



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude exploratoire de la tDCS chez des adolescents ayant des hallucinations résistantes aux traitements.

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2024 à 17h30
au Pôle Formation
par **Thomas THEVENIN**

JURY

Président :

Monsieur/Madame le Professeur Renaud JARDRI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Charles-Edouard NOTREDAME

Monsieur le Docteur Arnaud LEROY

Directeur de thèse :

Monsieur/Madame le Professeur Renaud JARDRI

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Liste des ABREVIATIONS

AHRS = Hallucination Rating Scale

ANOVA = Analysis of Variance

CAST = Cannabis Abuse Screening Test

CHESS = Consultation Hallucinations & Expériences Supra-Sensorielles

DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5

EEG = Electroencéphalogramme

EGF = Evaluation Globale du Fonctionnement

MHASC = Multisensory Hallucinations Scale for Children

MMSE = Mini-Mental State Examination

PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scales

rTMS = Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

tDCS = Transcranial Direct Current Stimulation

TMS = Transcranial Magnetic Stimulation

Table des matières

INTRODUCTION	5
A-Hallucinations	5
B-Schizophrénie	8
C-Schizophrénie à début très précoce	9
D-Traitements.....	10
E-Neurostimulation non-invasive.....	11
F-Présentation de l'étude	12
MATERIEL & METHODE	13
A-Recrutement des patients.....	13
B-Caractéristique des patients au moment de l'inclusion	14
C-Le protocole comprenait 4 visites et 10 séances de tDCS :	14
D-Protocole tDCS	15
E-Analyse Statistique	16
RESULTATS	17
A-AHRS	17
B-EGF	19
C-Calcul de puissance	20
D-Effets Indésirables.....	21
DISCUSSION	27
CONCLUSION	31
BIBLIOGRAPHIE	32
ANNEXES	39

INTRODUCTION

A- Hallucinations

Les hallucinations sont des expériences dont le spectre s'étend de la pensée intrusive à des hallucinations plus complexes et développées avec des voix, des sons et des images (Johns et al., 2014). Les hallucinations sont retrouvées chez de nombreuses personnes. Aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, une personne sur six rapporte avoir déjà vu ou entendu la présence de fantômes ou d'esprits (Klemperer, 1992). Ces expériences peuvent notamment être associées à de nombreuses situations non pathologiques, notamment en cas de privations (nourriture, sensorielle ou sommeil), d'hyperstimulations sensorielles, fatigue, somnambulisme ou des situations mettant la vie en danger. Il est également courant pour des personnes de voir, entendre ou sentir la présence de personnes décédées, notamment en situation de deuil (Chaudhury, 2010).

Les hallucinations peuvent également être induites, notamment par l'utilisation de substances psychoactives. Les personnes rapportent alors la présence de formes indistinctes, avec des altérations de couleurs, de formes, de mouvements ou de tailles. Les images sont alors abstraites. Des hallucinations auditives sont également rapportées, avec des sons peu distinctifs. Dans les intoxications à la cocaïne ou aux amphétamines, il est rapporté des hallucinations tactiles, notamment sous la forme d'insectes rampant sur la peau. Les drogues psychédéliques peuvent provoquer des hallucinations réflexes où le patient va percevoir des hallucinations visuelles en réponse à des bruits forts, pouvant s'associer à d'autres altérations sensorielles telles que des synesthésies. Finalement, en cas d'intoxications répétées, des hallucinations

de type « flashback » peuvent survenir, avec le retour d'illusions ou d'hallucinations visuelles, alors que le patient ne consomme plus. Ces hallucinations peuvent survenir parfois des mois après la dernière consommation (Chaudhury, 2010).

Des hallucinations auditives, visuelles ou tactiles sont également associées à la prise d'alcool (Perme et al., 2003), mais également en situation de sevrage alcoolique, sous la forme de delirium tremens. Elles impliquent alors typiquement la présence d'animaux. Il est également rapporté la présence d'hallucinations tactiles, auditives ou musicales. Ces hallucinations sont souvent effrayantes ou désagréables (Grover & Ghosh, 2018).

Il est également retrouvé des hallucinations comme effet indésirable médicamenteux. Des hallucinations ont été rapportées après la prise de certains antidépresseurs. La digoxine peut également être à l'origine d'hallucinations visuelles, tout comme le propranolol ou les anticholinergiques. Il est également rapporté des hallucinations après la prise de certains antibiotiques, d'antipaludéens, de corticostéroïdes, d'antihypertenseurs, de méthylphénidate, lévodopa ou encore d'anticancéreux (Chaudhury, 2010).

Des lésions neurologiques ou organiques peuvent aussi être à l'origine d'hallucinations. On retrouve notamment des hallucinations auditives en cas de perte de l'audition unilatérale ou bilatérale. Il a également été rapporté la présence d'hallucinations auditives chez des personnes sourdes de naissance (Marschall et al., 2023). Des hallucinations visuelles sont rapportées chez des personnes présentant une altération de la vision ou étant aveugles depuis la naissance. Elles sont également présentes en cas de perte d'acuité visuelle importante dans le syndrome de Charles Bonnet (Collerton et al., 2023). Les lésions neurologiques peuvent également être à l'origine d'hallucinations, on a par exemple retrouvé une corrélation fonctionnelle entre

la présence d'hallucinations et des lésions cérébrales connectées au cervelet (Kim et al., 2021).

Les maladies neurologiques peuvent également être à l'origine d'hallucinations. Elles sont retrouvées notamment chez des patients présentant un syndrome confusionnel avec des hallucinations chez environ 25% des patients, la majorité étant visuelles (Tachibana et al., 2021). On en retrouve également chez 4 à 76% des patients ayant une maladie d'Alzheimer (El Haj et al., 2017), chez 46 à 65% des patients ayant une maladie à corps de Lewy (Harding et al., 2002) et chez 70% des patients souffrant d'une maladie de Parkinson (essentiellement visuelles, mais peuvent toucher les cinq sens) (Powell et al., 2022).

Finalement, en psychiatrie, les hallucinations sont considérées comme un symptôme principal et présent dans la schizophrénie (70% des patients) (Sartorius et al., 1986), les troubles de l'humeur (hallucinations auditives, souvent en lien avec l'humeur), la dépression du postpartum (hallucinations auditives notamment, centrées sur le lien de la mère à son enfant, avec des pleurs d'enfants ou plus rarement des injonctions à tuer l'enfant), le syndrome de stress post-traumatique (hallucinations visuelles et auditives notamment, mais peut toucher tous les sens) et les troubles de la personnalité de type borderline (concernerait 29,2% des patients selon Yee et al., 2005), (Chaudhury, 2010), (Larøi et al., 2012))

La présence d'hallucinations dans des situations aussi diverses suggère différentes origines à ces hallucinations, mais également la nécessité de personnaliser le traitement de ces hallucinations (I. E. Sommer et al., 2018; Tang & Tang, 2020).

B-Schizophrénie

En France, la schizophrénie concerne environ 600 000 personnes. Elle débute classiquement entre 15 et 25 ans. Le mode d'entrée peut être brutal ou plus progressif, insidieux, avec une variabilité de symptômes (*Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé, s. d.*).

La schizophrénie est caractérisée par trois types de symptômes (*La schizophrénie | aesp, 2023; Tandon et al., 2009*):

- Les symptômes productifs, avec la présence d'idées délirantes et des hallucinations. Les idées délirantes sont le plus souvent floues, peu construites et peuvent se traduire par un sentiment de persécution, référence, contrôle, influence ou encore mégalomanie. Les mécanismes sont interprétatifs, intuitifs, imaginatifs ou hallucinatoires. Les hallucinations quant à elles peuvent être sensorielles (auditives dans la majorité des cas), mais également intrapsychiques.
- Les symptômes déficitaires se traduisent par un émoussement affectif et un appauvrissement de la vie psychique, un apragmatisme, un isolement social, une avolition ou encore une alogie.
- Les symptômes dissociatifs se traduisent par une désorganisation de la pensée, des émotions et des comportements avec la présence de dissociations idéo-affectives et idéo-comportementales.

Les données épidémiologiques ont permis de mettre en avant des facteurs environnementaux avec une incidence plus élevée retrouvée chez les personnes vivants en milieu urbain, les populations migrantes ou encore l'exposition au dronabinol (retrouvé notamment dans le cannabis) (Os & Kapur, 2009). La vulnérabilité à la schizophrénie est partiellement génétique, les études de jumeaux montrent que

cette maladie a une héritabilité de 80%. Ce taux élevé d'héritabilité peut être expliqué à la fois par des facteurs génétiques mais également par des facteurs épigénétiques (Tandon et al., 2008).

C-Schizophrénie à début très précoce

Bien que les hallucinations puissent survenir dans le cadre du développement normal d'un enfant, elles peuvent être un marqueur d'une prédisposition à la schizophrénie ou être un premier épisode psychotique (Sunshine & McClellan, 2023). Les études (Jardri et al., 2014; Rubio et al., 2012) montrent une prévalence des hallucinations chez l'enfant et l'adolescent variant de 4,9 à 9%, cependant la conversion de ces hallucinations vers un trouble psychotique concerne au maximum 1,3% des patients concernés. Les facteurs prédictifs d'une conversion sont une plus grande fréquence des hallucinations, un ton hostile, des voix donnant des ordres ou conversant entre elles.

Il existe deux formes de schizophrénie infantile qui sont caractérisées selon l'âge de début : la schizophrénie à début précoce (avant l'âge de 18 ans) et la schizophrénie à début très précoce (avant l'âge de 13 ans). La schizophrénie à début très précoce (COS pour *Childhood Onset Schizophrenia*) a une incidence de 0,04%. Il y a une continuité entre les COS et les formes débutants à l'âge adulte (Rapoport et al., 2012), elles représentent cependant une forme plus sévère de la schizophrénie, avec notamment des anomalies pré-morbides plus sévères, des anomalies de l'anatomie cérébrale et la présence de facteurs de risque génétiques (Driver et al., 2020).

Une étude par David et al. (2011) montre chez ces patients un taux important d'hallucinations visuelles (95% des patients), 80% des patients présentent également des hallucinations auditives, 60% des hallucinations tactiles et 30% des hallucinations olfactives. La comparaison effectuée dans l'étude entre la prévalence des hallucinations chez l'enfant et l'adulte avec une étude d'Andreasen (1987) montre une prévalence significativement plus importante des hallucinations chez l'enfant que chez l'adulte. Par ailleurs, le nombre de modalités hallucinatoires semble être corrélé au risque psychopathologique chez l'enfant (Medjkane et al., 2020).

Les formes précoces sont également plus résistantes aux traitements médicamenteux avec l'apparition d'effets indésirables plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (Asarnow et al., 2004).

D-Traitements

L'imagerie cérébrale a permis de mettre en évidence que la schizophrénie est associée à une augmentation de la synthèse de dopamine, à une augmentation de la libération de dopamine, et à une augmentation des concentrations de dopamine au repos (Guillin et al., 2007). Ces résultats permettent de comprendre l'efficacité des médicaments bloquant les récepteurs de dopamine dans le traitement de la schizophrénie (Kapur et al., 2006).

Les traitements de première intention des hallucinations dans ce trouble sont donc les antipsychotiques (I. E. C. Sommer et al., 2012). Cependant, chez 25% des patients, il n'est pas observé de diminution significative des hallucinations (Jardri et al., 2011).

Dans la schizophrénie, les parties du cerveau activées sont essentiellement localisées dans le gyrus temporal supérieur, le complexe hippocampique, l'insula antérieure et le gyrus frontal inférieur, principalement dans l'hémisphère gauche (Jardri et al., 2011). De ce fait, récemment, des techniques de neurostimulation externes ont été développées afin de pouvoir diminuer l'activation aberrante dans ces régions (Kuo et al., 2017; Marzouk et al., 2019).

Deux techniques de stimulation non invasives sont principalement décrites : la stimulation magnétique transcrânienne ou TMS (de l'anglais, « *Transcranial Magnetic Stimulation* ») et la stimulation transcrânienne à courant direct ou tDCS (de l'anglais, « *Transcranial Direct-Current Stimulation* »).

E-Neurostimulation non-invasive

La TMS est une technique de neuromodulation qui agit via une impulsion neuromagnétique pour générer un courant électrique dans les couches superficielles du cortex et peut notamment être utilisée pour tester et comprendre les fonctions cérébrales (Polanía et al., 2018). Une autre utilisation est la recherche d'un effet inhibiteur ou excitateur via l'application de protocoles de rTMS où une stimulation sera effectuée de façon répétée sur une région précise (Wagner et al., 2007). Les résultats ne montrent pas d'efficacité de la rTMS dans le traitement de la schizophrénie ; il persiste cependant une efficacité sélective comparativement à l'utilisation d'un traitement placebo dans le traitement des hallucinations audio-visuelles et autres symptômes productifs (Dougall et al., 2015; Marzouk et al., 2019).

La tDCS fonctionne par la génération d'un courant électrique de basse intensité entre deux électrodes placées sur le crâne du patient, permettant la stimulation de zones spécifiques du cerveau (Wagner et al., 2007). Cette technique présente l'avantage d'une utilisation plus simple et d'un coût d'utilisation inférieur à la rTMS. Les premiers résultats semblent montrer une efficacité prometteuse sur la réduction des hallucinations audio-visuelles dans la schizophrénie (Brunoni et al., 2012; Mondino et al., 2015; Yang et al., 2019).

F-Présentation de l'étude

L'étude visait à montrer de manière exploratoire et en ouvert la faisabilité technique de la tDCS chez des adolescents souffrant d'hallucinations. Les patients présentés ont bénéficié de 10 séances de tDCS indiquées cliniquement dans le cadre de leur prise en charge sur la consultation CHESS (Consultation Hallucinations & Expériences Supra-Sensorielles) ou l'unité d'hospitalisation Pierre Mâle (CHU de Lille), au cours desquelles a été évaluée la tolérance à la tDCS et la recherche d'effets indésirables éventuels. Il a également été évalué la persistance des hallucinations sur les 3 mois suivant l'application de la tDCS, ainsi que l'impact sur leur qualité de vie. Le but de ce travail était d'ouvrir la voie à l'utilisation de la tDCS dans le traitement des hallucinations des adolescents, notamment dans le cas d'hallucinations résistantes aux traitements médicamenteux actuels.

MATERIEL & METHODE

A-Recrutement des patients

Les patients ont été recrutés via la consultation CHESS du Centre Hospitalier de Lille ou l'unité d'hospitalisation Pierre Mâle (CHU de Lille). La consultation CHESS est une consultation spécialisée à destination des enfants et adolescents ayant des hallucinations et dont la réponse au traitement serait insuffisante ; l'unité d'hospitalisation Pierre Mâle est une unité d'hospitalisation pédopsychiatrique de secteur et de recours. Les critères d'inclusion et de non-inclusion retenus étaient les suivants :

<u>Critères d'inclusion :</u>	<u>Critères de non inclusion :</u>
<ul style="list-style-type: none">- Patient doit parler français- Avoir entre 13 et 18 ans- Présence des critères DSM-5 de la schizophrénie- Présence d'hallucinations auditives pharmaco-résistantes- Le patient a signé le consentement- Les parents et / ou le représentant légal ont signé le consentement- Le patient possède une assurance maladie	<ul style="list-style-type: none">- Refus du patient- Refus parents et / ou représentant légal- Patiente enceinte- Présence de lésions dermatologiques sous le site des électrodes- Présence d'autre trouble neuropsychiatrique du DSM-5

B- Caractéristique des patients au moment de l'inclusion

Sexe ratio	5 Hommes / 4 Femmes
Age (années)	15 (\pm 1,22)
Durée des symptômes (années)	5,5 (\pm 3,6)
Score PSYRATS (total)	36 (\pm 6,7)
Score PSYRATS (Hallucinations)	33,3 (\pm 2,96)
Score PSYRATS (Délire)	2,67 (\pm 5,39)
Score AHRS	26,3 (\pm 5,5)
Score EGF	49,7 (\pm 14,9)

C-Le protocole comprenait 4 visites et 10 séances de tDCS :

- Visite 1 : Evaluation du patient, anamnèse, vérification des critères diagnostiques et réalisation des différentes échelles diagnostiques dont l'AHRS, l'EGF (Evaluation Globale du Fonctionnement), la MHASC (Multisensory Hallucination Scale for Children), la PSYRATS (Echelle de cotation des symptômes psychotiques), le MMSE, le CAST et une évaluation subjective adaptée de Garvey pour évaluer le ressenti vis-à-vis de la tDCS.
- 10 séances de traitement réparties sur 5 jours comprenant une séance de 45 minutes le matin et une séance de 45 min l'après-midi, espacées de 5 heures. Après chaque séance, un recueil des éventuels effets indésirables était effectué.

- Visite 2 : Elle est effectuée le 5^{ème} jour de traitement. Après la dernière séance, lors de cette visite, une réévaluation du patient est effectuée avec la réalisation des différentes échelles diagnostiques telles que précisées lors de la première visite.
- Les visites 3 et 4 étaient effectuées à 1 et 3 mois et permettaient la réévaluation des patients à l'aide des échelles évoquées lors des visites 1 et 2.

D-Protocole tDCS

Le protocole se déroule en 10 séances de 30 minutes, à raison de 2 séances par jour avec un intervalle minimum de 5 heures entre 2 séances.

La tDCS a été effectuée avec un boîtier Starstim® et des électrodes positionnées à l'aide d'un bonnet EEG. La cathode est placée en position AF3 (en regard du cortex préfrontal dorsolatéral gauche) et l'anode en position CP5 (en regard du gyrus temporal supérieur gauche). Une séance de stimulation durait 30 minutes, avec une amplitude de 2mA.

Afin de réduire l'impédance, la conductivité des électrodes est assurée par l'intermédiaire d'éponges imbibées de sérum physiologique.

E-Analyse Statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Jamovi® (version 2.3.28). Les calculs de puissance ont été réalisés en utilisant le logiciel G*Power® (version 3.1).

RESULTATS

A-AHRS

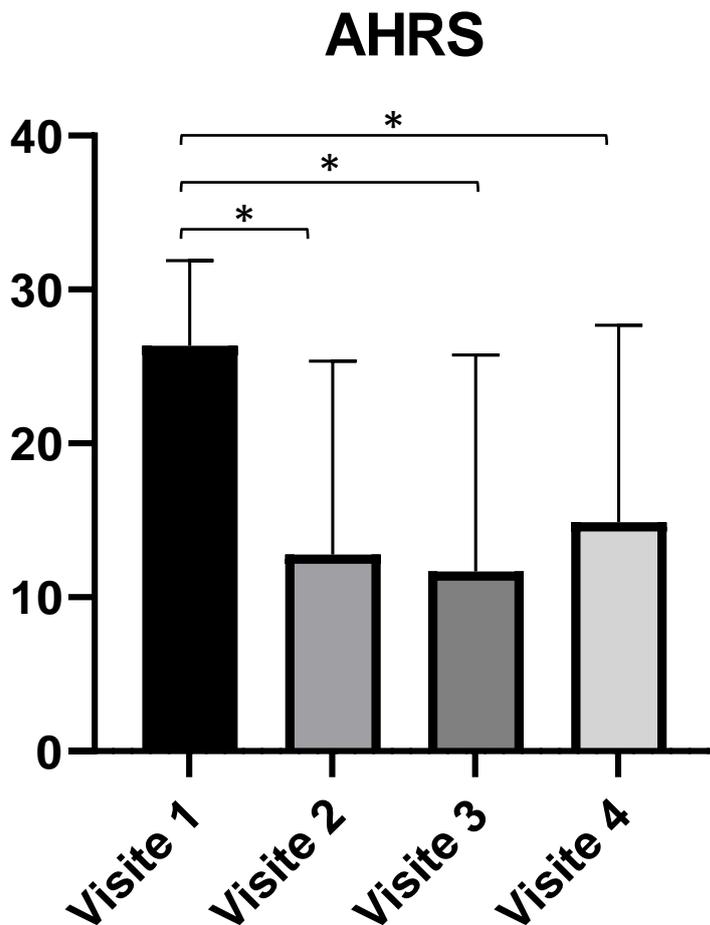


Figure 1 : Quantification de la perception des hallucinations au cours de chaque visite à l'aide de l'utilisation d'une échelle AHRS (* = p-value < 0,005).

Les résultats montrent une diminution de la perception des hallucinations par les patients au cours du temps avec une échelle AHRS. La première visite présente une moyenne à 26,3 (± 5,55), pour descendre à 12,8 (± 12,58) lors de la seconde visite, puis à 11,7 (± 15,08) lors de la troisième visite et finalement à 14,9 (± 12,79) lors de la quatrième visite. La première visite est effectuée le 1^{er} jour, avant la première séance de tDCS, la seconde visite est effectuée à 5 jours, juste après la dernière séance de

tDCS ; les 3^{ème} et 4^{ème} visites sont respectivement effectuées à 1 et 3 mois après la dernière séance de tDCS.

Il est retrouvé ici une p-value < 0,005 entre la première visite et les visites suivantes.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les visites 2, 3 et 4. Les résultats montrent ici une diminution significative de la perception des hallucinations chez les patients après les séances de tDCS, diminution qui est stable sur les 3 premiers mois avec une absence de différence significative entre la seconde, troisième et quatrième visite.

B-EGF

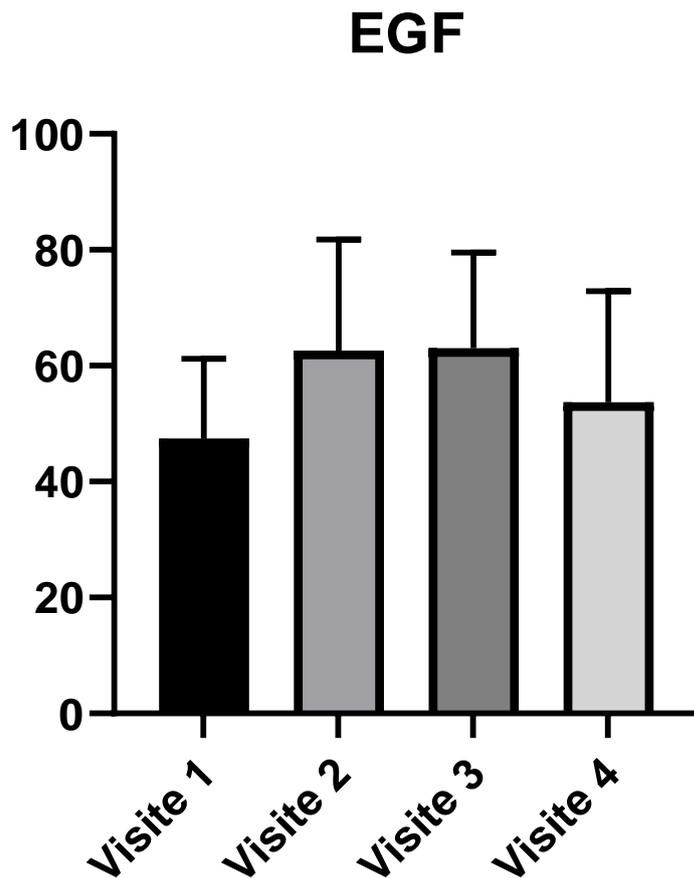


Figure 2 : Evaluation de la qualité de vie lors de chaque visite à l'aide d'une échelle EGF.

L'évaluation globale du fonctionnement montre une variation des valeurs comme suit : 47,4 (\pm 13,78) pour la première visite, 62,6 (\pm 19,18) pour la seconde visite, 63,0 (\pm 16,57) pour la troisième visite et 53,7 (\pm 19,18) pour la quatrième visite. Il n'a pas été montré de différence significative entre les différentes visites. La p-value entre la première et la seconde visite est de 0,078 et celle entre la première et la troisième visite est de 0,059.

C-Calcul de puissance

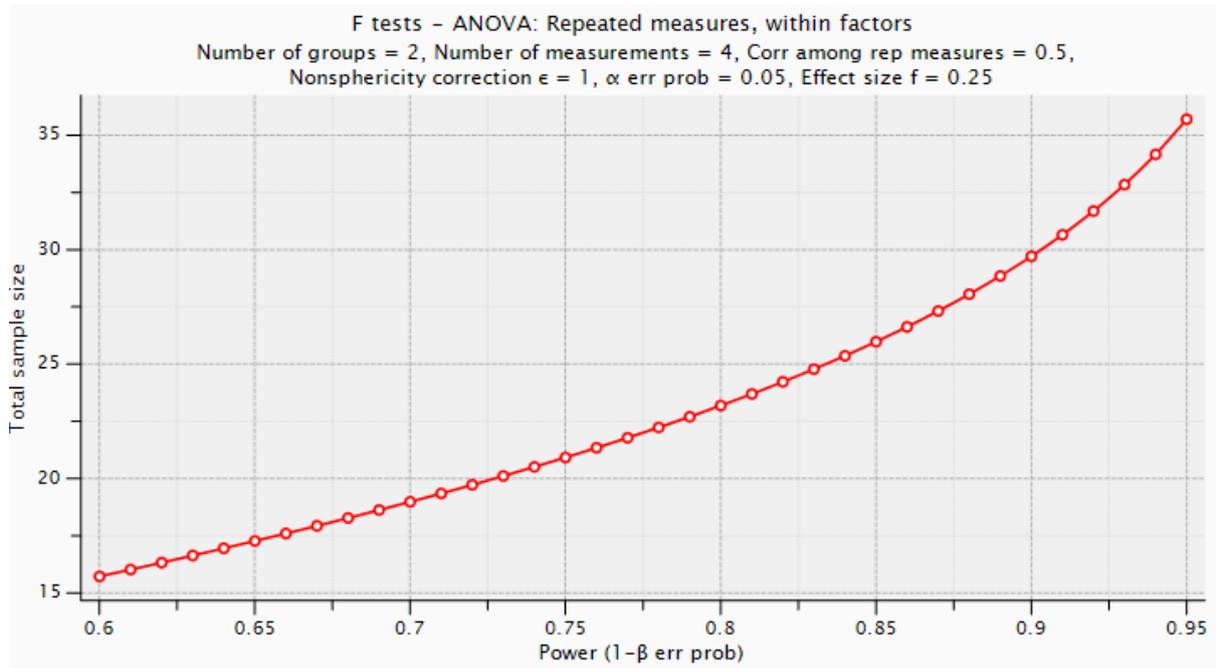


Figure 3 : Calcul de puissance pour un ANOVA à mesures répétées, incluant 4 variables.

Un calcul de puissance a été effectué pour déterminer la taille de l'échantillon nécessaire pour la réalisation d'une étude prospective. Nous avons pris en considération l'utilisation d'un ANOVA à mesures répétées, incluant 4 variables, un risque alpha à 5% et une puissance désirée de 80%. La taille de l'échantillon requis minimum serait de 24 patients.

D-Effets Indésirables

Huit effets indésirables ont été recherché de façon systématique après chacune des 10 séances de tDCS : démangeaisons, picotements, céphalées, vertiges, nausées, fatigue, inconfort, brûlure (Table 1 à 8). Les effets indésirables ont été quantifiés sur une échelle d'autoévaluation allant de 0 à 10.

Dans le détail, on a donc pu constater que sur l'ensemble des 9 patients, quatre ont ressenti un niveau de démangeaison supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise, et un seul a rapporté avoir ressenti un niveau de démangeaison égal à 10/10 à au moins une reprise ; quatre ont ressenti un niveau de picotement supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise, et un seul a rapporté avoir ressenti un niveau de picotement égal à 10/10 à au moins une reprise ; deux ont ressenti un niveau de céphalée supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise, et un seul a rapporté avoir ressenti un niveau de céphalée égal à 10/10 à au moins une reprise ; un seul a ressenti un niveau de vertige supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise et a également rapporté avoir ressenti un niveau de vertige égal à 10/10 à au moins une reprise ; un seul a ressenti un niveau de nausée supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise et aucun n'a rapporté avoir ressenti un niveau de nausée égal à 10/10 à au moins une reprise ; quatre ont ressenti un niveau de fatigue supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise, et un seul a rapporté avoir ressenti un niveau de fatigue égal à 10/10 à au moins une reprise ; un seul a ressenti un niveau d'inconfort supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise et a également rapporté avoir ressenti un niveau d'inconfort égal à 10/10 à au moins une reprise ; aucun n'a ressenti un niveau de brûlure supérieur ou égal à 5/10 à au moins une reprise.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont les démangeaisons, les picotements, la fatigue et l'inconfort avec au moins 6 patients ayant ressenti un de ces effets indésirables sur au moins une séance. A l'exception d'un patient ayant noté des démangeaisons lors de chaque séance, aucun effet indésirable n'est retrouvé de façon systématique. Par ailleurs, l'ensemble des patients a complété l'ensemble de leurs séances de tDCS, et ce, quelle que soit l'intensité ressentie de l'effet indésirable.

Tableaux 1 à 8 : Evaluation de l'intensité de 8 effets indésirables (Démangeaisons, Picotements, Céphalées, Vertiges, Nausées Fatigue, Inconfort, Brûlure) après chacune des séances de tDCS.

Démangeaisons										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	2,5	0	2	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	6,6	0	5,5	0	7,8	5,5	6	6,8	7	7,4
"TIRPA3"	10	10	10	5	10	5	8	10	9	10
"VERPR4"	0	0	0	2	0	3	2	0	0	0
"CLEMA5"	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HEIDJ6"	5,7	4,4	0	0	0,7	0,6	0,4	0	1,2	0
"LECCH07"	5	5	2	5	0	5	5	6	6	4
"HADA10"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Picotements										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	7,5	0	5,2	0	8,2	0	7,4	2,2	7	0
"TIRPA3"	10	0	5	0	0	5	3,5	0	0	0
"VERPR4"	5	5	5	4	3	0	0	2	0	0
"CLEMA5"	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HEIDJ6"	5,7	4,6	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	0	0	6	0	0	0	0	0	8	0
"HADA10"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Céphalées										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	0	0	0	0	7,2	0	0	0	0	0
"TIRPA3"	0	0	5	0	10	8	6,7	10	3,8	0
"VERPR4"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"CLEMA5"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HEIDJ6"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	0	0	4	0	0	3	0	0	0	0
"HADA10"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Vertiges										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"TIRPA3"	0	0	0	0	10	10	5	9	1	0
"VERPR4"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"CLEMA5"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HEIDJ6"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
"HADA10"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nausées										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"TIRPA3"	0	0	0	0	0	0	0	0	5,4	2
"VERPR4"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"CLEMA5"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HEIDJ6"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HADA10"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fatigue										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	8,3	4	0	8	0	0	6,8	0	0	0
"TIRPA3"	10	10	10	0	10	10	9	0	6	4
"VERPR4"	0	3	0	5	0	5	0	0	0	0
"CLEMA5"	0	1	1	1	1	2,5	2	2	1,5	0
"HEIDJ6"	1,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	3	6	9	9	5	5	6	5	5	4
"HADA10"	0	0	0	3	3	3	3	3	3	0
"VEPR"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Inconfort										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"TIRPA3"	0	10	0	0	0	10	1	0	1	0
"VERPR4"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"CLEMA5"	4,5	4	3,5	3	3	2,5	3,5	2,5	2,5	0
"HEIDJ6"	4,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HADA10"	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Brûlure										
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9	Séance 10
"DUPBA1"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"SIXSA2"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"TIRPA3"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VERPR4"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"CLEMA5"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HEIDJ6"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"LECCH07"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"HADA10"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"VEPR"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

DISCUSSION

Les résultats présentés sur la figure 1 montrent un effet significatif de la tDCS entre la première visite (avant la première séance de tDCS) et la seconde visite (à l'issue de la 10^{ème} séance de tDCS). Aucune différence significative n'a été observée entre la seconde visite, la troisième visite (à 1 mois) et la quatrième visite (à 4 mois). Ces résultats suggèrent une diminution des hallucinations auditives après 10 séances de tDCS, une diminution qui est stable sur les 3 mois qui suivent. Il n'est cependant pas observé d'amélioration de la qualité de vie entre la première et la seconde visite ; cependant, la p-value de 0,059 retrouvée pourrait également suggérer un échantillon trop faible (9 patients) pour retrouver une différence significative. Il serait recommandé à ce stade de continuer l'inclusion de nouveaux patients afin de pouvoir déterminer ou non l'impact sur la qualité de vie des patients. Les calculs de puissance, présentés dans la figure 3, vont dans le même sens, suggérant quant à eux la nécessité d'un échantillon de 24 participants. Le fait de pouvoir retrouver des résultats significatifs avec un échantillon réduit montre la nécessité de continuer à recruter des patients afin de pouvoir confirmer ces résultats préliminaires.

A noter que les analyses statistiques sur les figures 1 et 2 ont été réalisées ici en ANOVA unidirectionnelle, et non en utilisant l'ANOVA à mesures répétées, comme présentée dans la figure 3 sur l'analyse de puissance. L'analyse en ANOVA unidirectionnelle, une fois l'effectif complet obtenu, serait réalisée en post-hoc. Elle permettrait de déterminer quels intervalles seraient significativement différents, après que les premières tendances auront pu être dégagées en utilisant un ANOVA à mesures répétées. Les patients étant encore en cours de recrutement et les données

toujours partielles, il a été fait le choix d'utiliser l'ANOVA unidirectionnel sur ces résultats partiels.

La présence d'effets indésirables a été rapportée par l'ensemble des patients à des degrés divers, comme rapporté sur les tableaux 1 à 8. Le choix a été fait de n'inclure ici que les patients ayant fait les 4 visites. Il est cependant à noter qu'aucun des patients n'a arrêté l'étude entre la première et la seconde visite. Ces résultats montrent la bonne tolérance des effets indésirables. La durée de chaque séance de tDCS ne dépassant pas 30 min et l'ensemble des séances étant faites une sur une période courte (5 jours) peut également expliquer cette bonne tolérance, et ce, malgré la gêne rapportée par certains patients. Par ailleurs, à l'exception d'un patient ayant noté des démangeaisons lors de chaque séance, aucun effet indésirable n'est retrouvé de façon systématique. Il est également à noter, sur les 9 patients de l'étude, seul un patient a présenté des effets indésirables auto-évalués à 10/10. Ce patient a cependant réalisé l'ensemble des séances. Les données suggèrent par ailleurs qu'il pourrait avoir des limitations intellectuelles, ce qui pourrait expliquer une compréhension incomplète des consignes.

Les résultats retrouvés sur cette étude semblent confirmer les premiers résultats encourageants sur l'utilisation de la tDCS dans le traitement symptomatique des hallucinations auditives (Yang et al., 2019; Jiang et al., 2022). Ces études ont été réalisées sur des patients majeurs, ces résultats préliminaires sont potentiellement les premiers obtenus sur des patients mineurs, en effet, la bibliographie réalisée sur le sujet n'a pas permis de mettre en lumière d'autres études sur des patients adolescents. Les résultats obtenus viennent confirmer les résultats des méta-analyses avec notamment une efficacité significative retrouvée sur la diminution des hallucinations, mesurée à l'aide d'une échelle de type AHRS, mais également des résultats durables

dans le temps, avec une diminution significative des hallucinations allant jusqu'à 3 mois après la réalisation des 10 séances de tDCS.

A la lumière de ces résultats, la question de la mise en place d'un protocole de maintenance se pose. Il est encore trop tôt dans l'étude pour permettre de déterminer la durée de l'efficacité de la tDCS. Cependant, il paraît pertinent de se demander, dès à présent, comment maintenir une efficacité dans le temps. Une première solution serait de répéter le protocole utilisé dans l'étude, à intervalles réguliers, pour maintenir les effets dans le temps. Une autre solution pourrait être de proposer, à intervalles plus réguliers, un protocole allégé, d'une à deux séances par exemple, qui se ferait sur une journée, et de vérifier si les effets sur les hallucinations seraient maintenus dans le temps. En effet, un protocole trop lourd pourrait être un frein au déploiement de la neurostimulation non invasive et à son utilisation en routine.

L'utilisation de la tDCS dans ce contexte est une alternative à la rTMS pour laquelle des premiers résultats encourageants avaient permis de mettre en évidence une efficacité sur les hallucinations auditives (Dougall et al., 2015; Marzouk et al., 2019). Cependant, le coût plus faible et la simplicité d'utilisation en font une technique qui pourrait être utilisée plus largement dans la gestion des symptômes productifs, notamment dans le cadre de la schizophrénie à début précoce. Par ailleurs, son efficacité durable dans le temps en fait une alternative à l'utilisation de traitements médicamenteux, avec des effets indésirables bien tolérés par les patients.

Une des grandes limites de la tDCS est l'absence d'efficacité retrouvée sur le traitement de la schizophrénie (Yang et al., 2019; Jiang et al., 2022). Cela reste cependant une technique non invasive, aux effets indésirables bien tolérés, permettant d'accompagner les patients souffrant d'hallucinations auditives.

Ces résultats ouvrent la voie à des études complémentaires en double aveugle avec l'utilisation d'un contrôle par traitement placebo et nécessitant l'inclusion d'un plus grand nombre de patients. Le calcul de puissance réalisé lors de cette étude suggère l'inclusion de 24 patients. La possibilité d'une alternative à un traitement médicamenteux avec des effets durables dans le temps permettrait d'envisager de nouvelles possibilités dans le traitement des hallucinations, notamment dans la schizophrénie à début précoce. En effet, cela permettrait potentiellement de proposer une alternative aux thérapeutiques médicamenteuses, permettant ainsi d'en diminuer les effets indésirables, mais également de diminuer les biais en lien avec une mauvaise observance ou du mésusage. Par ailleurs, en pratique clinique, il est fréquemment observé des réticences de la part des familles à donner des traitements médicamenteux aux enfants. Le fait de pouvoir proposer une alternative non médicamenteuse pourrait permettre d'apporter un début de réponse à ces familles.

CONCLUSION

L'utilisation de la tDCS chez des adolescents montre une efficacité dans le traitement des hallucinations auditives. L'efficacité retrouvée à l'issue des 10 séances est maintenue dans le temps sur 3 mois. Ces premiers résultats encourageants permettent d'envisager une place pour la tDCS dans le traitement des hallucinations. Cela permettrait d'avoir une alternative non médicamenteuse, simple d'utilisation, abordable et non invasive, dans le traitement symptomatologique des hallucinations. La faiblesse de l'échantillon reste une limite importante de l'étude et nécessite l'inclusion de davantage de patients. Ces premiers résultats sont cependant encourageants et ouvrent la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques pour cette symptomatologie potentiellement très invalidante pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

Andreasen, N. C. (1987). The Diagnosis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(1), 9-22. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.1.9>

Asarnow, J. R., Tompson, M. C., & McGrath, E. P. (2004). Annotation : Childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(2), 180-194. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00213.x>

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS) : Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175-195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>

Chaudhury, S. (2010). Hallucinations : Clinical aspects and management. *Industrial Psychiatry Journal*, 19(1), 5-12. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.77625>

Collerton, D., Barnes, J., Diederich, N. J., Dudley, R., Ffytche, D., Friston, K., Goetz, C. G., Goldman, J. G., Jardri, R., Kulisevsky, J., Lewis, S. J. G., Nara, S., O'Callaghan, C., Onofrj, M., Pagonabarraga, J., Parr, T., Shine, J. M., Stebbins, G., Taylor, J.-P., ... Weil, R. S. (2023). Understanding visual hallucinations : A new synthesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 150, 105208. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105208>

- David, C. N., Greenstein, D., Clasen, L., Gochman, P., Miller, R., Tossell, J. W., Mattai, A. A., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2011). Childhood Onset Schizophrenia : High Rate of Visual Hallucinations. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(7), 681-686.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.03.020>
- Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L. M., & McIntosh, A. (2015). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(8).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006081.pub2>
- Driver, D. I., Thomas, S., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2020). Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(1), 71-90.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.017>
- El Haj, M., Roche, J., Jardri, R., Kapogiannis, D., Gallouj, K., & Antoine, P. (2017). Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 713-720.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.021>
- Grover, S., & Ghosh, A. (2018). Delirium Tremens : Assessment and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 8(4), 460-470.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.012>
- Guillin, O., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2007). Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 78, p. 1-39). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78001-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78001-1)

- Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, *125*(2), 391-403. <https://doi.org/10.1093/brain/awf033>
- Jardri, R., Bartels-Velthuis, A. A., Debbané, M., Jenner, J. A., Kelleher, I., Dauvilliers, Y., Plazzi, G., Demeulemeester, M., David, C. N., Rapoport, J., Dobbelaere, D., Escher, S., & Fernyhough, C. (2014). From Phenomenology to Neurophysiological Understanding of Hallucinations in Children and Adolescents. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(Suppl 4), S221-S232. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu029>
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., & Thomas, P. (2011). Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia : A Coordinate-Based Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *168*(1), 73-81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>
- Jiang, W.-L., Cai, D.-B., Sun, C.-H., Yin, F., Goerigk, S., Brunoni, A. R., Zhao, X.-W., Mayes, T. L., Zheng, W., & Xiang, Y.-T. (2022). Adjunctive tDCS for treatment-refractory auditory hallucinations in schizophrenia : A meta-analysis of randomized, double-blinded, sham-controlled studies. *Asian Journal of Psychiatry*, *73*, 103100. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103100>
- Johns, L. C., Kompus, K., Connell, M., Humpston, C., Lincoln, T. M., Longden, E., Preti, A., Alderson-Day, B., Badcock, J. C., Cella, M., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S., Peters, E., Raballo, A., Scott, J., Siddi, S., Sommer, I. E., & Larøi, F. (2014). Auditory Verbal Hallucinations in Persons With and Without a Need for Care. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(Suppl 4), S255-S264. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu005>

- Kapur, S., Agid, O., Mizrahi, R., & Li, M. (2006). How antipsychotics work—From receptors to reality. *NeuroRx*, 3(1), 10-21.
<https://doi.org/10.1016/j.nurx.2005.12.003>
- Kim, N. Y., Hsu, J., Talmasov, D., Joutsa, J., Soussand, L., Wu, O., Rost, N. S., Morenas-Rodríguez, E., Martí-Fàbregas, J., Pascual-Leone, A., Corlett, P. R., & Fox, M. D. (2021). Lesions causing hallucinations localize to one common brain network. *Molecular Psychiatry*, 26(4), 1299-1309.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0565-3>
- Klemperer, F. (1992). Ghosts, visions, and voices. *BMJ : British Medical Journal*, 305(6868), 1518-1519.
- Kuo, M.-F., Chen, P.-S., & Nitsche, M. A. (2017). The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 29(2), 146-167.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1286299>
- La schizophrénie | aesp.* (2023, janvier 5). <http://www.asso-aeasp.fr/item/schizophrenie/>
- Larøi, F., Sommer, I. E., Blom, J. D., Fernyhough, C., ffytche, D. H., Hugdahl, K., Johns, L. C., McCarthy-Jones, S., Preti, A., Raballo, A., Slotema, C. W., Stephane, M., & Waters, F. (2012). The Characteristic Features of Auditory Verbal Hallucinations in Clinical and Nonclinical Groups : State-of-the-Art Overview and Future Directions. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 724-733.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs061>
- Marschall, T. M., van Dijk, P., Kluk, K., Koops, S., Linszen, M. M. J., Griffiths, T. D., Toh, W. L., Malicka, A. N., Kovačić, D., Mulert, C., Sommer, I. E. C., & Ćurčić-Blake, B. (2023). Hallucinations in Hearing Impairment : How Informed Are

- Clinicians? *Schizophrenia Bulletin*, 49(Suppl 1), S33-S40.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbac034>
- Marzouk, T., Winkelbeiner, S., Azizi, H., Malhotra, A. K., & Homan, P. (2019).
Transcranial Magnetic Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia : A
Systematic Review. *Neuropsychobiology*, 79(6), 384-396.
<https://doi.org/10.1159/000502148>
- Medjkane, F., Notredame, C.-E., Sharkey, L., D'Hondt, F., Vaiva, G., & Jardri, R.
(s. d.). Association between childhood trauma and multimodal early-onset
hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, 216(3), 156-158.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2019.266>
- Mondino, M., Haesebaert, F., Poulet, E., Suaud-Chagny, M.-F., & Brunelin, J. (2015).
Fronto-temporal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) reduces
source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with
schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 515-516.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.054>
- Os, J. van, & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635-645.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Perme, B., Vijaysagar, K. J., & Chandrasekharan, R. (2003). Follow-up study of
alcoholic hallucinosis. *Indian Journal of Psychiatry*, 45(4), 244-246.
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain
function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2),
174-187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Powell, A., Matar, E., & Lewis, S. J. G. (2022). Treating hallucinations in Parkinson's
disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 22(6), 455-468.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1851198>

- Rapoport, J., Giedd, J., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia : Update 2012. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1228-1238.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Rubio, J. M., Sanjuán, J., Flórez-Salamanca, L., & Cuesta, M. J. (2012). Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents : A systematic review. *Schizophrenia Research*, 138(2-3), 248-254.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.012>
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J. E., & Day, R. (1986). Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures : A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *Psychological Medicine*, 16(4), 909-928.
<https://doi.org/10.1017/S0033291700011910>
- Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé.* (s. d.). Inserm. Consulté 4 février 2024, à l'adresse <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
- Sommer, I. E. C., Slotema, C. W., Daskalakis, Z. J., Derks, E. M., Blom, J. D., & van der Gaag, M. (2012). The Treatment of Hallucinations in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 704-714.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs034>
- Sommer, I. E., Kleijer, H., & Hugdahl, K. (2018). Toward personalized treatment of hallucinations. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(3), 237-245.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000416>
- Sunshine, A., & McClellan, J. (2023). Practitioner Review : Psychosis in Children and Adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 64(7), 980-988. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13777>

- Tachibana, M., Inada, T., Ichida, M., & Ozaki, N. (2021). Factors affecting hallucinations in patients with delirium. *Scientific Reports*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92578-1>
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, « just the facts » what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, « just the facts » 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Tang, S. W., & Tang, W. H. (2020). Hallucinations : Diagnosis, neurobiology and clinical management. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(6), 293-299. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000313>
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(1), 527-565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Yang, F., Fang, X., Tang, W., Hui, L., Chen, Y., Zhang, C., & Tian, X. (2019). Effects and potential mechanisms of transcranial direct current stimulation (tDCS) on auditory hallucinations : A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 273, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.059>
- Yee, L., Korner, A. J., McSwiggan, S., Meares, R. A., & Stevenson, J. (2005). Persistent hallucinosis in borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 46(2), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2004.07.032>

ANNEXES

Tutoriel utilisation tDCS

Version 18/12/23

Matériel à prévoir :

- Pile tDCS avec **batterie chargée** + câbles
- Ordinateur destim et chargeur avec logiciel NIC2 installé + protocole paramétré
- Bonnets de plusieurs taille
- Sérum physiologique ou NaCl
- Serviette
- Eponges rondes «sponstim 25 », ou rectangulaires
- Mètre-ruban



Recos Patient :

- Cheveux propres
- Pas de gel, laque...
- Enlever bijoux, barrettes...

Réservation du matériel :

Cf Régine Martens, secrétaire plateforme CURE
(34 564 – si absence david.roman@chulille.fr 83 163)

Déroulement général :

10 séances réparties sur une semaine.
2 séances de 30' par jour
5 heures minimum entre chaque séance

Rappels pratiques pose du bonnet :

- 1) Placer les éponges sur les bons repères
- 2) Humidifier au sérum phy /NaCl
- 3) Poser le bonnet le plus verticalement possible- CZ sur l'apex du crâne
- 4) Faire le branchement. **!/ connecteurs et inserts TRES fragiles**
- 5) Les câbles non utilisés ne doivent pas pendre vers l'arrière

Fin de chaque session

- Rincer à l'évier les électrodes et le bonnet à l'eau claire (pas de produits)
- Les laisser sécher à l'air libre
- Brancher le boîtier pour chargement
- Bien recoller les scratchs protecteurs à l'arrière du bonnet

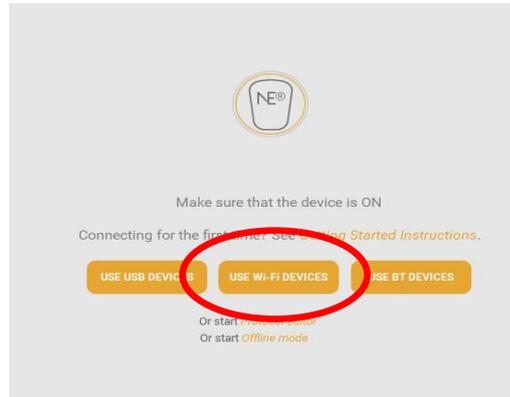
La **Stimulation Transcrânienne par Courant Continu** (tDCS) est une méthode non-invasive qui modifie l'activité cérébrale en appliquant un faible courant électrique sur le cuir chevelu. En psychiatrie, elle est explorée comme une possible **thérapie généralement adjuvante** pour divers troubles mentaux tels que la dépression, la schizophrénie, les hallucinations et les troubles anxieux, visant à réguler les circuits cérébraux impliqués dans ces conditions (**plasticité et potentialisation synaptique à long terme**)

Hallucinations -> Réseau temporo-frontal gauche impliqué dans les fonctions langagières

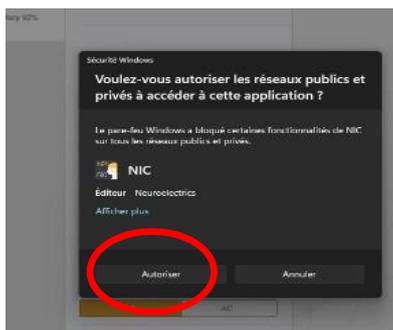
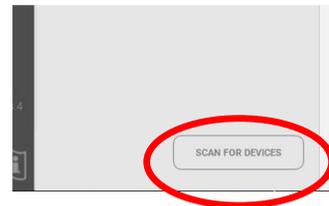
Tuto logiciel NIC2

- Lancer le logiciel NIC2
- Allumer le boîtier

- Le logiciel demande de choisir le mode connexion.
- Choisir USB W-FI

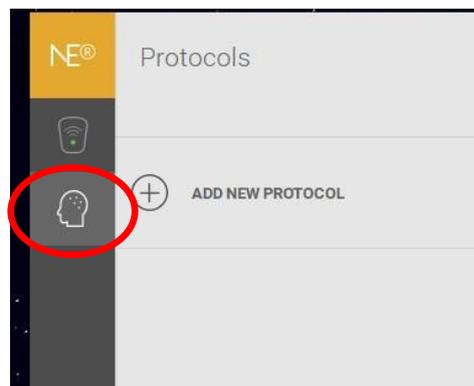


- Cliquer sur «NE-wifi »
- Si pas détecté, cliquer sur «scan for devices »
- Si boîtier allumé mais non détecté, se référer au manuel (cf clef usb dans la boîte complète NeuroElectric)



- Si un message du parefeu s'affiche, autoriser.
- Cela requiert des droits administrateurs. En cas de pb sur un pc du CHU, appeler SOS informatique au 44.481

- Une fois le boîtier connecté, cliquer sur « Protocols »
- Puis sélectionner le protocole souhaité, ou alors cliquer sur «Add New Protocol »



- Une fois le protocole créé ou sélectionné, le logiciel rappelle à quel câble connecter sur quel repère

31:00 Total estimated time 2 Electrodes STIM

Step 1
Stim 31:00

EEG
0 EEG Electrodes

STIM
2 STIM Electrodes

Setup Guide

1 AF3
STIM

Position 1 of 2 PREVIOUS NEXT

Dosage of protocol: 3660.0 mC
Dosage of step: 3660.0 mC

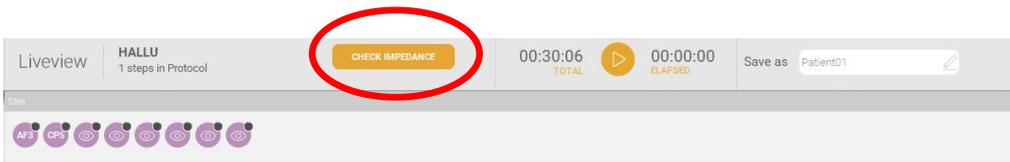
EDIT SETTINGS EXPORT

STIM PREVIEW LOAD PROTOCOL

PLACEMENT DU BONNET ET BRANCHEMENT

- 1) Placer une serviette autour du cou du patient
- 2) A l'aide d'un mètre-ruban, repérer préalablement l'apex du crâne du patient (à mi-distanceinion-nasion)
- 3) Insérer les éponges sur les emplacements du bonnet
- 4) Utiliser du sérum physiologique pour humidifier les éponges. Elles doivent être imbibées mais sans couler
- 5) Poser le bonnet sur la tête du patient en veillant à avoir un mouvement le plus vertical possible pour limiter les frottements des éponges sur les cheveux. Repère CZ au niveau de l'apex du crâne
- 6) Refermer le bonnet par le dessous
- 7) Brancher les connecteurs aux éponges (attention aux numéros des câbles)
- 8) Les câbles non utilisés doivent pendre sur l'avant ou sur le côté pour limiter les torsions (câbles très fragiles)
- 9) Brancher les connecteurs au boîtier
- 10) Accrocher le boîtier au bonnet
- 11) Sur le logiciel, cliquer sur LOAD PROTOCOL

Cliquer sur «CHECK IMPEDANCE »



En cas d'impédance dans le rouge ou le vert (signifiant une trop grande résistance entre les deux électrodes), rajouter du sérum physiologique à l'aide d'une seringue, soit par-dessous un des orifices du bonnet, soit en dernier recours en enlevant le bonnet et le remplaçant.



Une fois l'impédance OK : Lancer la session



L'avancement de la session est visualisable (ainsi que le ramp up et ramp down) sur la partie grisée.

La session s'arrête seule à la fin.

En cas de mauvaise impédance pendant la session, celle-ci peut s'arrêter. Après un temps de chargement du logiciel et une tentative d'améliorer l'impédance (appuyer un peu sur les éponges, les réhumidifier en passant une seringue sous un trou du bonnet ou en enlevant et reposant précautionneusement le bonnet), il est possible de relancer la session à partir de là où elle était arrêtée.

Fin de session

- Rincer à l'évier les électrodes et le bonnet à l'eau claire (pas de produits)
- Les laisser sécher à l'air libre
- Brancher le boîtier pour chargement
- Bien recoller les scratchs protecteurs à l'arrière du bonnet

Information sur le recours à la stimulation transcrânienne par courant continu dans le traitement des hallucinations auditives pharmaco-résistantes de l'adolescent

Le présent document décrit l'utilisation de la stimulation transcrânienne par courant continu comme traitement de recours dans la prise en charge des hallucinations auditives pharmaco-résistantes de l'adolescent. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de cette prise en charge.

L'objectif pour votre enfant sera de bénéficier d'un traitement non médicamenteux destiné à ses hallucinations : la stimulation transcrânienne par courant continu.

Qu'est-ce que la stimulation transcrânienne par courant continu ?

Deux électrodes sont placées à la surface du scalp. Un courant électrique de faible intensité va circuler entre ces 2 électrodes mais votre enfant ne sentira rien au cours de la stimulation.

Nous vous demanderons de venir avec votre enfant pour un entretien qui durera environ 1 heure. Puis, nous conviendrons d'une semaine au cours de laquelle il vous faudra venir tous les jours pour que votre enfant reçoive les séances de stimulation (deux séances par jour pendant cinq jours consécutifs). Chaque séance dure 30 minutes. À la fin de chaque séance, votre enfant bénéficiera d'un entretien de 15 minutes sur ce qu'il aura ressenti au cours de la séance. Vous retrouverez un résumé de la prise en charge en page 3.

Votre enfant sera suivi pendant une période d'au moins 3 mois après les séances. Nous vous demanderons de revenir à l'hôpital à un mois et trois mois du traitement d'évaluer l'efficacité du traitement. Le but sera notamment de s'assurer que les hallucinations ont bien diminué, en fréquence et en intensité.

Ce traitement a déjà fait ses preuves chez des patients adultes présentant les mêmes symptômes.

Cette prise en charge proposée à votre enfant ne lui fait courir aucun danger particulier. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les études actuellement disponibles (y compris chez l'enfant) hormis des sensations de gêne au niveau du crâne lors de la stimulation : picotements, démangeaisons, rougeur passagère.

Cependant afin d'assurer une utilisation sécurisée de la technique de stimulation, **les contre-indications retenues pour son utilisation sont :**

- La présence d'un corps étranger métallique intracrânien à proximité du site de stimulation ;
- L'existence de lésions dermatologiques sous le site de stimulation ;
- La présence d'un autre trouble neuropsychiatrique ;

Dans le cas de votre enfant, les médicaments agissent insuffisamment sur les hallucinations. Compte tenu de son efficacité et de sa sécurité d'emploi, la stimulation transcrânienne par courant continu vous a donc été proposé comme traitement de recours.

Afin que votre enfant bénéficie de ce traitement, vous devez être inscrit auprès de l'Assurance Maladie. Il est utile que nous informions votre médecin traitant par courrier de la mise en place des séances de stimulation, sauf si vous le refusez.

Vous êtes en droit de refuser que votre enfant bénéficie de ce traitement sans avoir à vous justifier et sans que la relation de soin existant avec l'équipe médicale ne soit altérée. Vous et votre enfant n'êtes pas obligés de nous donner votre décision immédiatement ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

Si vous et votre enfant acceptez ce traitement, vous pourrez revenir sur votre décision à tout moment, sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie les soins auxquels vous avez droit.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de cette prise en charge de recours.

Sachez que vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après la réalisation des séances de stimulation. Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser au docteur :

.....

Tel. :

La prise en charge sera assurée comme suit :

Étape 1. Premier entretien

- Accueil de l'adolescent ;
- Vérification de l'absence de contre-indications ;
- Évaluation clinique de la fréquence et de la sévérité des hallucinations et de leur caractère réfractaire aux traitements conventionnels.

Étape 2. Réalisation des séances de stimulation transcrânienne par courant continu

- Accueil de l'adolescent et nouvelle vérification de l'absence de contre-indications à la stimulation ;
- Installation confortable de l'adolescent et rappel du déroulement de la séance ;
- Surveillance clinique du bon déroulement de la séance. Le médecin réalisant le traitement informe régulièrement l'adolescent sur l'avancement de la séance et le rassure sur son bon déroulement ;
- La séance peut à tout moment être interrompue à la demande de l'adolescent, de ses parents ou du médecin pratiquant la stimulation ;
- À la fin de chaque séance, une évaluation de la bonne tolérance du traitement est réalisée ;
- Après la 10^{ème} et dernière séance, une évaluation clinique de la fréquence et de la sévérité des hallucinations est réalisée.

Étape 3. Suivi

- Évaluation clinique de la fréquence et de la sévérité des hallucinations à 1 mois, 3 mois.

Nous vous remercions de bien vouloir parapher chaque page de ce document (réalisé en trois exemplaires), afin d'attester que vous l'avez bien lu et compris.

Si vous acceptez que votre enfant bénéficie de ce traitement de recours, nous vous remercions de bien vouloir donner votre autorisation écrite en signant le formulaire d'information et de consentement ci-après.

Nous informerons votre enfant oralement et par écrit. Son approbation pourra se manifester par sa signature du formulaire de consentement que vous aurez préalablement signé.

Formulaire de consentement

Je, soussignée

M^e, M^{lle} (*nom, prénom*)

(Mère titulaire de l'autorité parentale, ou autre représentant légal [barrer mention inutile])

Et

Je soussigné M. (*nom, prénom*)

(Père titulaire de l'autorité parentale, ou autre représentant légal [barrer mention inutile])

Acceptons librement et volontairement que notre enfant :

(*nom, prénom*)

bénéficie d'un traitement de recours par stimulation transcrânienne par courant continu dans la prise en charge de ses hallucinations auditives pharmaco-résistantes

au sein du service

qui m'a été proposée par le Docteur (*nom, coordonnées*).....

Étant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma décision est libre et que mon enfant est libre de refuser ce traitement sans que la relation de soins avec l'équipe médicale ne soit altérée.
- J'ai été clairement informé(e) des éléments suivants : Déroulement de la prise en charge - Durée du traitement - Bénéfices attendus – Contraintes - Risques prévisibles et j'ai réexpliqué ces informations à mon enfant, en concertation avec le médecin.
- J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir bénéficier de ce traitement, mon enfant doit être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas.
- Il m'a été clairement précisé que je peux retirer à tout moment mon accord sans me justifier et sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui sont dispensés à mon enfant, en informant préalablement le médecin.
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin de l'ensemble de ses responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à, le.....

Signature du père, titulaire de l'autorité parentale :

(J'atteste être le seul titulaire de l'autorité parentale : barrer si inutile)

Signature de la mère, titulaire de l'autorité parentale :

(J'atteste être le seul titulaire de l'autorité parentale : barrer si inutile)

Signature : autre représentant légal :

(uniquement si le mineur est placé sous tutelle : dans ce cas : barrer les mentions père/mère ci-dessus)

L'enfant refuse-t-il de signer ? : oui non

(à remplir par le mineur, ou par les titulaires de l'autorité parentale/représentant légal)

Signature (éventuelle) du mineur :

Signature du médecin prescripteur :

Le présent formulaire ainsi que la note d'information sont réalisés en trois exemplaires, dont deux sont remis aux parents. L'autre exemplaire sera conservé par le médecin qui propose ce traitement de recours.

AUTEUR : Nom : THEVENIN

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 22 octobre 2024

Titre de la thèse : Étude exploratoire de la tDCS chez des adolescents ayant des hallucinations résistantes aux traitements.

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : *Psychiatrie*

DES + FST/option : *DES de Psychiatrie, option psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*

Mots-clés : tDCS, Hallucinations, Adolescents

Résumé : Les hallucinations chez les adolescents, notamment dans le cadre de la schizophrénie à début précoce, représentent un symptôme particulièrement invalidant. Cette situation est d'autant plus préoccupante qu'environ un quart des patients présentent une résistance aux traitements de première intention, que sont les antipsychotiques. Face à cela, de nouvelles approches sont explorées, notamment l'utilisation de la neurostimulation non invasive, telle que la tDCS.

L'objectif principal de cette étude est de tester la faisabilité de la tDCS chez les adolescents souffrant d'hallucinations. Un protocole de 10 séances de tDCS, sur 5 jours, a ainsi été mis en place, avec un suivi de la tolérance, des effets indésirables et du maintien de l'efficacité sur une période de 3 mois.

Les premiers résultats montrent une diminution significative des hallucinations (mesurée à l'aide de l'échelle AHRS), qui se maintient sur une durée de 3 mois. En revanche, aucune amélioration notable de la qualité de vie (mesurée par l'échelle EGF) n'a été observée.

L'échantillon, composé de 9 patients, reste limité. Cependant, il permet déjà de dégager des tendances prometteuses concernant l'utilisation de la tDCS comme alternative non médicamenteuse dans le traitement des hallucinations.

Pour confirmer ces résultats préliminaires, il est recommandé de poursuivre l'inclusion de nouveaux patients.

Composition du Jury :

Président : Pr Renaud JARDRI

Assesseurs : Dr Arnaud LEROY ; Dr Charles-Edouard NOTREDAME

Directeur de thèse : Pr Renaud JARDRI