80 €	
	For ELM1 electrodes	SPM120 SPM1100	Asymmetric electrode sponge pair: 50x70 mm, 50x100 mm	20 pairs 100 pairs	160,00 € 590,00 €	
	For ELM2 electrodes	SPM220 SPM2100	Symmetric electrode sponge pair: 50x70 mm	20 pairs 100 pairs	160,00 € 590,00 €	
	For EL55 electrodes	SP55	Symmetric electrode sponge pair: 50x50 mm	20 pairs	120,00 €	
						

Attention : Prendre en compte une réduction de 30 à 40 %, pour les établissements de santé commandant des gros volumes.

Annexe 15 : Devis Sooma

		Neurocoon stimulator mobile	Sooma home kit	Starstim actuellement destiné au milieu hospitalier
Nomenclature	Durée avant renouvellement	Prix Non remisé	Prix non remisé	Prix non remisé
Appareil de tDCS	Garantie 2 ans	Kit appareil + accessoires : 6480 €	Kit appareil + accessoires : 2990 €	10 800,00 €
Accessoires		Inclus dans le kit		
Bonnet	1 à 2 ans		41,04 €	316,80 €
Câbles			25,90 €	172,80 €
Électrodes / Éponges	100 utilisations		168,60 €	264,96 €
Solution saline	1L environ 100 utilisations		8,90 €	14,40 €
Caisse de transport			85,20 €	
Nomenclature	Durée avant renouvellement	Prix remisé Neurocoon	Prix remisé Sooma	Prix remisé Starstim
Appareil de tDCS	Garantie 2 ans	4 800,00 €	1 943,50 €	9 000,00 €
Accessoires		Inclus dans le kit		
Bonnet	1 à 2 ans		26,68 €	264,00 €
Câbles			16,84 €	144,00 €
Électrodes / Éponges	100 utilisations		109,59 €	220,80 €
Solution saline			5,79 €	12,00 €
Caisse de transport			55,38 €	
Prise en charge annuelle		4800€	2157,78€	9640,8€
Prise en charge mensuelle		400€	177,32€	803,4€
Accessoires non reutilisables facturables au patient	Solution saline (1L = 100 utilisations)			
Accessoires réutilisables après désinfection	Bonnet (1 à 2ans)	Câbles	Caisse de transport	électrodes /éponges (100 utilisations)

1 Cure équivaut à 15 séances

Annexe 16 : Liste des remboursements actuels des DM en France

La liste est disponible sur le site ameli.

https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/443783/document/lpp_7.pdf

Extraits liste LPPR :

Tire lait		
Nomenclature	Tarif de prise en charge	PLV TTC
Tire-lait électrique réglable à dépression, forfait mise à disposition. Forfait de mise à disposition du tire-lait électrique réglable à dépression pour location hebdomadaire.	30€	30€
Appareil de neurostimulation transcutanée		
Nomenclature	Tarif de prise en charge	PLV TTC
Neurostimulation électrique transcutanée, location mensuelle de l'appareil. Le tarif couvre la fourniture de l'appareil, des deux câbles, d'une pile et de quatre électrodes souples à filaments d'acier.	12,20€	
Neurostimulation électrique transcutanée, achat de l'appareil fourni avec deux câbles.	112,05€	
Consommables nécessaire à l'utilisation de l'appareil de neurostimulation		
Neurostimulation électrique transcutanée, électrode silicone graphite, lot de 4. La prise en charge est assurée dans la limite d'un lot maximum par an. Elle est subordonnée au caractère remboursable de l'appareil de neurostimulation électrique transcutanée pour le traitement des douleurs rebelles.	9,45€	
Neurostimulation électrique transcutanée, gel, pose électrode silicone graphite. La prise en charge n'est assurée que pour la pose d'électrode en silicone graphite et dans la limite d'un tube maximum tous les deux mois. Elle est subordonnée au caractère remboursable de l'appareil de neurostimulation électrique transcutanée pour le traitement des douleurs rebelles.	3,05€	
Neurostimulation électrique transcutanée, électrodes souples. Électrodes souples, autocollantes avec fils d'acier, le lot de quatre électrodes. La prise en charge est assurée dans la limite d'un lot maximum tous les 15 jours. Elle est subordonnée au caractère remboursable de l'appareil de neurostimulation électrique transcutanée pour le traitement des douleurs rebelles.	5,18€	

Photothérapie		
Nomenclature	Tarif de prise en charge	PLV TTC
Photothérapie, support et couchage, système fixe	Sur devis	Sur devis
Photothérapie, support et couchage, système mobile	Sur devis	Sur devis
Accessoires et source lumineuse		
Photothérapie, dispositif lumineux, tube, PDG, BILICRYSTAL, l'unité.	131,30€	131,30€
Photothérapie, lunettes ou masque, MEDIPREMA, EYEMAX, B/20.	69,60€	69,60€
Photothérapie, support et couchage, tissu, 2 mètres	42€	42€
Photothérapie, dispositif lumineux, radiomètre, MEDIPREMA, BABYBLUE	2500€	2500€
Photothérapie, dispositif lumineux, radiomètre, MEDIPREMA, BABYBLUE, maintenance	669,60€	669,60€
Photothérapie, dispositif lumineux, forfait mensuel	34,60€	34,60€

8) Bibliographie

1. Statistiques et chiffres de la dépression en France et dans le monde [Internet]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/la-depression-en-chiffre/>
2. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé.
3. Dépression : Histoire / Épidémiologie [Internet]. État dépressif. [Dépression : par quel mécanisme agit l'électroconvulsivothérapie ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé.
4. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Patient Prefer Adherence. 1 mai 2012;6:369-88.
5. Lucas N, Hubain P, Loas G, Jurysta Treatment resistant depression: actuality and perspectives in 2017 - Rev Med Brux. 2017;38(1):16-25.
6. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Clinical Neurophysiology. 1 janv 2017;128(1):56-92.
7. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 1 déc 2011;41(5):221-95.
8. Sharafi E, Taghva A, Arbabi M, Dadarkhah A, Ghaderi J. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression: A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial. Clin EEG Neurosci. 1 nov 2019;50(6):375-82.
9. info-depression.fr - Déprime ou dépression ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.info-depression.fr/?rubrique=8>
10. Pilling S, Anderson I, Goldberg D, Meader N, Taylor C. Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: summary of NICE guidance. BMJ [Internet]. 27 oct 2009;339.
11. Coldefy M, Mestrigue C. La prise en charge de la dépression dans les établissements de santé. [Internet]. DREES. déc 2013; Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er860.pdf>
12. Dépression [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
13. PHYSIOLOGIE DU NEURONE - Intégration post-synaptique [Internet]. Disponible sur : http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/04%20%20IntegrationPostSynaptique.html
14. Le fonctionnement du cerveau dans la dépression - Prévention Dépression Luxembourg [Internet]. Disponible sur: <http://www.prevention-depression.lu/a-propos-de-la-depression/le-fonctionnement-du-cerveau-dans-la-depression/>

15. Le fonctionnement du cerveau dans la dépression - Prévention Dépression Luxembourg [Internet]. Disponible sur: <http://www.prevention-depression.lu/a-propos-de-la-depression/le-fonctionnement-du-cerveau-dans-la-depression/>
16. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 18 juill 2003;301(5631):386-9.
17. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res*. 1996 Oct 16;64(3):161-7.
18. Kappelmann Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):335-343
19. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *L'Encéphale*. déc 2010;36:S117-22.
20. Mueller, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence After Recovery From Major Depressive Disorder During 15 Years of Observational Follow-Up. *American Journal of Psychiatry* 1999 Jul;156(7):1000-6.
21. Gopinath S, Katon WJ, Russo JE, Ludman EJ. Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*. août 2007;101(1-3):57-63.
22. Ormel J, Oldehinkel AJ, Vollebergh W. Vulnerability Before, During, and After a Major Depressive Episode: A 3-Wave Population-Based Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2004;61(10):990-6.
23. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *L'Encéphale*. déc 2010;36:S117-22.
24. Ritchie K, Villebrun D. Les facteurs environnementaux de la dépression sévère : dépression chez les parents. *L'Encéphale*. 1 déc 2009;35:S296-300.
25. Fekadu A, Wooderson S.C, Markopoulo K, Donaldson , Papadopoulos A, Cleare A.J. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies *J Affect Disord*, 116 (2009), pp. 4-11
26. S, Al-Harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. 2012, *Patient Prefer Adherence*, pp. 6:369-88.
27. Thase, M.E., Rush, A.J., 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry* 58, 23–29
28. Dépression adulte fiche de synthèse pec.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
29. Javelot H. Psychopharmacologie de l'anxiété et de la dépression : aspects historiques, traitements actuels et perspectives. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2016;74(2):93-118.

30. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017;45.
31. STAR*D | SpringerLink [Internet]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00023210-200923080-00001>
32. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud E et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. s.l. : Lancet, 2012. 380(9859):219.
33. Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie [Internet]. Haute Autorité de Santé.
34. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, Lancet 380 (2012) 2163–2196.
35. Kosel M, Perroud N, Bondolfi G. Dépression : analyse décisionnelle pour la prise en charge par le médecin de premier recours. Revue Médicale Suisse. 2012;18.
36. Les antidépresseurs préviennent le suicide... en attendant mieux ! [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2014 Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/les-antidépresseurs-previennent-le-suicide-en-attendant-mieux/>
37. Fekadu A, Wooderson S.C, Markopoulo K, Donaldson , Papadopoulos A, Cleare A.J. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies J Affect Disord, 116 (2009), pp. 4-11
38. Bulteau S, Sauvaget A, Guitteny M, Pichot A, Valriviere P, Grall-Bronnec M, et al. Place relative et complémentarité de l’ECT et de la rTMS dans le traitement de la dépression sévère ou résistante. European Psychiatry. nov 2014;29(8):652-3.
39. Dépression : par quel mécanisme agit l’électroconvulsivothérapie ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/depression-par-quel-mecanisme-agit-electroconvulsivotherapie>
40. Lapp A. Électroconvulsivothérapie et accompagnement infirmier. La Revue de l’Infirmière. févr 2017;66(228):39-40.
41. Indications et modalités de l’électroconvulsivothérapie - La SFAR [Internet]. Société Française d’Anesthésie et de Réanimation. 2015 Disponible sur: <https://sfar.org/indications-et-modalites-de-lelectroconvulsivotherapie/>
42. Electroconvulsivothérapie : point de vue sur un traitement banni - Revue Médicale Suisse [Internet].
43. Electrotraitement.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://portailsamu.gcsdsisif.fr/IMG/pdf/electrotraitement.pdf>
44. Millet B. Les techniques par électrostimulation dans le traitement des dépressions sévères. L’Encéphale. déc 2009;35:S325-9.

45. N Cucchia G et Weyenet M. ECT : vestige d'une époque révolue ou vieille thérapeutique du futur ? [Internet]. Revue Médicale Suisse.
46. Pin N, Sonke F. Thérapies de chocs pour soigner la dépression : rTMS et ECT. IRBM News. nov 2014;35(5-6):145-8.
47. Chaouachi MA. La stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression. Rev Med Brux. 2013;7.
48. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clinical Neurophysiology. 1 déc 2009;120(12):2008-39.
49. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs : facteurs prédictifs de réponse thérapeutique. L'Encéphale. 2012;38(4):360-8.
50. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 Jan; 108(1):1-16.
51. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvaro B, Giacomuzzi M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression J Affect Disord, 118 (2009), pp. 215-219
52. Gharib A, Amad A, Fovet T, Brunelin J. La stimulation transcrânienne par courant continu : vers des traitements de recours innovants. 2019;92:9.
53. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. Psychological Medicine. sept 2012;42(9):1791-800.
54. Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, Lagopoulos J, Mitchell P. A Double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2010 Feb;13(1):61-9
55. Miranda P. Modélisation de la tDCS. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. juin 2016;46(3):228.
56. Kramer U, Belz M, Caspar F. Psychothérapie de la dépression chronique : l'apport du modèle CBASP selon McCullough. L'Encéphale. avr 2013;39(2):137-42.
57. Richieri RM, Ducasse D, Doumy O, Holtzmann J. Psychothérapies et dépression. European Psychiatry. nov 2015;30(8):S37.
58. Pin N, Sonke F. Thérapies de chocs pour soigner la dépression : rTMS et ECT. IRBM News. nov 2014;35(5-6):145-8.
59. 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 *Depress Anxiety*, 23 (2006), pp. 482-484

60. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):561-75.
61. Pierre-Emmanuel DJ. Parcours du dispositif médical. :45.
62. Ministère français de la santé. Instruction et nomenclature budgétaire et comptable des établissements publics de santé. [Internet] Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/instruction-et-nomenclature-budgetaire-et-comptable-des-etablissements-publics-de-sante.html>
63. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *L'Encéphale*. déc 2010;36:S117-22.
64. Haute Autorité de santé Guide méthodologique : choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS (2011) [Internet] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
65. EUR-Lex Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices, Annex VIII, M5 (2007) [Internet] Disponible sur : <https://www.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:en:PDF>
66. Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, Ravaghi H, Raygani S.M, Mohabbat-Bahar S Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive Med J Islam Repub Iran, 30 (2016), p. 330
67. Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz ALCR, Nahas FH, Leme PB, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 1 août 2007;101(1):91-8.
68. 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*. mars 2008;11(2):249-54.
69. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*. 1 juill 2012;5(3):175-95.
70. 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*, 27 (2012), pp. 513-517
71. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 oct 2015;57:46-62.
72. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 266 (2016), pp. 681-694

73. Sauvaget A, Poulet E, Mantovani A, Bulteau S, Damier P, Moutaud B, *et al.* The psychiatric neuromodulation unit: implementation and management J ECT (2018), [10.1097/YCT.0000000000000513](https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000513)
74. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*. 1 janv 2013;47(1):1-7.
75. Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Study of Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. *Front Psychiatry* [Internet]. 17 août 2012.
76. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, *et al.* Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *British Journal of Psychiatry*. juin 2016;208(6):522-31.
77. Kunze T, Hunold A, Haueisen J, Jirsa V, Spiegler A. Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. *NeuroImage*. 15 oct 2016;140:174-87.
78. Wang Yuan Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2019 Jun; 276:186-190.
79. Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 oct 2012;39(1):9-16.
80. Sauvaget A, Lagalice L, Schirr-Bonnans S DISCO investigators group, *et al* Cost-utility analysis of transcranial direct current stimulation (tDCS) in non-treatment-resistant depression: the DISCO randomised controlled study protocol , *BMJ Open* 2020;10:e033376. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033376
81. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrione L, Moreno ML, Fernandes RA, *et al.* Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 29 juin 2017;376(26):2523-33.
82. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial | *Congenital Defects*. *JAMA Psychiatry* 2013 Apr;70(4):383-91
83. Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, Haffen E. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical neuropsychology* 2015 Jun;126(6):1185-1189
84. Sauvaget *et al.* Hospital production cost of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*, 2019
85. Padberg F, Kumpf U, Mansmann U, Palm U, Plewnia C, Langguth B, *et al.* Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression: study

- design and methodology of a multicenter triple blind randomized placebo controlled trial (DepressionDC) *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267 (2017), pp. 751-766
86. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Référentiel des coûts (2012) [Internet] Disponible sur <http://www.atih.sante.fr/referentiel-de-couts-mco-2012>
87. Direction générale de l'offre de soins Guide méthodologique de comptabilité analytique hospitalière Bureau de la politique documentaire, Paris (2012)
88. Hu X.H, Bull S.A, Hunkeler E.M, Ming E, Lee J.Y, Fireman B, *et al.* Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate *J Clin Psychiatry*, 65 (2004), pp. 959-965
89. Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur J-P. La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression : bilan de près d'une décennie de recherche clinique. *L'Encéphale*. févr 2016;42(1):39-47.
90. Haute autorité de santé. Parcours du dispositif médical en France [Internet]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
91. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, Brunelin J, Möller HJ, Reiser M, Padberg F. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, 2011 Oct 26;31(43):15284-93.
92. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon L.O, Riche V.P, Mauduit N, Tricot R, *et al.* Hospital production cost of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression *Rev Epidemiol Sante Publique*, 63 (2015), pp. 268-274
93. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacomuzzi M, *et al.* Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression *J Affect Disord*, 118 (2009), pp. 215-219
94. Loo C.K, Alonzo A, Martin D, Mitchell P.B, Galvez V, Sachdev P Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial *Br J Psychiatry*, 200 (2012), pp. 52-59

–

TOSTIVINT Agathe

Titre de la thèse : La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans le traitement de la dépression: « Apport et coût de cette alternative thérapeutique non médicamenteuse »

–

Résumé de la thèse :

Cette thèse fera un bilan actuel de la prise en charge de la dépression. Elle développera plus particulièrement la prise en charge d'un épisode dépressif par la tDCS.

Enfin une présentation de la prise en charge des DM en France sera faite afin d'émettre l'hypothèse d'une prise en charge de la tDCS dans les établissements de santé puis à domicile.

–

MOTS CLÉS : tDCS, DEPRESSION, COÛT, DOMICILE, REMBOURSEMENT, ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE

–

JURY

PRÉSIDENT : Mr le professeur Clouet Johann, pharmacien PU-PH,
CHU et université de Nantes

ASSESEURS : Mme le Professeur Sauvaget Anne, Psychiatre,
CAPPA Jacques Prévert, CHU de Nantes.
Mr Riche Valéry-Pierre, Pharmacien économiste,
CHU de Nantes

–

Adresse de l'auteur : Tostivint Agathe

10 rue René Maus
38000 GRENOBLE
a.tostivint@outlook.com