



HAL
open science

Corrélat anatomiques et fonctionnels de la réponse clinique au traitement par Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) chez des patients atteints de schizophrénie avec des hallucinations auditives résistantes

Fanny Thomas

► To cite this version:

Fanny Thomas. Corrélat anatomiques et fonctionnels de la réponse clinique au traitement par Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) chez des patients atteints de schizophrénie avec des hallucinations auditives résistantes. Neurosciences. Université Paris 8, 2020. Français. NNT: . tel-03844319

HAL Id: tel-03844319

<https://hal.science/tel-03844319v1>

Submitted on 8 Nov 2022

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

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

Université Paris 8 – Vincennes Saint-Denis
Ecole doctorale n°224 : Cognition, Langage, Interaction

Thèse de doctorat
pour l'obtention du titre de Docteur en psychologie

Corrélat anatomiques et fonctionnels de la réponse clinique au traitement par Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) chez des patients atteints de schizophrénie avec des hallucinations auditives résistantes

Présentée par **Fanny THOMAS**

Sous la direction du **Dr Dominique JANUEL** et
la codirection du **Dr Antoni VALERO-CABRE**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2020, devant le jury composé de :

Pr Anne SAUVAGET	Professeure, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes	Présidente
Dr Jérôme BRUNELIN	PhD, Centre Hospitalier Le Vinatier	Rapporteur
Pr Josselin HOUENOU	Professeur, Centre Hospitalier Universitaire Mondor	Rapporteur
Pr Chris Baeken	Professeur, Université de Gand	Examineur
Pr Marie-Carmen CASTILLO	Professeure, Université Paris 8	Examinatrice
Dr Dominique JANUEL	Praticien hospitalier, EPS Ville-Evrard	Directrice
Dr Antoni VALERO-CABRE	PhD, Equipe FrontLAB, ICM	Codirecteur

« La seule certitude, c'est que rien n'est certain. »
Pline l'Ancien

REMERCIEMENTS

Avant tout, je tiens à remercier les personnes ayant acceptées de participer au protocole de recherche clinique sur lequel repose ce travail de thèse. Un grand merci à eux pour leur volonté, leur enthousiasme et leur motivation tout au long de leur parcours dans cette étude. Je tiens également à remercier leurs médecins qui nous ont fait confiance et qui nous ont confié leur patient afin que nous puissions les aider.



Je remercie très sincèrement les membres du jury, le Dr Jérôme Brunelin, le Professeur Josselin Houenou, la Professeure Marie-Carmen Castillo, le Professeur Chris Baeken et la Professeure Anne Sauvaget, pour avoir accepté d'évaluer mon travail.



Je remercie également Dominique et Toni pour m'avoir accueilli dans leur équipe, pour m'avoir fait confiance, et surtout pour m'avoir prodigué de précieux conseils pendant ces quatre années de doctorat. Je vous remercie aussi de m'avoir laissé créer et mettre en œuvre un projet de recherche du début à la (presque) fin. Mon travail avec vous m'a permis d'explorer des thématiques de recherche différentes et ainsi d'enrichir mes savoir-faire et mes savoir-être.



Je tiens à remercier tout particulièrement Palmyre, Clémence, Virginie, Florence et Joanna, mes collègues de l'Unité de Recherche Clinique, pour leur soutien, pour leur dévouement mais surtout pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble au cours de ces dernières années. Merci Palmyre pour ton amitié qui me touche énormément. Merci Clémence pour ces discussions et ces moments d'entraide « psychologique ». Merci Virginie d'avoir partagé ton bureau avec moi et sache que je ne désespère pas de te convertir à R. Merci Florence pour ton optimisme et ton soutien. Merci Joanna pour ta bonne humeur et pour tous ces fous rires que nous avons eu ces dernières années.



Un grand merci à tous mes collègues de l'URC, et plus généralement du pôle 93G03, et en particulier à Omblin, Noomane, René, Khalid, Maxence ainsi qu'Ana, Alex, Makani, Rusheen, Samir et Youcef.



Je remercie également mes collègues de l'Institut du Cerveau, Chloé, Clara, Anna, Adrien, Alice, Valérie ainsi que Monica, qui est bien plus qu'une collègue de travail, pour leur soutien et leur bienveillance. Un grand merci à Cécile Gallea, Romain Valabrègue et Frédéric Humbert pour m'avoir accompagné et conseillé pour l'acquisition et le traitement des données de neuroimagerie.



Je souhaite remercier très sincèrement ma famille et mes amis qui m'ont soutenu et encouragé ces dernières années. Un grand merci à Clémence, Claire, Elodie et Cécile pour leur amitié sans faille. Je remercie mes parents, mon frère et toute ma famille pour leur amour et leur soutien malgré la distance. Je remercie également ma belle-famille qui m'a permis de penser à autre chose que la thèse. Enfin, ces derniers mots sont pour toi, Chris. Tu m'as écouté, tu m'as soutenu et tu m'as chéri dans cette période délicate qu'est la thèse. Un immense merci !

RESUME

Les hallucinations auditives verbales (HAV) sont sous-tendues par des altérations de la connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle dans le réseau du langage et dans le réseau par défaut (DMN). La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) est une technique non-invasive présentant un potentiel thérapeutique pour le traitement de symptômes issus de perturbations de la connectivité cérébrale comme les HAV. Toutefois, ses bénéfices thérapeutiques sont modérés et hautement variables d'un patient à l'autre. L'objectif de cette thèse était de mieux caractériser la réponse clinique au traitement par rTMS en étudiant les corrélats structurels et fonctionnels au sein du réseau du langage et du DMN chez des patients atteints de schizophrénie.

Nos résultats ont montré une connectivité structurelle plus faible dans le faisceau arqué gauche chez les patients Répondeurs comparés aux Non-Répondeurs, corrélée avec l'amélioration des HAV après rTMS. La rTMS à 1 Hz sur l'aire de Wernicke réduisait la sévérité des HAV. Nous observons une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'aire de Wernicke et le précunéus droit dans le groupe Répondeur et une diminution de connectivité entre ces deux régions dans le groupe Non-Répondeur. La connectivité entre ces deux régions était corrélée avec l'amélioration des HAV. Une analyse de modélisation de l'effet de la TMS n'a pas permis de mieux comprendre l'amélioration des HAV.

La connectivité structurelle du faisceau arqué gauche pourrait être un marqueur prédictif de la réponse clinique à la rTMS. Nos travaux suggèrent des pistes de recherche pour développer des protocoles thérapeutiques personnalisés pour chaque individu.

Mots-clés : hallucinations auditives verbales, stimulation magnétique transcrânienne répétée, réponse clinique, connectivité structurelle, connectivité fonctionnelle au repos.

ABSTRACT

Auditory Verbal Hallucinations (AVHs) are underpinned by alterations in structural and functional brain connectivity in both the language network and the Default Mode Network (DMN). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a non-invasive technique with therapeutic potential for the treatment of symptoms resulting from disturbances in brain connectivity such as AVHs. However, its therapeutic benefits are moderate and highly variable from patient to patient. The aim of this thesis was to better characterize the clinical response to rTMS treatment by studying the structural and functional correlates within the language network and DMN in patients with schizophrenia.

Our findings showed a lower structural connectivity in the left arcuate fasciculus in Responder patients to rTMS treatment compared to Non-Responder patient, which was correlated with a reduction in AVHs after rTMS. Treatment with rTMS at 1 Hz over the Wernicke area reduced the AVHs. We reported increased resting-state functional connectivity between the Wernicke area and the right precuneus in the Responder group and decreased functional connectivity between both regions in the Non-Responder group. The functional connectivity between these regions was correlated with the reduction of AVH severity. A modelling study of the effect of TMS did not lead to a better understanding of the clinical improvement of AVHs.

The structural connectivity of the left arcuate fasciculus could be a predictive marker of clinical response to rTMS. Our work suggests research perspectives to develop personalized therapeutic protocols for each individual.

Keywords: auditory verbal hallucinations, repetitive transcranial magnetic stimulation, clinical response, structural connectivity, resting-state functional connectivity.

Liste des abréviations

#	Δ	Delta
A	AF	Anisotropie Fractionnelle
	AHRS	Auditory Hallucination Rating Scale (<i>Echelle des hallucinations auditives d'Hoffman</i>)
	AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
	APA	American Psychiatric Association (<i>Association américaine de psychiatrie</i>)
	ASL	Arterial Spin labeling (<i>Perfusion par marquage de spins artériels</i>)
B	BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (<i>Facteur neurotrophique dérivé du cerveau</i>)
	BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent (<i>dépendant du niveau d'oxygène sanguin</i>)
C	CAT12	Computational Anatomy Toolbox 12
	CEN	Central Executive Network (<i>Réseau de contrôle exécutif</i>)
	CIM	Classification Internationale des Maladies
	COMT	Catéchol-O-MéthylTransférase
	cTBS	continue Theta Burst Stimulation (<i>Stimulation theta burst continue</i>)
	CVLT	California Verbal Learning Test
D	DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra
	DCM	Dynamic Causal Modeling (<i>Modèle causal dynamique</i>)
	DISC	Disrupted in schizophrenia 1
	DMN	Default Mode Network (<i>Réseau par défaut</i>)
	DPARSF	Data Processing Assistant for Resting-State fMRI
	DRD (1-4)	Dopamine receptor (D1-D4)
	DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (<i>Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux</i>)
	DTI	Diffusion Tensor Imaging (<i>Imagerie du tenseur de diffusion</i>)
	DTNBP1	Dystrobrevin Binding Protein 1
	DWI	Diffusion Weighted Imaging (<i>Imagerie pondérée en diffusion</i>)
E	E.normal	Composante normale du champ électrique induit par TMS
	EEG	Electroencéphalographie
	EMG	Electromyographie
F	FDI	First Dorsal Interosseus muscle (<i>Muscle premier interosseux dorsal</i>)
	FEF	Frontal Eye Field (<i>Champ oculaire frontal</i>)
	FEM	Finite Element Method (voir MEF)
	FOV	Field Of View (<i>Champ de vue</i>)
	FSL	FMRIB Software Library
	FWE	Family Wise Error correction
	FWHM	Full Width at Half Maximum (<i>Largeur à mi-hauteur</i>)
G	GABA	acide γ-aminobutyrique
	GRM3	Glutamate Metabotropic Receptor 3
H	HAS	Haute Autorité de Santé
	HAV	Hallucination Auditive Verbale
	HCS	Hallucination Change Score (<i>Score de modification des hallucinations</i>)
	HHS	axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
	Hz	Hertz
I	ICA	Independent Component Analysis (<i>Analyse en composante indépendante</i>)
	INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
	IRM(f)	Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)
	iTBS	intermittent Theta Burst Stimulation (<i>Stimulation theta burst intermittente</i>)
J	JTP	Jonction Temporo-Pariétale
L	LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
	LTD	Long-Term Depression (<i>Dépression à long terme</i>)
	LTP	Long-Term Potentiation (<i>Potentialisation à long terme</i>)
M	MEF	Méthode des Eléments Finis
	mm	Millimètre
	MNI	Montreal Neurological Institute
	ms	Milliseconde
N	n	Nombre
	Na+	Ion sodium
	NMDA	N-méthyl-D-aspartate
	normE	Force du champ électrique induit par TMS
	NRG1	Neureguline 1
O	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
	ODF	Distribution d'Orientation des Fibres
P	PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale (<i>Echelle des symptômes positifs et négatifs</i>)
	PEM	Potentiel Evoqué Moteur

	PSYRATS	Psychotic Symptom Rating Scale (<i>Echelle de cotation des symptômes psychotiques</i>)
R	RDoC	Research Domain Criteria
	ROI	Region Of Interest (<i>Région d'intérêt</i>)
	rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (<i>Stimulation magnétique transraniennne répétée</i>)
S	s	Seconde
	S/m	Siemens par mètre
	S0/3/7/15	Semaine 0/3/7/15
	SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms (<i>Echelle d'évaluation des symptômes négatifs</i>)
	SD	Ecart-type (<i>Standard Deviation</i>)
	SDRE	Soins psychiatriques sur Décision du Représentant de l'Etat
	SDT	Soins psychiatriques à la Demande d'un Tiers
	SM	Seuil Moteur
	SN	Saliency Network (<i>Réseau de saillance</i>)
	SNR	Signal-to-Noise Ratio (<i>Ratio signal sur bruit</i>)
	SPM	Statistical Parametric Mapping
T	TBS	Theta Burst Stimulation (<i>Stimulation theta burst</i>)
	TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
	TCC	Thérapie Cognitive et Comportementale
	TE	Temps d'Echo
	TEP	Tomographie par Emission de Positons
	TFCE	Threshold-Free Cluster Enhancement
	TMS	Transcranial Magnetic Stimulation (<i>Stimulation magnétique transraniennne</i>)
	TMT	Trail Making Test
	TPN	Task-Positive Network (<i>Réseau de tâche positive</i>)
	TR	Temps de Répétition
V	VBM	Morphométrie basée sur le voxel (Voxel Based-Morphometry)
W	WCST	Wisconsin Card Sorting Test

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Mécanisme responsable du sens de l'agentivité lors de la parole.	28
Figure 2. Altérations anatomiques associées aux HAV.	35
Figure 3. Altérations cérébrales fonctionnelles associées aux HAV.....	38
Figure 4. Les types de connectivité cérébrale.	44
Figure 5. Représentation du faisceau arqué.	46
Figure 6. Représentation du corps calleux.	49
Figure 7. Le réseau par défaut ou DMN.....	52
Figure 8. Modèle quadripartite des hallucinations.	57
Figure 9. Illustration représentant l'expérience d'Ersted réalisée en 1820.....	67
Figure 10. Premières expériences de stimulation magnétique chez l'humain.	68
Figure 11. Expérience de stimulation magnétique transcrânienne chez l'humain.	69
Figure 12. Principe électromagnétique de la TMS.....	71
Figure 13. Distribution du courant électrique en fonction de la bobine TMS.....	73
Figure 14. Représentation du champ magnétique et du courant électrique induit par TMS. ...	75
Figure 15. Différents types de protocoles de rTMS simples ou rythmés.	76
Figure 16. Distribution du champ électrique induit par TMS dans la substance grise selon quatre orientations de la sonde TMS.	79
Figure 17. Mécanisme d'activation des neurones par TMS.	82
Figure 18. Modèle de tête issu de la modélisation par la méthode des éléments finis.	91
Figure 19. Effet de l'orientation de la sonde et de l'anisotropie tissulaire sur la substance blanche et grise.....	92
Figure 20. Influence de caractéristiques cérébrales anatomiques sur l'efficacité d'un traitement par rTMS pour les HAV.....	119
Figure 21. Flow-chart du design de l'étude.	128
Figure 22. Région corticale ciblée en rTMS et placement de la sonde.	138
Figure 23. Les six tissus différenciés dans les modèles de tête.....	153
Figure 24. Exemple d'un modèle de tête.....	154
Figure 25. Décomposition du vecteur E par rapport à une surface.	155
Figure 26. Description de l'expérience des HAV dans notre échantillon de patients.....	161
Figure 27. Corrélation entre les performances neuropsychologiques et les symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie.	164
Figure 28. Différences d'épaisseur corticale entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets contrôles sains.	165
Figure 29. Différences de gyrification corticale entre les patients et les contrôles.....	166
Figure 30. Intégrité du faisceau arqué gauche chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets sains.....	168
Figure 31. Intégrité des fibres interhémisphériques traversant le genou du corps calleux chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets sains.	169
Figure 32. Différence de connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau du langage entre les patients et les contrôles.	170
Figure 33. Différence de connectivité fonctionnelle dans le DMN entre les patients et les contrôles.	171
Figure 34. Différence d'épaisseur corticale entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs avant traitement par rTMS..	185

Figure 35. Différences de gyrification corticale entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs avant traitement par rTMS.	185
Figure 36. Connectivité structurelle du faisceau arqué gauche chez un patient Répondeur et un patient Non-Répondeur à la rTMS.	187
Figure 37. Mesures d'AF le long du faisceau arqué gauche et du corps calleux.	188
Figure 38. Relation entre la connectivité structurelle et l'amélioration clinique des HAV. ...	189
Figure 39. Changements à court terme des scores cliniques dans les groupes Répondeur et Non-Répondeur au traitement par rTMS.....	196
Figure 40. Evolution clinique des HAV à long terme chez les patients atteints de schizophrénie.....	200
Figure 41. Scores des tests neuropsychologiques chez les patients Répondeurs et Non-Répondeurs.....	202
Figure 42. Effet du traitement par rTMS sur la connectivité fonctionnelle au repos.....	203
Figure 43. Distribution et force du champ électrique induit par rTMS (espace natif).	213
Figure 44. Distribution et force du champ électrique induit par rTMS (espace normalisé)...	214
Figure 45. Agrandissement de la figure 44 sur la région du lobe temporal.	215
Figure 46. Corrélations entre les valeurs de la force du champ électrique induit par TMS (« normE ») dans la région corticale stimulée et des mesures anatomiques au niveau de la région stimulée.	216
Figure 47. Composante normale du champ électrique induit par rTMS (espace natif).	217
Figure 48. Composante normale du champ électrique induit par rTMS (espace normalisé).	218
Figure 49. Corrélations entre les valeurs de la composante normale du champ électrique induit par TMS (« E.normal ») dans la région corticale stimulée et des mesures anatomiques au niveau de la région stimulée.....	219
Figure 50. Corrélations entre l'amélioration clinique des HAV après un traitement de 10 séances de rTMS active chez 13 patients atteints de schizophrénie et des mesures anatomiques et issues de la modélisation biophysique de la TMS.....	220

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 et la CIM-10.....	12
Tableau 2. Proportion de patients atteints de schizophrénie répondeurs à un traitement de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche dans des études en parallèle, randomisées et contrôlées en double aveugle.....	109
Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon.....	159
Tableau 4. Performances aux tests neurocognitifs pour l'ensemble des patients atteints de schizophrénie.....	163
Tableau 5. Résultats de l'analyse d'épaisseur corticale en cerveau entier pour le contraste Contrôles > Patients (seuil non-corrigé, $p < 0,001$).	165
Tableau 6. Résultats de l'analyse de gyrification corticale en cerveau entier entre les patients et les contrôles (seuil non-corrigé, $p < 0,001$).	167
Tableau 7. Résultats de l'analyse de connectivité fonctionnelle au repos pour le DMN pour le contraste Contrôles > Patients (seuil corrigé TFCE FWE, $p < 0,05$).	171
Tableau 8. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à baseline pour l'ensemble des patients, et pour les patients Répondeurs et Non-Répondeurs	182
Tableau 9. Scores aux tests neuropsychologiques à baseline pour l'ensemble des patients, et pour les patients Répondeurs et Non-Répondeurs	184
Tableau 10. Résumé des valeurs d'AF moyenne chez les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement par rTMS aux segments 4, 25, 26 et 27 le long du faisceau arqué gauche.....	187
Tableau 11. Comparaison des scores cliniques avant et après traitement par rTMS entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs	197
Tableau 12. Scores aux échelles cliniques évaluant les HAV aux différentes périodes d'évaluation.....	199
Tableau 13. Scores aux tests neuropsychologiques aux différents temps d'évaluation pour le groupe Répondeurs et Non-Répondeurs à la rTMS	201
Tableau 14. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients du groupe Placebo.	204

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 :	Liste des publications scientifiques.....	312
Annexe 2 :	Thomas et al., 2016 dans <i>Revue Neurologique</i>	314
Annexe 3 :	Thomas et al., 2019 dans <i>Trials</i>	342
Annexe 4 :	Thomas et al., 2018 dans <i>Schizophrenia Research</i>	356
Annexe 5 :	Thomas et al., 2017 dans <i>Frontiers in Psychiatry</i>	358
Annexe 6 :	Etudes de connectivité structurelle liée aux HAV dans la schizophrénie.....	368
Annexe 7 :	Etudes de connectivité fonctionnelle liée aux HAV dans la schizophrénie.....	369
Annexe 8 :	Méta-analyses des études de rTMS à 1 Hz pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.....	371
Annexe 9 :	Caractéristiques des études de rTMS à basse fréquence dans le traitement des HAV dans la schizophrénie.....	372
Annexe 10:	Diagramme du processus de recrutement des patients atteints de schizophrénie dans notre protocole de recherche.....	374
Annexe 11:	Résumé des catégories de performance aux tests cognitives pour chaque patient atteint de schizophrénie inclus dans l'étude.....	375
Annexe 12:	Résultats de l'analyse de corrélation entre les scores aux tests neuropsychologiques avec un seuil pathologique et les symptômes négatifs et dépressifs de la schizophrénie.....	376
Annexe 13:	Résumé des résultats obtenus dans l'étude 1	377

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	5
Chapitre 1. Les hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie	6
I. La schizophrénie	7
I.1. Historique du concept de schizophrénie	8
I.2. Symptômes et critères diagnostiques actuels	10
I.2.1. Classification des symptômes schizophréniques	10
I.2.2. Critères diagnostiques selon les systèmes de classification internationaux	11
I.2.3. Approche dimensionnelle des RDoC	13
I.3. Prévalence et incidence	14
I.4. Evolution du trouble	14
I.5. Etiologie du trouble schizophrénique	16
I.5.1. Hypothèse d'origine génétique et/ou environnementale	16
I.5.2. Modèle de Vulnérabilité-Stress	17
I.5.3. Modèle neurodéveloppemental	18
I.5.4. Hypothèse neurochimique	19
II. Les hallucinations auditives verbales	21
II.1. Définition	21
II.2. Phénoménologie des HAV dans la schizophrénie	22
II.3. Evaluations des HAV	24
II.4. Modèles neurocognitifs des HAV	25
II.4.1. Les HAV résultant d'un défaut du self-monitoring	26
II.4.2. Les HAV résultant de l'intrusion de pensées et de souvenirs	28
II.4.3. Les HAV résultant de perturbations des processus bottom-up et top-down	30
III. Neurobiologie des HAV dans la schizophrénie	32
III.1. Imagerie structurelle des HAV	32
III.2. Imagerie fonctionnelle des HAV	36
III.2.1. Le cerveau « en train d'halluciner »	37
III.2.2. Le cerveau prédisposé à halluciner	41
III.3. De la localisation à la connectivité cérébrale	42
III.4. Connectivité structurelle et HAV	44
III.3.1. Le faisceau arqué	46
III.3.2. Le corps calleux	48
III.4. Connectivité fonctionnelle des HAV	50
III.4.1. Lors d'une tâche cognitive	50
III.4.2. A l'état de repos	51
IV. Prise en charge thérapeutique des hallucinations	58
IV.1. Traitements pharmacologiques	58
IV.2. Résistance aux traitements pharmacologiques	61
Synthèse du chapitre 1	64
Chapitre 2. La stimulation magnétique transcrânienne	65
I. Historique de la stimulation magnétique transcrânienne	66
I.1. Des premières stimulations nerveuses... ..	66
I.2. ... A la découverte de l'électromagnétisme	66

I.3. Naissance de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	68
I.4. De la recherche au potentiel thérapeutique de la TMS	69
II. Mécanisme d'action de la TMS	70
II.1. Principe électromagnétique de la TMS	70
II.2. Paramètres techniques	72
II.2.1. Types de bobine.....	72
II.2.2. Types de courant électrique	74
II.2.3. Pattern de stimulation	75
II.2.4. Fréquence et intensité de stimulation	76
II.2.5. Localisation de la cible corticale à stimuler	78
II.2.6. Orientation de la sonde	79
III. Effets neurophysiologiques induits par la rTMS.....	80
III.1. Effets de la stimulation magnétique sur les neurones.....	81
III.2. Effets de la rTMS sur la plasticité cérébrale	83
III.2.1 Effets en temps réel	83
III.2.2 Effets post-stimulation à court terme.....	84
III.2.3 Effets post-stimulation à long terme et effets thérapeutiques	84
IV. Relation entre la rTMS et la connectivité cérébrale	86
IV.1. Impact de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle	86
IV.2. Influence de la connectivité structurelle sur les effets de la rTMS.....	87
V. Modélisation du champ électrique induit par TMS.....	90
Synthèse du chapitre 2	95
Chapitre 3. Stimulation magnétique transcrânienne et hallucinations auditives verbales	96
I. Traitement des HAV par rTMS	97
I.1. Applications cliniques de la rTMS pour le traitement des HAV	97
I.2. Résultats des méta-analyses.....	98
I.3. Traitement des HAV par modulation des altérations de la connectivité fonctionnelle.....	101
II. Variabilité de la réponse à la TMS.....	105
II.1. Sources d'origine méthodologique et technique.....	105
II.2. Sources d'origine individuelle.....	108
II.2.1. Influence de l'âge et du sexe.....	109
II.2.2. Influence de la latéralité manuelle	110
II.2.3. Influence de la pathologie et du symptôme hallucinatoire	111
II.2.4. Influence du traitement médicamenteux	112
II.2.5. Influence génétique.....	112
II.2.6. Influence de la structure et du fonctionnement cérébral.....	113
III. A la recherche de biomarqueurs de la réponse à la rTMS	116
III.1. Pourquoi chercher des biomarqueurs de la réponse à la rTMS ?.....	116
III.2. Des biomarqueurs cérébraux pour prédire la réponse à la rTMS	118
III.2.1. Influence de la structure cérébrale sur la réponse à la rTMS	118
III.2.2. Influence du fonctionnement cérébral sur la réponse à la rTMS.....	119
Synthèse du chapitre 3	121
Objectifs et hypothèses de recherche	122
PARTIE EXPERIMENTALE	125

Chapitre 4. Méthodologie générale	126
I. Design de l'étude.....	127
II. Population.....	128
II.1. Les critères d'inclusion.....	129
II.2. Les critères de non-inclusion.....	129
II.3. Les critères de sortie de l'étude.....	130
II.4. Analyse des données sociodémographiques	131
III. Outils d'évaluation clinique	131
III.1. Echelles d'hétéro-évaluation.....	132
III.1.1. Echelle des hallucinations auditives d'Hoffman (AHRs)	132
III.1.2. Score de modification des hallucinations (HCS).....	132
III.1.3. Echelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)	133
III.1.4. Echelle de cotation des symptômes psychotiques (PSYRATS)	134
III.1.5. Echelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS)	134
III.1.6. Echelle de dépression de Calgary	135
III.2. Analyses des données cliniques	135
IV. Protocole par rTMS.....	136
IV.1. Randomisation des participants et double aveugle.....	136
IV.2. Le traitement par rTMS	137
IV.3. La condition placebo	138
IV.4. Définition de la réponse au traitement par rTMS	139
V. Données d'imagerie cérébrale	139
V.1. Acquisition des données d'imagerie cérébrale	140
V.1.1. Acquisition des images structurales	140
V.1.2. Acquisition des données fonctionnelles au repos	140
V.1.3. Acquisition des données de diffusion.....	141
V.2. Analyses des données d'imagerie cérébrale	141
V.2.1. Régions d'intérêt (ROI)	142
V.2.2. Analyse de connectivité structurelle.....	143
V.2.3. Analyse de connectivité fonctionnelle au repos	144
V.2.4. Mesure et analyse de l'épaisseur corticale et de l'index de gyrification locale	145
V.2.5. Correction pour les comparaisons multiples	146
VI. Outils d'évaluation neuropsychologique	146
VI.1. Tests neuropsychologiques.....	146
VI.1.1. Trail Making Test A et B.....	147
VI.1.2. Test de Stroop.....	147
VI.1.3. Wisconsin Card Sorting Test	148
VI.1.4. California Verbal Learning test	150
VI.2. Analyses des données neuropsychologiques.....	151
VII. Modélisation du champ électrique induit par rTMS	152
VII.1. Création des modèles de tête	152
VII.2. Modélisation du champ électrique induit par rTMS	153
VII.3. Mesures anatomiques	155
VII.4. Analyses des données.....	156
PRESENTATION DES RESULTATS.....	157
Chapitre 5. Etude 1 : Profil des patients atteints de schizophrénie avec des HAV pharmaco-résistantes.....	158

Objectifs.....	158
Résultats.....	158
Discussion de l'étude 1	172
Conclusion	180
Chapitre 6. Etude 2A : L'effet thérapeutique à court terme de la rTMS sur les HAV dans la schizophrénie pourrait être associé à l'intégrité du faisceau arqué gauche	181
Objectifs.....	181
Résultats.....	181
Discussion de l'étude 2A.....	190
Conclusion	194
Chapitre 6. Etude 2B : Traitement des HAV résistantes par rTMS à 1 Hz : effets sur la connectivité fonctionnelle chez des patients Répondeurs au traitement	195
Objectifs.....	195
Résultats.....	195
Discussion de l'étude 2B.....	205
Conclusion	211
Chapitre 7. Etude 3 : Modéliser le champ électrique induit par la TMS peut-il nous aider à prédire la réponse au traitement des HAV dans la schizophrénie ?	212
Objectifs.....	212
Résultats.....	212
Discussion de l'étude 3	221
Conclusion	225
DISCUSSION GENERALE	227
1. Résumé des travaux.....	228
2. Une meilleure compréhension des HAV pour une meilleure thérapie	229
3. Optimiser le traitement par rTMS pour les HAV : entre variabilité interindividuelle et contraintes techniques	235
4. Limites et perspectives	242
CONCLUSION.....	246
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	249
ANNEXES.....	311

INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui touche plus de 23 millions de personnes dans le monde. Elle est l'une des 15 premières causes d'invalidité à travers le monde. Parmi les symptômes observés, les hallucinations et les idées délirantes sont les plus caractéristiques de la pathologie. Les hallucinations peuvent être classées par modalités sensorielles telles que les hallucinations auditives, visuelles ou encore olfactives. Dans la schizophrénie, les hallucinations auditives verbales ou acoustico-verbales (HAV) sont les plus fréquentes et touchent 70% des patients. Ces derniers entendent des voix dont la phénoménologie est complexe.

Les hallucinations ne sont pas l'apanage de la schizophrénie et peuvent s'exprimer dans d'autres types de population. Ainsi, elles peuvent se manifester au moment de l'endormissement (hallucinations hypnagogiques) et du réveil (hallucinations hypnopompiques), et de façon plus générale chez 10 à 20 % de la population saine. Les hallucinations peuvent également être induites suite à une intoxication par des substances psychoactives, suite à des troubles neurologiques tels que la maladie de Parkinson, l'épilepsie ou en comorbidités après un accident vasculaire cérébral. Ce symptôme peut également être retrouvé dans certains troubles psychiatriques comme le trouble bipolaire ou le trouble borderline. Toutefois, les HAV sont investiguées dans la schizophrénie où elles sont majoritairement présentes et constituent un des symptômes caractéristiques de la pathologie. En conséquence, c'est dans le contexte de la schizophrénie que les hallucinations seront abordées dans ce travail de thèse.

Les HAV sont liées à des anomalies cérébrales. Plus précisément, des perturbations de la connectivité structurelle et fonctionnelle entre les réseaux frontaux, temporaux, pariétaux et les structures sous-corticales impliqués dans le langage et l'audition ont été mises en évidence dans la littérature scientifique. Des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) au repos ont montré des anomalies de connectivité fonctionnelle au sein du Réseau par défaut (en anglais *Default Mode Network*, DMN) qui pourraient également être à l'origine de ces hallucinations.

La principale stratégie thérapeutique pour réduire les hallucinations sont les traitements antipsychotiques. Plusieurs antipsychotiques peuvent être prescrits seul ou combinés à d'autres antipsychotiques. Néanmoins, certains patients présentent des intolérances avec la manifestation d'effets secondaires indésirables et/ou ne répondent pas à ce type de thérapie.

Dans ce dernier cas où les HAV persistent malgré le ou les traitements antipsychotiques, nous parlons alors d'HAV résistantes.

Le développement d'alternatives thérapeutiques pour les hallucinations a émergé ces dernières années. Une des pistes envisagées est l'usage de la neurostimulation non-invasive comme la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (en anglais *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, rTMS). Cette technique permet de moduler l'activité cérébrale d'une région corticale et de son réseau associé, et présente un potentiel prometteur dans la modulation des interactions cérébrales fonctionnelles permettant la correction des troubles de la connectivité qui caractérisent la schizophrénie, et plus particulièrement les HAV.

La rTMS est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement des HAV résistantes chez des personnes avec un diagnostic de schizophrénie. Néanmoins, les bénéfices thérapeutiques de cette intervention se sont montrés modérés et variables avec des patients ne présentant pas de réponse clinique. De plus en plus d'études cherchent donc à optimiser l'efficacité thérapeutique de la rTMS, soit en optimisant les paramètres techniques de l'outil soit en identifiant des marqueurs biologiques prédictifs de la réponse thérapeutique à la rTMS.

Des recherches supplémentaires permettant de mieux comprendre l'état des réseaux impliqués dans les HAV et l'impact de la stimulation sur la connectivité cérébrale des patients en lien avec l'amélioration symptomatique sont nécessaires pour faire progresser ce type d'approches thérapeutiques. De plus, la détermination de marqueurs neurobiologiques de la réponse clinique au traitement par rTMS dans le but de prédire la réponse au traitement serait un atout essentiel pour une meilleure prise en charge des patients.

Dans une première partie, nous présenterons les données de la littérature nous ayant permis d'élaborer nos problématiques de recherche. Dans le premier chapitre, nous définirons le concept actuel de schizophrénie et ses spécificités en termes de symptomatologie, de prévalence, d'évolution et d'étiologie du trouble. Nous définirons ensuite les HAV et présenterons leurs caractéristiques phénoménologiques avant d'énoncer les principaux modèles neurocognitifs qui tentent d'expliquer ce phénomène. Nous présenterons également les données issues de travaux en neuroimagerie mettant en relation l'expression de ce symptôme avec des perturbations de la structure et du fonctionnement du cerveau humain. Ce chapitre fera le lien entre les altérations cérébrales locales retrouvées dans certaines études et les perturbations de

la connectivité cérébrale mis en évidence dans des travaux de recherche plus récents. Enfin, nous aborderons la prise en charge thérapeutique des hallucinations. Dans le deuxième chapitre, nous présenterons la technique de stimulation magnétique transcrânienne (TMS), son mécanisme d'action, les effets neurophysiologiques qu'elle induit sur les neurones et sur le cerveau afin d'aborder la relation entre cette technique et la connectivité cérébrale. Dans un troisième chapitre, nous spécifierons comment la TMS est employée pour le traitement des HAV chez des patients atteints de schizophrénie. Nous verrons que cette stratégie thérapeutique est caractérisée par une variabilité de la réponse clinique, laquelle soulève la nécessité d'optimiser ce traitement et de rechercher des marqueurs biologiques de la réponse clinique au traitement par rTMS. Enfin, nous finirons en présentant les objectifs et les hypothèses de notre recherche.

Dans une deuxième partie, nous détaillerons la méthodologie employée pour répondre à ces objectifs et enfin, nous présenterons les résultats obtenus sous forme d'étude. La première étude a permis de déterminer un profil de notre échantillon de patients avec un diagnostic de schizophrénie et des HAV résistantes aux traitements pharmacologiques. La deuxième étude a porté sur le traitement par rTMS proposé aux patients. Dans cette étude, nous avons, d'une part, cherché à identifier des facteurs neurobiologiques associés avec la réponse clinique à la thérapie et d'autre part, étudié l'impact de ce traitement sur le fonctionnement cérébral en lien avec la réduction des HAV dans notre échantillon. Dans une troisième étude, nous avons cherché à expliquer l'amélioration clinique observée dans notre échantillon en fonction de mesures propres à la TMS. Les résultats de chacune de ces études seront présentés et suivis d'une discussion au regard des données issues de la littérature scientifique.

Dans une dernière partie, nous discuterons des différents points que ces travaux ont soulevés. Nous exposerons les limites de notre recherche ainsi que les perspectives qu'elles apportent pour développer des protocoles thérapeutiques de stimulation non invasive personnalisés sur la base des caractéristiques cérébrales propres à chaque individu.

PARTIE
THEORIQUE

CHAPITRE 1

Les hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie

Contenu du chapitre

I. La schizophrénie	7
I.1. Historique du concept de schizophrénie	8
I.2. Symptômes et critères diagnostiques actuels	10
I.2.1. Classification des symptômes schizophréniques	10
I.2.2. Critères diagnostiques selon les systèmes de classification internationaux.....	11
I.2.3. Approche dimensionnelle des RDoC.....	13
I.3. Prévalence et incidence	14
I.4. Evolution du trouble.....	14
I.5. Etiologie du trouble schizophrénique	16
I.5.1. Hypothèse d'origine génétique et/ou environnementale	16
I.5.2. Modèle de Vulnérabilité-Stress	17
I.5.3. Modèle neurodéveloppemental.....	18
I.5.4. Hypothèse neurochimique	19
II. Les hallucinations auditives verbales	21
II.1. Définition	21
II.2. Phénoménologie des HAV dans la schizophrénie	22
II.3. Evaluations des HAV	24
II.4. Modèles neurocognitifs des HAV	25
II.4.1. Les HAV résultant d'un défaut du self-monitoring	26
II.4.2. Les HAV résultant de l'intrusion de pensées et de souvenirs	28
II.4.3. Les HAV résultant de perturbations des processus bottom-up et top-down	30
III. Neurobiologie des HAV dans la schizophrénie	32
III.1. Imagerie structurelle des HAV	32
III.2. Imagerie fonctionnelle des HAV	36
III.2.1. Le cerveau « en train d'halluciner ».....	37
III.2.2. Le cerveau prédisposé à halluciner	41
III.3. De la localisation à la connectivité cérébrale	42
III.4. Connectivité structurelle et HAV	44
III.3.1. Le faisceau arqué	46
III.3.2. Le corps calleux	48
III.4. Connectivité fonctionnelle des HAV	50
III.4.1. Lors d'une tâche cognitive.....	50
III.4.2. A l'état de repos.....	51
IV. Prise en charge thérapeutique des hallucinations	58
IV.1. Traitements pharmacologiques	58

IV.2. Résistance aux traitements pharmacologiques.....61

Synthèse du chapitre 164

I. La schizophrénie

La schizophrénie est une psychose sévère qui se définit par une incapacité à discerner le réel de l’imaginaire, résultant en une perte de contact avec la réalité. Il s’agit d’une pathologie complexe caractérisée par des perturbations profondes de la pensée, de la perception, des émotions, du comportement et du sens de soi (selon l’Organisation Mondiale de la Santé, OMS, 2019). Plus de 23 millions de personnes dans le monde souffrent de schizophrénie, dont environ 600 000 en France. Elle apparaît le plus souvent à la fin de l’adolescence ou au début de l’âge adulte et compte parmi les 15 premières causes d’invalidité dans le monde (Charlson et al., 2018).

La schizophrénie est définie comme un syndrome, c’est-à-dire comme un ensemble de plusieurs symptômes ou signes pathologiques dont le groupement permet d’établir un diagnostic. Cependant, la détermination d’un syndrome schizophrénique chez un individu est difficile à cause de son tableau clinique hétérogène et des variations de son expression phénotypique au cours du temps. A ce jour, aucun test diagnostic ou marqueur biologique permet de confirmer un diagnostic de schizophrénie, lequel se base actuellement sur l’observation et l’interprétation du médecin psychiatre à partir d’un ensemble d’arguments cliniques.

Le concept actuel de la schizophrénie a été considérablement influencé par les descriptions cliniques et scientifiques développées depuis plus de 100 ans. Dans ce chapitre, nous présenterons un bref historique du concept de schizophrénie avant d’en exposer le concept et les critères actuels. Après avoir décrit ce trouble, nous présenterons les principales théories étiologiques qui tentent d’expliquer l’origine de la schizophrénie.

I.1. Historique du concept de schizophrénie

Quelques rares descriptions cliniques de symptômes s'apparentant à ceux de la schizophrénie apparaissent dans des écrits de l'Ere mésopotamienne, de l'Antiquité grecque et de la Rome Antique (Jeste et al., 1985). Toutefois, le concept de schizophrénie n'émergea dans le domaine scientifique qu'à la fin du 19^{ème} siècle, où plusieurs classifications des troubles mentaux ont été proposées afin de mieux les définir et de mieux les diagnostiquer.

En 1893, Emil Kraepelin (psychiatre allemand, 1856-1926) publie la 4^{ème} édition de son *Traité de psychiatrie* dans laquelle il y décrit un trouble psychotique qu'il nomme *dementia praecox* ou démence précoce (Géraud, 2007; Jablensky, 2010; Kraepelin, 1896). Sous ce terme, l'auteur réunit la catatonie (décrite par Kahlbaum en 1863), l'hébéphrénie (décrite par Hecker en 1871) et la paranoïa, précédemment considérées comme des troubles psychotiques distincts. Kraepelin décrit la démence précoce comme une caractéristique du jeune adulte impliquant un processus de dégénérescence psychique, marqué par une perte des capacités de raisonnement, un amoindrissement émotionnel, et accompagné d'idées délirantes et d'hallucinations (Lavretsky, 2008). De ses observations cliniques, il conclut que ce trouble présente une détérioration mentale inévitable qui ne peut être soignée. Dans la huitième et dernière édition de sa nosographie (1909-1915), Kraepelin identifie jusqu'à neuf formes différentes de démence précoce (Lavretsky, 2008) révélant toute la difficulté d'appréhension de ce trouble.

Contrairement à Kraepelin, Eugen Bleuler (psychiatre suisse, 1857-1939) constate que certains patients présentent un bon pronostic, ne montrent pas de dégénérescence psychique et déclarent le trouble à un âge plus tardif (Paolo Fusar-Poli & Politi, 2008). En désaccord avec la vision de Kraepelin, Bleuler renomme donc la démence précoce en « schizophrénie » lors d'une conférence à Berlin en avril 1908 (Crocq, 2012). Issu du grec *schizen* (fendre) et *phren* (âme, esprit), ce néologisme reflète la rupture ou la dissociation du fonctionnement psychique qui, selon Bleuler, serait un critère fondamental de la schizophrénie. A partir de ses constations, Bleuler va également concevoir la schizophrénie comme un groupe de plusieurs maladies et parlera de « schizophrénies » au pluriel.

Dans sa description clinique, l'auteur distingue deux catégories de symptômes : les symptômes fondamentaux et les symptômes accessoires (Bleuler, 1911, 1924). Les symptômes fondamentaux sont caractéristiques de la pathologie et sont donc présents dans tous les cas de

schizophrénie. Ils comprennent les « quatre A » : la perte d'associations (discours désorganisé ou trouble de la pensée formelle), la perturbation de l'affectivité (diminution de la réponse émotionnelle aux stimuli), l'ambivalence (coexistence de deux pensées ou émotions opposées, en même temps) et l'autisme (perte de contact avec la réalité, retrait social). En revanche, les symptômes accessoires peuvent ne pas être présents, ou apparaître et disparaître au cours de l'évolution du trouble et ne sont donc pas nécessaire au diagnostic. Ils correspondent, entre autres, aux hallucinations et aux idées délirantes. Bien qu'ayant des visions divergentes concernant la symptomatologie et l'évolution de la schizophrénie, Bleuler et Kraepelin s'accordaient à penser qu'un dysfonctionnement cérébral pouvait être à l'origine de ce trouble.

En 1950, Kurt Schneider (psychiatre allemand, 1887-1967) propose une nouvelle classification des maladies mentales et y distingue les symptômes schizophréniques dit de premier rang, d'une part, et de second rang, d'autre part (Schneider, 1959).

Les symptômes de premier rang sont les symptômes pathognomoniques. La présence d'un de ces symptômes permet d'établir un diagnostic de schizophrénie - s'ils ne sont pas expliqués par des troubles somatiques. Ces symptômes sont les hallucinations auditives (sous forme de dialogue et de commentaire uniquement), le retrait, l'insertion ou la diffusion de pensées, les expériences de passivité (i.e., la croyance que les pensées et actions sont initiées par une cause externe) ou les perceptions délirantes. Les symptômes de second rang correspondent aux autres types d'hallucinations, aux intuitions délirantes, à une humeur dépressive ou euphorique, à la perplexité et à un appauvrissement émotionnel. Ils peuvent être observés chez le patient mais ne sont pas nécessaires au diagnostic.

Contrairement à la description de Bleuler, les hallucinations constituent un symptôme clé de la pathologie schizophrénique. Par ailleurs, la description de Schneider a fortement influencé les critères diagnostiques de la schizophrénie énoncés dans la Classification Internationale des Maladies actuelle (CIM 10^{ème} version) et dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM]*). Par exemple, dans le DSM-IV, la présence d'un seul symptôme de premier ordre de Schneider suffisait pour poser le diagnostic de schizophrénie.

Plus tard, John S. Strauss proposera de distinguer les symptômes schizophréniques en symptômes positifs et symptômes négatifs (Strauss et al., 1974). En se basant sur la théorie du neurologue Hughlings Jackson (1887), il décrit les symptômes positifs comme des manifestations qui s'ajoutent à l'expérience de la réalité et aux comportements habituels. Ils

comprennent les hallucinations, le plus souvent auditives, les idées délirantes élaborées autour de différents thèmes (persécution, mégalomanie, etc.), les troubles du cours de la pensée (discours illogique et inadapté à la situation) et les troubles du langage (altération sémantique avec néologisme). A contrario, les symptômes négatifs renvoient plutôt à une diminution voire à une perte des fonctions normales telle qu'une restriction des expressions et reconnaissances émotionnelles (émoussement affectif), une diminution de la fluence, une diminution de la productivité de la pensée et du discours ainsi qu'un repli social. Cette distinction entre symptômes positifs et négatifs fut reprise par Tim Crow (Crow, 1980) et Nancy C. Andreasen (Andreasen & Olsen, 1982) et existe toujours dans la littérature scientifique actuelle.

I.2. Symptômes et critères diagnostiques actuels

I.2.1. Classification des symptômes schizophréniques

Comme nous venons de le préciser à la section précédente, les principaux symptômes du trouble schizophrénique se répartissent selon deux dimensions : les symptômes positifs et les symptômes négatifs (Andreasen & Olsen, 1982; Crow, 1980).

Les symptômes positifs reflètent à la fois la distorsion de la réalité et la désorganisation de la pensée chez l'individu comme les hallucinations, les idées délirantes, des troubles de la pensée (incohérence du discours, illogisme, néologisme) et un comportement désorganisé (gestes impulsifs, répétés, rires ou sourires inappropriés, rester immobile pendant plusieurs heures).

Les symptômes négatifs renvoient, quant à eux, à une perte ou à une diminution des fonctions mentales tels que l'alogie (pauvreté de la parole), l'émoussement des affects, l'anhédonie (incapacité à éprouver du plaisir), un désintérêt pour les interactions sociales et l'avolition ou l'aboulie (perte de motivation).

En parallèle de ces symptômes, des troubles de l'humeur (anxiété et dépression) et des troubles cognitifs peuvent être présents au cours de la pathologie et sont principalement des déficits d'attention, de mémoire verbale, de mémoire sémantique, des fonctions exécutives et de cognition sociale (Bora et al., 2009; Fioravanti et al., 2012; Szöke et al., 2008).

Un même patient peut expérimenter des symptômes positifs et/ou négatifs, associés ou non à des troubles affectifs et/ou cognitifs. L'ensemble de ces perturbations constitue une source majeure de handicap pour la communication et les interactions sociales dans la vie quotidienne du patient, le faisant évoluer le plus souvent vers une atteinte fonctionnelle sur le plan social et professionnel.

Pour établir un diagnostic de schizophrénie, un certain nombre de critères sont recueillis. Ces derniers sont définis par des systèmes de classification internationaux des troubles mentaux.

1.2.2. Critères diagnostiques selon les systèmes de classification internationaux

Actuellement, la schizophrénie est définie selon les critères diagnostiques proposés par deux systèmes de classification des pathologies en psychiatrie : le DSM (American Psychiatric Association, 2013) et la CIM (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [IDC]*) (World Health Organization, 2004).

Le DSM est développé par l'Association Psychiatrique Américaine (APA) dont la cinquième édition est parue en 2013 (en 2015 pour la version française). La CIM est élaborée sous l'égide de l'OMS dont la 10^{ème} édition a été initialement publiée en 1994 puis a connu de nombreuses mises à jour dont la dernière date de 2016. L'OMS a publié la 11^{ème} version de la CIM en 2019 mais celle-ci n'entrera en vigueur qu'en 2022. De ce fait, nous présenterons ici la 10^{ème} version de la CIM, actuellement employée. Ces deux systèmes de classification sont élaborés par des consensus d'experts dans le domaine. Ils proposent une définition de la schizophrénie imprégnée des visions de Kraepelin, de Bleuler et de Schneider.

Les critères diagnostiques pour poser un diagnostic de schizophrénie selon le DSM-5 et la CIM-10 sont présents dans le **tableau 1**. D'après le DSM-5 (majoritairement utilisé dans la littérature internationale), un diagnostic de schizophrénie peut être posé si au moins deux des cinq symptômes du critère A sont présents pendant un mois (ou moins en cas de traitement efficace) (critère C). Parmi ces symptômes, des idées délirantes, des hallucinations et/ou un discours désorganisé doivent être présents. Ces symptômes s'accompagnent de perturbations fonctionnelles de la vie quotidienne (travail, relations interpersonnelles, hygiène) (critère B). Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotique doivent être exclus (critère D). Le trouble ne peut être dû à une atteinte somatique ou à la consommation de psychotropes (critère E).

Tableau 1. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 et la CIM-10.

DSM-5	CIM-10
<p>Critère A : Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes 1, 2 ou 3 doit être présent :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Idées délirantes 2. Hallucinations 3. Discours désorganisé (e.g., incohérence ou déraillements fréquents) 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique 5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle) 	<p>Soit au moins un des symptômes énumérés aux points 1 à 4, soit au moins deux des symptômes mentionnés aux points 5 à 8, devraient être présents pendant la majeure partie du temps d'un épisode psychotique pendant une période d'un mois ou plus.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Écho de la pensée, insertion ou vol de la pensée et la diffusion de la pensée 2. Perception délirante, idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, clairement liés à des mouvements du corps ou des membres ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques 3. Voix hallucinatoires qui commentent le comportement du patient ou discutent entre elles, ou d'autres types de voix hallucinatoires provenant d'une partie du corps 4. Délires persistants d'autres types qui sont culturellement inappropriés et totalement impossibles, tels que l'identité religieuse ou politique, ou des pouvoirs et capacités surhumains (e.g., être capable de contrôler le temps, ou être en communication avec des étrangers d'un autre monde) 5. Hallucinations persistantes, quelle qu'en soit la modalité, lorsqu'elles s'accompagnent d'illusions passagères ou à moitié formées sans contenu affectif clair, ou d'idées surévaluées persistantes, ou lorsqu'elles surviennent chaque jour pendant des semaines ou des mois 6. Ruptures ou interpolations dans le cours de la pensée, entraînant des incohérences ou un discours non pertinent, ou des néologismes 7. Comportement catatonique, comme l'excitation, la posture ou la souplesse cireuse, le négativisme, le mutisme et la stupeur 8. Symptômes « négatifs » tels que l'apathie marquée, le manque d'élocution et l'émoussement ou l'incongruité des réactions émotionnelles, qui entraînent généralement un retrait social et une baisse de la performance sociale (ces symptômes ne sont pas dus à la dépression ou à la médication neuroleptique)
<p>Critère B : Atteinte du niveau de fonctionnement (travail, relations interpersonnelles ou hygiène)</p>	<p><i>[Atteinte fonctionnelle non nécessaire]</i></p>
<p>Critère C : Signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois, au cours de laquelle les symptômes précédents sont présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace)</p>	<p>Maintien de la phase symptomatologique pendant au moins un mois</p>
<p>Critère D : Exclusion du trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou d'un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques</p>	<p>Exclusion si présence de symptômes dépressifs ou maniaques importants, à moins que les symptômes schizophréniques précèdent le trouble affectif</p>
<p>Critère E : Exclusion d'effets dus à une substance (drogue, médicament) ou à autre pathologie médicale</p>	<p>Exclusion d'effets dus à une substance (drogue, médicament) ou à autre pathologie médicale</p>
<p>Critère F : Si antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, devront être présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace)</p>	

Bien qu'élaborés conjointement afin de proposer des équivalences, ces deux systèmes affichent quelques différences dont les plus importantes sont le type de symptômes et la durée de la phase symptomatique (un mois pour la CIM-10 et six mois pour le DSM-5) permettant d'établir le diagnostic.

Par ailleurs, alors que la CIM-10 continue de distinguer différents sous-types du trouble schizophrénique (paranoïde, hébéphrénique, catatonique, indifférenciée, résiduelle, simple), ceux-ci sont abandonnés dans la cinquième édition du DSM, en raison de leur manque de stabilité et de fiabilité.

La schizophrénie est un syndrome complexe caractérisé par la présence de symptômes cliniques hétérogènes dont aucun à lui-seul ne permet l'établissement du diagnostic. En outre, il est possible que deux patients ayant un diagnostic de schizophrénie n'aient aucun symptôme en commun au vu des critères diagnostiques énoncés.

1.2.3. Approche dimensionnelle des RDoC

Le projet des Research Domain Criteria (RDoC) développé par le National Institute of Mental Health (NIMH) aux États-Unis propose une nouvelle approche dimensionnelle du fonctionnement humain pour étudier les troubles mentaux (Insel et al., 2010). Cette approche permet d'étudier une dimension spécifique sous la forme d'un continuum allant du fonctionnement normal au pathologique.

Dans le contexte de la schizophrénie, cette approche permet de se focaliser sur un symptôme spécifique, tel que les hallucinations, et de l'étudier en utilisant différentes méthodes appelées « unités d'analyses ». Ces unités incluent les aspects génétiques, moléculaires, cellulaires, physiologiques, comportementaux et les instruments de mesures cliniques (échelles et questionnaires). Le phénomène hallucinatoire peut alors être appréhendé de manière transdisciplinaire et translationnelle.

Des travaux ont étudié les HAV dans le cadre des RDoC en explorant le mécanisme d'agentivité dans des conditions physiologiques normales chez le sujet sain et en condition pathologique chez des patients avec des HAV (Ford et al., 2014). Ces travaux seront détaillés dans la partie II.3.1. portant sur les modèles neurocognitifs.

Le développement des RDoC pourrait changer la conception actuelle de la schizophrénie et de sa symptomatologie. Elle pourrait nous aider à mieux comprendre l'étiologie et l'hétérogénéité clinique de la schizophrénie, et plus particulièrement des hallucinations.

I.3. Prévalence et incidence

La prévalence d'un trouble correspond au nombre de personnes atteintes de ce trouble à un moment donné, sans distinction entre les nouveaux cas et les anciens cas. On parle de prévalence sur la vie entière lorsque l'on estime la proportion de personnes qui seront atteintes par ce trouble au cours de leur vie.

Pour la schizophrénie, la prévalence sur la vie entière varie entre 0,30 et 0,75% de la population mondiale (American Psychiatric Association, 2013; McGrath et al., 2008; Moreno-Küstner et al., 2018; Saha et al., 2005). Elle toucherait ainsi plus de 23 millions de personnes dans le monde dont environ 600 000 en France (INSERM; Organisation Mondiale de la Santé). La prévalence du trouble est la même entre les hommes et les femmes (McGrath et al., 2008; Saha et al., 2005). Mais paradoxalement, le risque de développer une schizophrénie chez les hommes serait 1,4 fois plus important que chez les femmes (Aleman, Kahn, et al., 2003; McGrath et al., 2008). Par ailleurs, les femmes seraient diagnostiquées plus tardivement que les hommes (American Psychiatric Association, 2013).

L'incidence (i.e., le nombre de nouveaux cas par an) du trouble schizophrénique est estimée à environ 1,5 pour 10 000 personnes (McGrath et al., 2008).

Il a également été rapporté que le nombre de cas de schizophrénie serait plus important dans les populations migrantes et dans les pays développés (McGrath et al., 2008; Saha et al., 2005).

I.4. Evolution du trouble

Le développement, la clinique et l'évolution de la schizophrénie varie en fonction des individus avec un pronostic très hétérogène. Les symptômes peuvent émerger brutalement (en quelques jours ou semaines) mais dans la majorité des cas, ils apparaissent lentement et progressivement (sur plusieurs mois). Le trouble schizophrénique se déclare le plus souvent à

l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Le pic d'âge de l'apparition du trouble varie selon le sexe. Les hommes déclarent le trouble en moyenne cinq ans plus tôt (vers 20-25 ans) que les femmes (vers 25-30 ans) (American Psychiatric Association, 2013). La manifestation de la pathologie dans l'enfance reste rare (Maijer et al., 2019).

Ce trouble peut être continu ou évoluer par épisodes (i.e., des phases aiguës où les symptômes spécifiques de la pathologie sont présents). Les patients peuvent vivre un ou plusieurs épisodes au cours de leur vie. Suite à ces phases aiguës, les patients peuvent présenter une rémission partielle (i.e., diminution des symptômes) ou complète (i.e., disparition des symptômes). L'apparition de ces épisodes psychotiques diminuerait avec l'âge, probablement en lien avec la diminution de l'activité dopaminergique au cours de la vie (Karrer et al., 2017), laquelle est fortement associée à ces symptômes. Les symptômes négatifs et les troubles cognitifs dans la schizophrénie sont plus persistants au cours de la pathologie, et ce malgré la rémission des symptômes positifs.

Bien qu'il n'y ait pas de différence de la prévalence entre les sexes, les hommes seraient touchés par des formes plus sévères et auraient plus de symptômes négatifs que les femmes. En particulier, les hommes souffriraient davantage de retrait social et d'émoussement des affects (R. Li et al., 2016). En revanche, les femmes présenteraient plus de symptômes dépressifs et de symptômes positifs, notamment des hallucinations et des idées délirantes (R. Li et al., 2016).

Par ailleurs, les patients atteints de schizophrénie ont un risque de mortalité deux à trois fois plus important que la population générale. Le suicide est le risque de mortalité le plus élevé dans la schizophrénie avec près de 5 % des patients qui se suicident (Palmer et al., 2005). Environ 20% des patients tentent de se suicider et un plus grand nombre encore ont des pensées suicidaires (American Psychiatric Association, 2013).

Le risque de mortalité est aussi associé à diverses autres pathologies médicales plus fréquentes chez les personnes souffrant de schizophrénie (gain de poids, diabète, syndrome métabolique, maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, digestives ou infectieuses) (Saha et al., 2007), dû à un manque d'exercice physique, une mauvaise hygiène alimentaire, l'abus de substance et la polypharmacie (Auquier et al., 2006, 2007).

I.5. Etiologie du trouble schizophrénique

Les causes précises de la schizophrénie ne sont pas complètement élucidées. De nombreux travaux de recherche ont tenté de déterminer les causes potentielles de ce trouble formulant ainsi plusieurs hypothèses d'origine génétique, neurodéveloppementale ou neurophysiologique. L'hypothèse la plus influente dans la littérature suggère que la schizophrénie serait la conséquence d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

I.5.1. Hypothèse d'origine génétique et/ou environnementale

Des études épidémiologiques de jumeaux, de famille et d'adoption ont mis en évidence le caractère héréditaire de la schizophrénie (Gottesman et al., 1987; Sullivan et al., 2003). Il a aussi été montré que le risque de développer ce trouble augmente avec le degré de filiation entre les individus. Ainsi, un parent au 1^{er} degré (parent ou enfant) d'une personne atteinte de schizophrénie a 10 à 15 fois plus de risque de développer le trouble qu'un parent à un degré de filiation plus lointain (e.g., grands-parents et cousins). Ce risque augmente à 50-70% pour un jumeau monozygote partageant le même patrimoine génétique que son jumeau malade (Cardno & Gottesman, 2000; Tandon et al., 2008).

Le caractère héréditaire de cette pathologie implique donc une contribution d'origine génétique, laquelle peut se transmettre à la descendance. De nombreux gènes ont été associés avec le risque de développer la schizophrénie (Ripke et al., 2014). Ces gènes sont impliqués dans divers processus biologiques, comme le développement neuronal (la neureguline 1, NRG1 ; la dysbindine, DTNBP1 ; le gène « *Disrupted in schizophrenia 1* », DISC1), le système de neurotransmission dopaminergique (gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques DRD1-4, la catéchol-O-méthyltransférase, COMT) et glutamatergique (la DTNBP1, le gène codant pour le récepteur métabotrope du glutamate, GRM3) ou encore la réponse auto-immune (gènes de la région du complexe majeur d'histocompatibilité) (Craddock et al., 2005; Ross et al., 2006; Stefansson et al., 2009; Tandon et al., 2008).

Des délétions sur certaines régions chromosomiques telles que 8p21-22 et 22q11-12 (Badner & Gershon, 2002; Lewis et al., 2003) et des mutations génétiques *de novo*, apparaissant chez un individu sans qu'aucun des parents ne la possède dans son génome (Rees et al., 2011),

ont également été associées avec le risque de développer la schizophrénie. Toutefois, aucun gène ne semble à lui seul nécessaire ou suffisant au développement de la pathologie.

A partir de ces études épidémiologiques, la contribution génétique dans la prédisposition à la schizophrénie est estimée à environ 80% (Gottesman et al., 1987; Sullivan et al., 2003) indiquant que d'autres facteurs non-génétiques interviendraient dans l'étiologie de la schizophrénie. Ces facteurs seraient d'ordre environnemental et généralement associés à des périodes précoces du développement de l'individu (prénatales, périnatales ou dans l'enfance). Ainsi, le risque de schizophrénie a été relié à des infections prénatales (Brown et al., 2001; Mednick, 1988; Murray et al., 1992), des complications obstétriques (hypoxie, prématuré ; (Cannon, 1997, 1998; Cannon et al., 2000)), une naissance en saison hivernale (Davies et al., 2003), des traumatismes dans l'enfance (Bentall et al., 2012), la vie en milieu urbain (Pedersen & Mortensen, 2001; Van Os et al., 2010) ou encore la consommation du cannabis (Henquet et al., 2005).

Ces découvertes ont offert la possibilité de proposer des modèles théoriques afin d'expliquer comment des atteintes génétiques ^{et/ou} neurodéveloppementales pouvaient aboutir à l'émergence des symptômes caractéristiques du trouble schizophrénique. Dans la suite de la section, nous présenterons brièvement les principaux modèles retrouvés dans la littérature.

1.5.2. Modèle de Vulnérabilité-Stress

Le modèle de diathèse-stress (ou vulnérabilité-stress), initialement proposé par Zubin et Spring (1977), postule que la schizophrénie serait la conséquence de l'interaction de facteurs de stress et une vulnérabilité permanente chez l'individu (Zubin & Spring, 1977). Autrement dit, chaque personne serait dotée d'une vulnérabilité au stress, innée ou acquise, plus ou moins marquée, qui sous l'influence de facteurs de stress pourrait s'exprimer par l'émergence de symptômes psychotiques.

Ce modèle a par la suite été enrichi avec le rôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) impliqué dans la réponse au stress (Walker & Diforio, 1997). L'HHS relie le système nerveux central (hypothalamus et hypophyse) au système endocrinien (glandes surrénales).

L'activation de cet axe en réponse à une exposition au stress induirait une libération de glucocorticoïdes, comme le cortisol, dont la sécrétion augmenterait la synthèse de dopamine et la sensibilité de ses récepteurs, à l'origine des symptômes psychotiques, et entraînerait des effets délétères au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe, riches en récepteurs glucocorticoïdes, responsable des déficits cognitifs du trouble. Enfin, un dysfonctionnement de cet axe perturberait la neurotransmission glutamatergique, favorisant l'apparition des symptômes négatifs et des déficits cognitifs.

Plus récemment, le rôle du système immunitaire dans l'étiopathologie de la schizophrénie est venu compléter cette hypothèse de diathèse-stress (Howes & McCutcheon, 2017; Pruessner, Cullen, Aas, & Walker, 2017). Dans le système nerveux central, la microglie joue un rôle de défense immunitaire. Lorsqu'elles sont activées, les cellules microgliales peuvent sécréter diverses cytokines et protéines déclenchant ou non des processus de l'inflammation.

L'activation de la microglie par les glucocorticoïdes suite à des facteurs de stress précoces favoriserait une surexpression de cytokines pro-inflammatoires entraînant une perte excessive des connexions synaptiques (Rao et al., 2012). Cette perte dans des régions sensibles au stress comme le cortex préfrontal ou l'hippocampe expliquerait la présence d'anomalies cérébrales dans ces régions, les symptômes négatifs et dépressifs ainsi que les déficits cognitifs observés dans la schizophrénie. Les anomalies générées au sein du cortex préfrontal aboutiraient à une désinhibition des neurones dopaminergiques sous-corticaux, laquelle expliquerait les symptômes positifs de la schizophrénie (O. D. Howes & McCutcheon, 2017; Javitt et al., 2005).

1.5.3. Modèle neurodéveloppemental

Une hypothèse alternative au modèle précédent est le modèle neurodéveloppemental qui suggère que le trouble schizophrénique résulterait plutôt d'un développement cérébral anormal précoce (Pino et al., 2014; Rapoport et al., 2012; Weinberger, 1987). Ainsi, des altérations cérébrales des processus neurodéveloppementaux, résultant de facteurs génétiques et/ou environnementaux lors de la période pré ou périnatale (Fatemi & Folsom, 2009; Rapoport et al., 2012), conduiraient à des anomalies des circuits neuronaux (élagage excessif des synapses et des épines dendritiques) lors de la maturation cérébrale à l'adolescence. A leur tour, ces anomalies entraîneraient des perturbations cérébrales structurelles et fonctionnelles à l'origine des symptômes schizophréniques. Un élagage excessif des fibres axonales à l'adolescence a

aussi été mis en avant par les travaux d'Hoffman et al. (Hoffman & Dobscha, 1989; Hoffman & McGlashan, 1997).

A l'adolescence, un processus d'élagage des synapses a lieu dans des régions corticales, et en particulier le cortex préfrontal (Petanjek et al., 2011). Dans la schizophrénie, cet élagage excessif aboutirait à un déficit de l'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal, alors incapable d'inhiber l'activité dopaminergique au sein des régions sous-corticales. L'hyperactivité du système dopaminergique résulterait en l'émergence des symptômes psychotiques.

1.5.4. Hypothèse neurochimique

L'origine des symptômes schizophréniques a aussi été associée à des dysfonctionnements au sein de certaines voies de neurotransmission, notamment celles de la dopamine et du glutamate. Cette hypothèse neurochimique très influente depuis plusieurs décennies semble néanmoins réexaminée au vu des nouvelles découvertes (Howes & Kapur, 2009).

Initialement, l'hypothèse dopaminergique postulait que les symptômes résultaient d'une transmission dopaminergique hyperactive. Cette hypothèse reposait sur le fait que des psychotropes modulant l'activité dopaminergique influençaient l'apparition (Carlsson & Lindqvist, 1963) ou la réduction (Carlsson et al., 1957) de symptômes psychotiques. Par la suite, l'hypothèse a été revisitée et postule désormais qu'une hyperdopaminergie striatale serait secondaire à une hypodopaminergie au sein du cortex préfrontal (Davis et al., 1991). Les symptômes positifs résulteraient de l'augmentation de la libération sous-corticale de la dopamine tandis que les symptômes négatifs et les déficits cognitifs seraient causés par la diminution du niveau dopaminergique dans le cortex préfrontal.

Plus récemment, une nouvelle version de cette hypothèse a suggéré que la dérégulation du système dopaminergique dans la schizophrénie ne serait pas la cause primaire de la schizophrénie mais résulterait plutôt de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux (Howes & Kapur, 2009). Autrement dit, l'hyperdopaminergie serait induite par des facteurs génétiques ^{et/ou} environnementaux. Ces auteurs postulent aussi que l'augmentation de la dopamine perturberait la saillance lors de l'évaluation de stimuli conduisant à l'émergence de la psychose. La saillance d'un stimulus est sa capacité à retenir

l'attention par rapport aux autres stimuli présents dans l'environnement. Ainsi, les patients atteints de schizophrénie, et présentant une hyperdopaminergie lors des phases psychotiques, auraient une saillance aberrante et attribueraient donc une signification plus importante à certains stimuli internes ou externes anodins. Les symptômes psychotiques, en particulier les délires et les hallucinations, apparaîtraient alors comme l'explication individuelle de ces expériences issues d'une saillance aberrante (Kapur, 2003).

En plus de la dopamine, la neurotransmission glutamatergique jouerait un rôle important. Il a été suggéré qu'une hypofonctionnalité des récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) sur les interneurons inhibiteurs GABAergiques entraînerait une levée de l'inhibition sur les neurones glutamatergiques dans le cortex frontal. Ceci résulterait en une augmentation de la libération de glutamate et, par conséquent, une suractivation des neurones dopaminergiques, lesquels à leur tour libéreraient davantage de dopamine au niveau du système mésolimbique (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

Les scientifiques s'accordent à dire que l'étiologie de la schizophrénie serait donc multifactorielle, résultant d'une combinaison entre des facteurs génétiques et environnementaux. L'interaction de ces facteurs conduirait à des perturbations des processus neurodéveloppementaux aboutissant à des anomalies de connexion entre régions cérébrales, à la fois structurelles et fonctionnelles, lors de la maturation du cerveau à l'adolescence. Ces altérations de la connectivité cérébrale conduiraient à l'apparition des symptômes de la schizophrénie.



En résumé, la schizophrénie est un trouble psychotique très complexe caractérisé par une hétérogénéité symptomatologique dont les causes multifactorielles restent encore à éclaircir. Des recherches en épidémiologie ont fourni une meilleure compréhension de ce trouble affectant près de 0,75 % de la population dans le monde. La schizophrénie est caractérisée par des symptômes positifs (délire, hallucinations) et négatifs (alogie, émoussement émotionnel, anhédonie, aboulie). Ces symptômes seraient sous-tendus par des causes génétiques ^{et/ou} neurodéveloppementales et des anomalies physiologiques différentes, suggérant que des stratégies thérapeutiques différentes devraient être appliquées.

Parmi les symptômes schizophréniques, les HAV sont les plus caractéristiques et invalidantes du trouble. Ce travail de thèse se focalise sur les HAV dans la schizophrénie. Dans la section suivante, nous décrirons ce symptôme et nous présenterons les modèles neurocognitifs expliquant l'apparition des HAV chez les patients atteints de schizophrénie.



II. Les hallucinations auditives verbales

II.1. Définition

Le terme « hallucination » a été introduit dans le vocabulaire français en 1838 par Jean-Étienne Dominique Esquirol (psychiatre français, 1772-1840). Ce dernier définit une hallucination comme une « *conviction intime d'une sensation actuellement perçue, alors que nul objet extérieur propre à exciter cette sensation n'est à portée de ses sens* » (Esquirol, 1838).

Plus tard, Henri Ey (neurologue et psychiatre français, 1900-1977) définira une hallucination comme une « *perception sans objet à percevoir* » (Ey, 1973). En d'autres termes, une hallucination est une perception en absence de stimulus externe détectable et dont le sujet est convaincu de sa réalité.

La définition des hallucinations proposée par le DSM-5 est relativement similaire à celle d'Esquirol : "*Les hallucinations sont des expériences de perception qui se produisent sans stimulus externe. Elles sont vives et claires, avec toute la force et l'impact des perceptions normales, et elles ne sont pas sous le contrôle de la volonté.* " (American Psychiatric Association, 2013).

Une définition des hallucinations a été proposée par David (David, 2004) apportant des modifications plus précises par comparaison avec les définitions précédentes (Esquirol, 1838; Ey, 1973; Slade & Bentall, 1988). David discute la notion d'absence de stimuli externes, laquelle pourrait être interprétée comme l'absence complète de bruit. Or, les HAV peuvent survenir lorsque le patient regarde la télévision ou est impliqué dans une conversation avec une autre personne. Il aborde également la notion de la réalité perçue des hallucinations et de

l'impression de contrôle sur ses propres voix (David, 2004). David propose donc la définition suivante pour les hallucinations : « *Une expérience sensorielle qui se produit en l'absence de stimulation externe correspondante de l'organe sensoriel concerné, ayant un sens de la réalité suffisant pour ressembler à une perception véridique, sur laquelle le sujet ne sent pas qu'il a un contrôle direct et volontaire, et qui se produit à l'état éveillé.* »

Les hallucinations peuvent s'exprimer dans une ou plusieurs modalités sensorielles (l'ouïe, la vue, l'odorat, le toucher, le goût). Elles peuvent également être cénesthésiques et concernant alors la sensibilité interne du corps. Dans la schizophrénie, les hallucinations les plus fréquentes se manifestent dans la modalité auditive. Il peut s'agir uniquement de sons comme un bourdonnement, une sonnerie, de la musique ou des bruits d'animaux mais dans la grande majorité des cas, ce sont des HAV, c'est-à-dire des perceptions langagières en l'absence de stimuli externes appropriés.

Les HAV peuvent s'observer dans différentes populations. Elles se manifestent chez 15 % de la population saine (e.g., après une privation de sommeil, lors d'un stress, au réveil ou à l'endormissement), dans des troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson (10 à 20 % des cas), la maladie d'Alzheimer (1 à 29 %) (Laroi et al., 2012) ou suite à un accident vasculaire cérébral (1 %) (Angelelli et al., 2004). Les HAV sont observées dans une plus grande proportion chez des personnes souffrant d'un trouble psychiatrique, comme le trouble bipolaire (15 à 57 %) (Laroi et al., 2012; Upthegrove et al., 2015) ou le trouble de la personnalité état-limite ou borderline (43 %) (Kingdon et al., 2010; Laroi et al., 2012).

Mais, les HAV représentent surtout un des symptômes les plus caractéristiques de la schizophrénie avec plus de 60 à 80 % des patients qui en font l'expérience (Andreasen & Flaum, 1991; Lim et al., 2016; Waters et al., 2014). Elles sont complexes et peuvent être vécues différemment par les patients.

II.2. Phénoménologie des HAV dans la schizophrénie

Plusieurs dimensions phénoménologiques permettent de caractériser les HAV telles que leur complexité linguistique, leur contenu, leur fréquence et leur durée. Dans la schizophrénie, ces caractéristiques peuvent varier d'un individu à l'autre (Stephane et al., 2003).

Les HAV se manifestent sous forme de mots, de phrases ou de conversations. Leur contenu peut être répétitif dans le cas de mots et de thèmes répétés ou au contraire systématisé avec un contenu riche et varié. Le contenu des HAV a le plus souvent une connotation négative. Il peut ainsi s'agir d'ordres, de critiques, d'insultes ou encore de propos menaçants envers le patient lui-même et/ou envers autrui (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996), pouvant conduire au suicide (Franck & Thibaut, 2003; Palmer et al., 2005). Moins souvent, les HAV peuvent aussi être perçues comme des voix positives et agréables.

Les voix peuvent s'adresser directement au patient (e.g., "Reste assis", "Ne t'endors pas", "Tu es stupide") ou bien parler entre elles et éventuellement faire des commentaires à la troisième personne sur les pensées et actions de l'individu (e.g., "Il est assis dans le fauteuil", "Elle n'arrivera jamais à rien dans la vie", "Tout est de sa faute").

Les patients peuvent entendre une ou plusieurs voix (en moyenne trois ou quatre), masculines ou féminines (le plus souvent masculines) et familières ou non (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996). Nayani et David rapportent que, dans la plupart des cas, les patients identifient leurs voix comme étant celle de Dieu, du diable ou d'un proche (Nayani & David, 1996).

Majoritairement, les patients rapportent entendre ces voix à un niveau sonore égal à une conversation normale (Junginger & Frame, 1985; McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996) mais cela peut varier allant de murmures à une voix forte ou des cris (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014). De plus, certains patients perçoivent les HAV comme étant très réelles, similaires à une parole externe. Pour d'autres, elles seront plus imaginaires voire indiscernables des pensées propres de l'individu. La majorité des patients seraient toutefois capables de différencier leurs HAV de leurs propres pensées (Hoffman, Varanko, Gilmore, & Mishara, 2008).

Les HAV peuvent également se différencier en fonction de l'attribution de la source des voix par le patient comme provenant de soi (e.g., « J'entends ma propre voix ») ou provenant d'une source extérieure (e.g., « J'entends quelqu'un d'autre me parler »).

Elles peuvent aussi être localisées dans l'espace, soit à l'intérieur du sujet, le plus souvent dans la tête, soit à l'extérieur du corps.

La fréquence et la durée des HAV varient d'un patient à l'autre. Elles peuvent être continues et dans ce cas le patient entend presque constamment ces voix. Elles peuvent aussi

être discontinues et durer de quelques minutes à quelques heures (Nayani & David, 1996). Leur fréquence et leur durée ont un retentissement clinique et fonctionnel majeur chez le patient.

Enfin, les hallucinations sont une source d'anxiété, de pénibilité et de souffrance pour les patients. Certains adoptent des stratégies pour réduire leurs voix telles que parler à une autre personne, dormir ou encore écouter de la musique (Nayani & David, 1996). Certains patients rapportent pouvoir exercer un certain contrôle sur leurs voix pour les déclencher ou les arrêter mais très peu d'entre eux auraient un contrôle sur le contenu même des hallucinations (Nayani & David, 1996).

Les patients qui auraient peu de stratégies de contrôle sur leurs HAV, qui entendraient des voix à connotation menaçante ou qui percevraient les HAV à l'extérieur de leur corps seraient les plus susceptibles de souffrir d'anxiété et de pénibilité (Nayani & David, 1996).

Malgré la diversité phénoménologie des HAV et la variabilité interindividuelle de son expression, plusieurs aspects caractérisent ce symptôme. Tout d'abord, les HAV impliquent la notion de langage avec une linguistique plus ou moins complexe. Ensuite, le contenu des hallucinations est émotionnellement chargé et peut faire écho aux souvenirs du patient. Enfin, les hallucinations sont attribuées à une source externe et non comme provenant du sujet lui-même. Cette mauvaise attribution de la source des HAV est souvent associée à un agent externe qui tenterait de contrôler ou d'influencer les pensées et actions de l'individu. De ce fait, les hallucinations sont souvent liées aux idées délirantes du patient si celles-ci sont présentes.

II.3. Evaluations des HAV

Plusieurs échelles cliniques ont été mises au point pour évaluer et quantifier la sévérité des HAV chez les patients atteints de schizophrénie. Les échelles les plus utilisées dans les études de recherche clinique sont :

- l'Echelle des Hallucinations Auditives d'Hoffman (*Auditory Hallucinations Rating Scale [AHRs]*) (Hoffman et al., 2003),
- le Score de modification des hallucinations (*Hallucinations Change Score [HCS]*) (Hoffman et al., 2000),
- l'Echelle des Symptômes Positifs et Négatifs (*Positive And Negative Syndrome Scale [PANSS]*) (Kay et al., 1987),

- l'Echelle de Cotation des Symptômes Psychotiques (*Psychotic symptom rating scales [PSYRATS]*) (Haddock et al., 1999),
- l'Echelle des Affects Positifs et des Affects Négatifs (*Positive Affect and Negative Affect Schedule [PANAS]*) (Watson et al., 1988),
- l'Echelle d'Evaluation des Symptômes Positifs (*Scale of the Assessment of Positive Symptoms [SAPS]*) (Andreasen, 1984),
- et l'Echelle des Hallucinations Psycho-Sensorielles (*Psycho-Sensory hAllucinations Scale [PSAS]*) (de Chazeron et al., 2015).

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres échelles permettant d'évaluer les HAV existent, notamment le Questionnaire des Expériences Psychotiques (*Questionnaire for Psychotic Experiences [QPE]*) (Rossell et al., 2019). Une réflexion sur la pluralité de ces échelles cliniques est proposée dans une autre section de ce document (voir la section II.1. du Chapitre 3).

Ces échelles peuvent être utilisées pour estimer et suivre l'amélioration des AVH suite à des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.

II.4. Modèles neurocognitifs des HAV

De nombreux modèles neurocognitifs ont été formulés pour expliquer l'apparition des HAV. Bien qu'aucun d'entre eux n'explique de façon entièrement satisfaisante ce phénomène et la diversité phénoménologique qui le caractérise, ces modèles se côtoient pour appréhender différents aspects des HAV.

Dans la section suivante, nous présenterons trois modèles neurocognitifs les plus influents dans la littérature actuelle. Le premier modèle postule que les HAV seraient la conséquence d'une parole interne non reconnue comme provenant de soi, associée à un déficit du self-monitoring. Le deuxième modèle présenté suggère que les HAV résulteraient d'une activation anormale de la mémoire. Enfin, le dernier modèle que nous présenterons explique qu'un déséquilibre entre des processus de type *bottom-up* et *top-down* dans le traitement de la perception seraient à l'origine de l'émergence des HAV chez l'humain.

II.4.1. Les HAV résultant d'un défaut du self-monitoring

Le modèle le plus influent dans la littérature propose que les HAV soient la conséquence d'un dysfonctionnement du mécanisme de *self-monitoring* de la parole interne (Feinberg, 1978; Frith & Done, 1988; Frith & Done, 1989; Seal, Aleman, & McGuire, 2004). Avant d'expliquer le modèle, nous définirons ces deux notions.

Le *self-monitoring* représente la capacité à contrôler à et adapter sa présentation de soi en fonction de la situation (Snyder, 1974). Ce processus nous permet de distinguer les stimuli auto-générés de ceux provenant de l'environnement extérieur (e.g., d'une autre personne, d'un animal ou d'un objet qui tombe). De cette manière, nous sommes capables d'attribuer nos propres actions et pensées à nous-même ; mécanisme aussi appelé agentivité.

La parole interne est la production de la voix intérieure traduisant verbalement la pensée d'une personne. Cette parole est verbalisée mais non prononcée et intervient lors de la lecture silencieuse, d'un cheminement de pensée ou encore de rêveries (Alderson-Day & Fernyhough, 2015).

D'après ce modèle, les pensées verbales générées par le patient ne seraient pas reconnues comme provenant de lui-même et seraient donc interprétées comme provenant d'une source externe, entraînant le phénomène hallucinatoire (Frith & Done, 1988). D'un point de vue cérébral, le défaut du self-monitoring proviendrait d'un dysfonctionnement des processus de copie d'efférence et de décharge corollaire (Feinberg, 1978). Ces processus permettent de comparer la prédiction d'une action avec les conséquences sensorielles produites par cette action. Ceci permet si besoin de réajuster l'action en cours. Ce concept a été confirmé par les travaux de Frith (Frith, 1987) mettant en évidence des échecs d'agentivité ou de self-monitoring chez des patients atteints de schizophrénie avec des HAV et des idées délirantes.

Plus précisément, lors de l'intention de parler, une commande est envoyée de la région impliquée dans la production du langage du lobe frontal (aire de Broca) aux aires motrices et prémotrices (**Figure 1**). A partir de ces régions motrices, une commande motrice primaire est transmise pour initier l'action motrice de la parole et une seconde commande, appelée copie d'efférence de la commande primaire, est envoyée au cortex auditif.

Dans ce cortex, une décharge corollaire de la parole attendue est générée. Cette décharge doit correspondre à la réafférence auditive produite par la parole vocalisée et entendue par

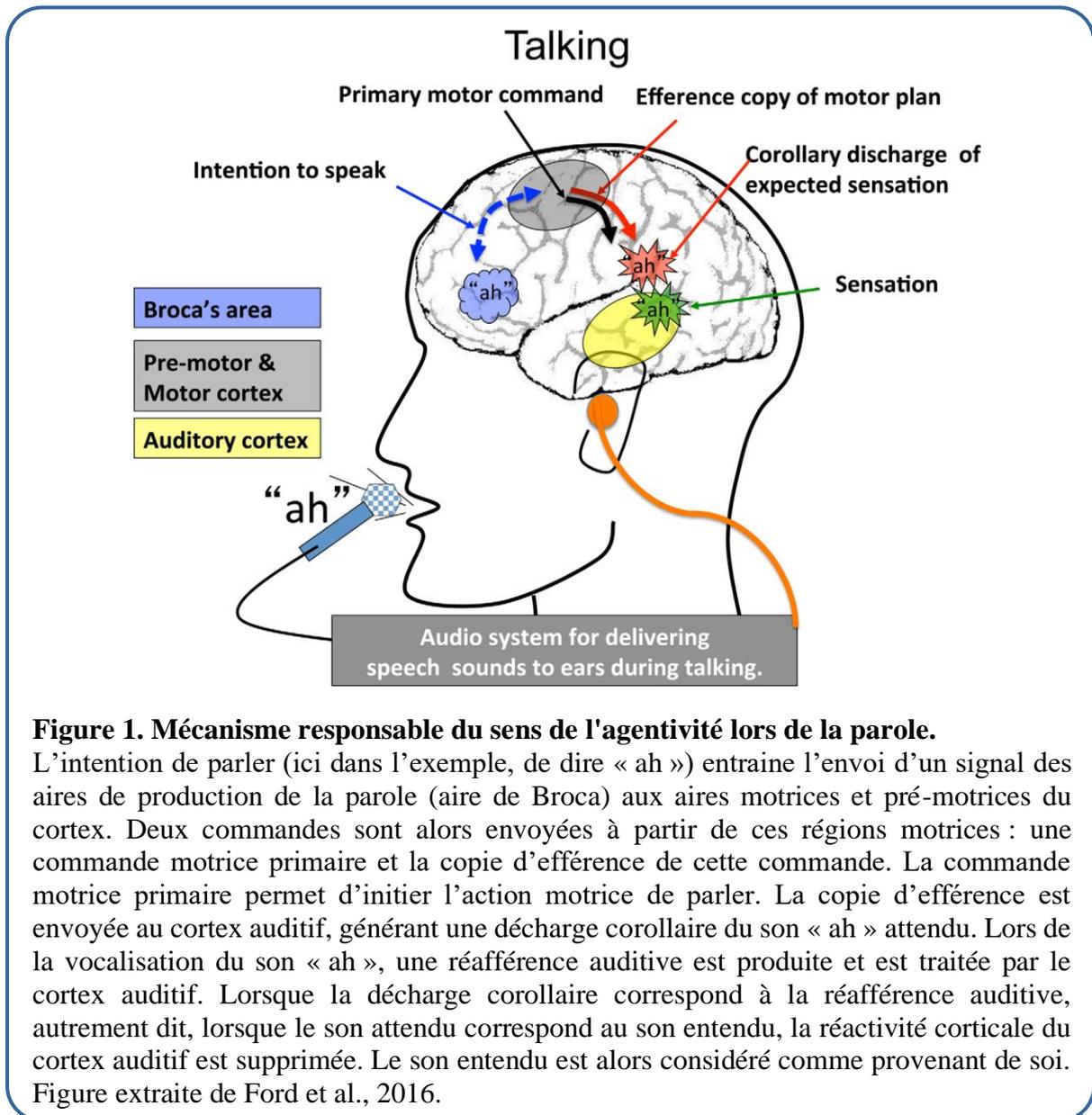
l'individu. Dans le cas où la réafférence auditive (ce que l'on a entendu) correspond à la décharge corollaire (ce que l'on s'attend à entendre), alors la réactivité corticale auditive (i.e., l'augmentation d'activité neuronale dans le cortex auditif suite au stimulus auditif entendu) est supprimée. Cette suppression permet d'identifier la parole entendue comme provenant de soi. Dans le cas où il n'y aurait pas de correspondance entre la décharge corollaire et la réafférence auditive, ou s'il n'y a pas de décharge corollaire générée suite à la copie d'efférence, il n'y a pas de suppression de l'activité corticale et la parole est alors perçue comme provenant d'une source externe. Dans le cas des HAV, un échec de la copie d'efférence ou de la décharge corollaire sur le phénomène de la parole interne aboutirait à une absence de suppression des aires sensorielles pendant la génération de cette parole. Cette dernière serait alors perçue comme provenant d'une source externe, et non comme une parole provenant de soi.

Dans une série d'expériences utilisant l'électroencéphalographie (EEG), Ford et al. ont utilisé un paradigme de vocalisation et d'écoute pour étudier les potentiels évoqués suite à des stimuli auditifs. L'onde N1 (ou N100) est la composante de ces potentiels reflétant l'activité neuronale allouée à la perception auditive lors d'une tâche. Elle est principalement générée dans les cortex auditifs mais aussi dans les régions frontales et motrices. Les auteurs ont ainsi montré une moindre suppression du cortex auditif, mis en évidence par une moindre réduction de l'amplitude de l'onde N1, lors de la vocalisation chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains (Ford, 2007; Ford, Mathalon, Heinks, et al., 2001). Un résultat similaire a été observé lors de la parole interne (Ford, Mathalon, Kalba, et al., 2001) et était retrouvé spécifiquement chez les patients hallucinés (Heinks-Maldonado et al., 2007). L'absence de suppression de N1 traduirait un échec de la décharge corollaire. Les auteurs ont aussi montré une synchronie de phase réduite entre la région de Broca et le cortex auditif chez les patients pendant la vocalisation (Ford, 2007). Il a été suggéré que la synchronie de phase contribuerait à la transmission de la décharge corollaire. L'ensemble de leur travaux a ainsi permis de mettre en évidence un dysfonctionnement des processus de copie d'efférence et de décharge corollaire dans la schizophrénie (pour une revue de leurs travaux, voir (Ford, 2016)).

Néanmoins, ce modèle suscite des critiques. Selon certains auteurs, un défaut du self-monitoring de la parole interne ne permet pas d'expliquer pourquoi certains patients identifient clairement la voix d'une autre personne, voire une voix du sexe opposé (Waters et al., 2006; Wilkinson, 2014), lesquelles ne pourraient être générées par une parole ou une pensée interne.

II.4.2. Les HAV résultant de l'intrusion de pensées et de souvenirs

Plus récemment, Waters et al. (Waters et al., 2006) ont proposé un nouveau modèle pour expliquer l'origine des HAV dans la schizophrénie. Ce modèle se veut complémentaire des théories précédemment décrites sur la parole interne et le défaut de self-monitoring.



Les auteurs suggèrent qu'un déficit unique dans un processus cognitif ne peut résulter en un phénomène aussi complexe que sont les HAV. Ainsi, ils proposent que les HAV soient la conséquence à la fois d'un échec de l'inhibition intentionnelle et de la mémoire contextuelle.

En d'autres termes, les HAV résulteraient de l'activation non-intentionnelle de souvenirs ou de l'échec pour inhiber les pensées ou souvenirs passés non pertinents.

Selon les auteurs, un déficit de l'inhibition intentionnelle entrainerait l'accès à la conscience de représentations mentales auditives, dans le cas des HAV, et ce de manière involontaire et incontrôlable par l'individu. Cette perturbation cognitive expliquerait l'aspect intrusif, involontaire et incontrôlable des HAV rapporté par les patients (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996).

D'autre part, un déficit de mémoire contextuelle serait observé chez les patients souffrant de schizophrénie et d'HAV, rendant difficile l'accès aux informations contextuelles. Ce déficit ne permettrait pas d'identifier correctement l'origine des événements mentaux et résulterait ainsi en une confusion de l'origine de l'expérience. L'échec pour identifier ces souvenirs rappelés induirait une mauvaise interprétation et une mauvaise attribution de l'origine des HAV.

Les auteurs précisent que seuls les patients atteints de schizophrénie avec des hallucinations présenteraient la combinaison des deux déficits (Waters et al., 2006). Les patients non hallucinés pourraient présenter seulement un des deux déficits.

D'après Waters et al., ce modèle prendrait en compte plusieurs aspects phénoménologiques des hallucinations auditives, tels que le fait : (1) qu'elles puissent être verbales mais également non-verbales, (2) qu'elles puissent être reconnues comme une voix familière, (3) qu'elles s'expriment à la deuxième ou troisième personne du singulier, (4) qu'elles puissent constituer des dialogues entiers et (5) qu'elles soient perçues par le sujet comme provenant d'une source externe.

Ce modèle est supporté par des résultats en neuroimagerie rapportant l'implication des régions hippocampique et parahippocampique, impliquées dans les processus d'encodage et de rappel mnésique, dans le phénomène des HAV (Diederer et al., 2010; Hoffman, Anderson, Varanko, Gore, & Hampson, 2008; Jardri, Pouchet, Pins, & Thomas, 2011). Il a ainsi été montré une augmentation d'activité dans le gyrus hippocampique et parahippocampique pendant l'expérience des HAV (Jardri et al., 2011) et une diminution d'activation de la région hippocampique quelques secondes précédant l'apparition du symptôme (Diederer et al., 2010; Hoffman, Anderson, et al., 2008).

II.4.3. Les HAV résultant de perturbations des processus *bottom-up* et *top-down*

Le troisième modèle présenté dans cette section explique l'émergence des HAV comme la conséquence d'un déséquilibre entre les processus *bottom-up* et *top-down* du traitement de la perception (Aleman, Böcker, et al., 2003; Allen et al., 2008; Behrendt, 1998; Grossberg, 2000; Hugdahl, 2009). Nous rappelons que les HAV sont définies comme des perceptions en absence de stimuli externes.

La perception du monde qui nous entoure repose sur le traitement d'informations provenant des organes sensoriels (informations *bottom-up*) et sur l'influence cognitive d'expériences passées ou d'attentes perceptuelles pour interpréter ces informations (influence *top-down*). Autrement dit, la perception d'un son ou d'une parole entendus ne passe pas uniquement par l'écoute de ce son, mais également par un traitement cognitif de haut niveau via la mémoire, l'imagerie mentale et la modulation attentionnelle pour percevoir ce son. De cette manière, nous pouvons comprendre une conversation même si tous les mots ne sont pas entendus ou nous sommes capables de comprendre un texte même si certaines lettres ne sont pas lisibles. Les processus *top-down* nous permettent grâce à nos connaissances et nos attentes de comprendre le monde qui nous entoure.

Ce modèle postule donc qu'un déficit du processus de type *bottom-up* causé par une hyperactivation des aires de perception de la parole (régions temporales gauche) aboutirait à l'expérience de perceptions auditives vives sans stimulus externe appropriés et donc à l'émergence des HAV (Allen et al., 2008; Hugdahl, 2009; Zmigrod et al., 2016). Cette suractivation serait couplée avec un déficit du contrôle inhibiteur *top-down* dû à un dysfonctionnement des aires préfrontales et du cortex cingulaire antérieur entraînant un échec du self-monitoring et un sens erroné de l'agentivité. L'activité générée dans les aires de perception auditive serait alors perçue comme provenant d'une source externe.

Ce modèle des HAV est en accord avec des résultats issus de travaux en neuroimagerie fonctionnelle rapportant une association entre les HAV est une augmentation d'activité dans le lobe temporal gauche, impliqué dans la perception du langage (Allen et al., 2008; Lennox, Park, Medley, Morris, & Jones, 2000; Silbersweig et al., 1995; Zmigrod et al., 2016). Il a été suggéré qu'une augmentation d'activité dans des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, comme le gyrus parahippocampique, le cortex cingulaire et le cortex

orbitofrontal, lors des HAV expliquerait les caractéristiques émotionnelles du contenu des voix (Allen et al., 2008).

Bien que d'autres théories aient été suggérées pour comprendre l'apparition des HAV dans la schizophrénie (lesquelles ne sont pas exposées dans ce document), les mécanismes neurocognitifs à l'origine de ce phénomène restent encore incompris.

Ces différents modèles mettent en avant que plusieurs régions cérébrales seraient impliquées dans la genèse des HAV, suggérant qu'un dysfonctionnement dans les circuits neuronaux, dans la connectivité cérébrale pourraient être à l'origine de ce symptôme dans la schizophrénie.



Les HAV sont définies comme des perceptions du langage en absence de stimulation externe correspondante mais pourtant perçue comme véridique par le patient. Leur complexité tient à la fois dans la diversité de ses caractéristiques phénoménologiques et dans la variabilité de son expression d'un individu à l'autre.

La clinique et la phénoménologie des HAV ont permis de mieux appréhender ce symptôme en décrivant ses caractéristiques et en les associant aux fonctions cognitives. Cela a également permis de formuler des modèles neurocognitifs expliquant l'apparition de ces hallucinations dans la schizophrénie. Ces modèles mettent en lien le symptôme hallucinatoire et l'implication de certaines régions cérébrales, notamment les régions associées avec le langage comme les aires de Broca et de Wernicke.

L'exploration de la structure et du fonctionnement cérébral chez des patients atteints de schizophrénie et expérimentant des HAV est venu enrichir les connaissances apportées par la clinique et la phénoménologie. Cela a permis d'apporter des données d'ordre biologique renseignant sur l'état du cerveau lors de la présence ou de l'absence des HAV, confirmant ou non les modèles théoriques proposés. Dans la section suivante, nous présenterons les données d'imagerie cérébrale associées avec l'apparition et la sévérité des HAV dans la schizophrénie.



III. Neurobiologie des HAV dans la schizophrénie

Depuis l'avènement des techniques de neuroimagerie à la fin du XX^{ème} siècle, l'étude des bases neurales des HAV dans la schizophrénie a permis de mieux comprendre ce phénomène.

Différentes techniques d'imagerie cérébrale non-invasive ont été utilisées pour identifier les aires du cerveau associées aux HAV telles que la tomographie par émission de positons (TEP), l'IRM ou l'EEG. Néanmoins, les études ont majoritairement employé l'IRM pour l'exploration des bases neurales des HAV. Cette technique permet d'analyser l'architecture structurelle du cerveau et informe sur la morphométrie de ses régions. L'IRM peut également être utilisée pour explorer, de façon indirecte, le fonctionnement cérébral ; on parle alors d'IRM fonctionnelle (IRMf). Cette dernière repose sur l'effet BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependent*) qui exploite les propriétés magnétiques des différents états d'oxygénation de l'hémoglobine dans le sang selon l'activité cérébrale.

L'expérience des HAV dans la schizophrénie a ainsi été associée à des anomalies à la fois anatomiques, fonctionnelles et de connectivité entre les différentes régions du cerveau (Allen et al., 2008, 2012).

III.1. Imagerie structurelle des HAV

Plusieurs études ont investigué les anomalies structurelles associées aux HAV dans la schizophrénie. Ces études soit comparaient des patients hallucinés avec des patients non-hallucinés et/ou des volontaires sains contrôles, soit recherchaient des corrélations entre des indices biologiques (e.g., volume cérébral) et le score d'une échelle clinique évaluant la sévérité des HAV.

Des études ont d'abord analysé les volumes de substance grise dans des régions d'intérêt (*Region Of Interest* [ROI]) définies *a priori* en étudiant leur relation avec la sévérité des HAV. Ces études se sont plus particulièrement intéressées au gyrus temporal supérieur, associé au fonctionnement auditif normal et dont la stimulation électrique provoquait des hallucinations auditives complexes chez des patients épileptiques (Penfield & Perot, 1963). Ces travaux ont

mis en évidence une diminution du volume de substance grise au sein du gyrus temporal supérieur de l'hémisphère cérébral gauche chez les patients comparativement aux sujets sains ainsi qu'une corrélation négative entre le volume de cette région et la sévérité des HAV (Barta et al., 1990; Flaum et al., 1995; Levitan et al., 1999). Ces résultats ont été répliqués dans des études plus récentes (Onitsuka et al., 2004; Rajarethinam et al., 2000). Toutefois, certaines études échouent à retrouver des résultats similaires (Delisi et al., 1994; Havermans et al., 1999), probablement en raison de l'emploi de méthodologies différentes.

Par ailleurs, la réduction volumique du lobe temporal dans les deux hémisphères a été associée avec la persistance des hallucinations chez 123 patients atteints de schizophrénie après un suivi de cinq ans (Milev et al., 2003). Ce résultat souligne l'importance de la région temporale dans la symptomatologie des HAV.

Par la suite, le volume de substance grise a été mesuré au niveau du voxel¹ (*Voxel-Based Morphometry* [VBM]) de régions spécifiques et/ou du cerveau considéré en entier. L'analyse sur cerveau entier permet d'investiguer la structure cérébrale sans *a priori* sur les régions altérées. Ceci a permis de mettre en évidence l'implication d'autres régions cérébrales dans la physiopathologie des HAV, notamment le gyrus temporal moyen et inférieur gauche (Kubera et al., 2014; Modinos et al., 2009; O'Daly et al., 2007; Onitsuka et al., 2004), le gyrus temporal transverse ou gyrus de Heschl (Gaser et al., 2004; Kubera et al., 2014; Neckelmann et al., 2006), l'insula (Kubera et al., 2014; Modinos et al., 2009; Shapleske et al., 2002), le thalamus (Neckelmann et al., 2006), le gyrus frontal inférieur (Gaser et al., 2004; Modinos et al., 2009) et moyen (Neckelmann et al., 2006) et le complexe hippocampique/parahippocampique (Modinos et al., 2009) avec majoritairement une réduction du volume de ces régions (pour une revue, voir Allen et al., 2008).

Plus récemment, deux méta-analyses ont été conduites pour déterminer les régions neuroanatomiques qui sont systématiquement associées aux HAV dans la schizophrénie dans des études de VBM (Modinos et al., 2013; Palaniyappan et al., 2012). L'analyse de Palaniyappan et al. (Palaniyappan et al., 2012) réalisée sur sept études (350 patients) rapporte une corrélation négative entre la sévérité des HAV et les volumes de substance grise du gyrus temporal supérieur droit et de l'insula gauche, étendue à l'aire de Broca et au gyrus temporal

¹ Pixel en trois dimensions

supérieur. L'équipe de Modinos et al. (Modinos et al., 2013) analyse neuf études (438 patients dont 307 avec HAV) et montre une corrélation négative entre la sévérité des HAV et le volume de substance grise du gyrus temporal supérieur gauche incluant le gyrus temporal transverse (ou gyrus de Heschl) (**Figure 2**). Ils rapportent également une tendance entre la sévérité du symptôme et la réduction du volume du gyrus temporal supérieur droit.

Bien qu'une réduction volumique soit majoritairement mise en évidence chez les patients hallucinés, quelques études ont rapporté, à l'inverse, une augmentation du volume de substance grise dans les régions frontales et temporales entre des patients avec et sans HAV (Hubl et al., 2010; Shin et al., 2005), incluant le gyrus de Heschl (Hubl et al., 2010).

Des altérations du volume d'une région cérébrale pourraient provenir d'altérations de l'épaisseur ou de la surface corticale de cette région. Ceci pourrait notamment être le cas pour le gyrus de Heschl droit (Xudong Chen et al., 2015) et gauche (Mørch-Johnsen et al., 2017), le gyrus temporal supérieur (Oertel-Knöchel et al., 2013; van Swam et al., 2012; Walton et al., 2017) et moyen gauche (Cui et al., 2018; Köse et al., 2018) dont l'épaisseur corticale serait plus fine chez les patients hallucinés comparés aux patients non hallucinés ou aux sujets sains (Köse et al., 2018). De plus, une méta-analyse portant sur 1987 patients (incluant 17 études) rapporte une corrélation négative entre la sévérité des symptômes positifs, incluant les hallucinations, et l'épaisseur corticale du gyrus temporal supérieur dans les deux hémisphères, soulignant une fois de plus l'importance de cette région dans la physiopathologie des HAV dans la schizophrénie (Walton et al., 2017).

Enfin, quelques études se sont intéressées à la gyrification cérébrale de patients souffrant d'HAV résistantes aux thérapies médicamenteuses. La gyrification correspond aux caractéristiques de plissement du cortex cérébral. Le sommet des plis forme un gyrus et le creux forme un sillon.

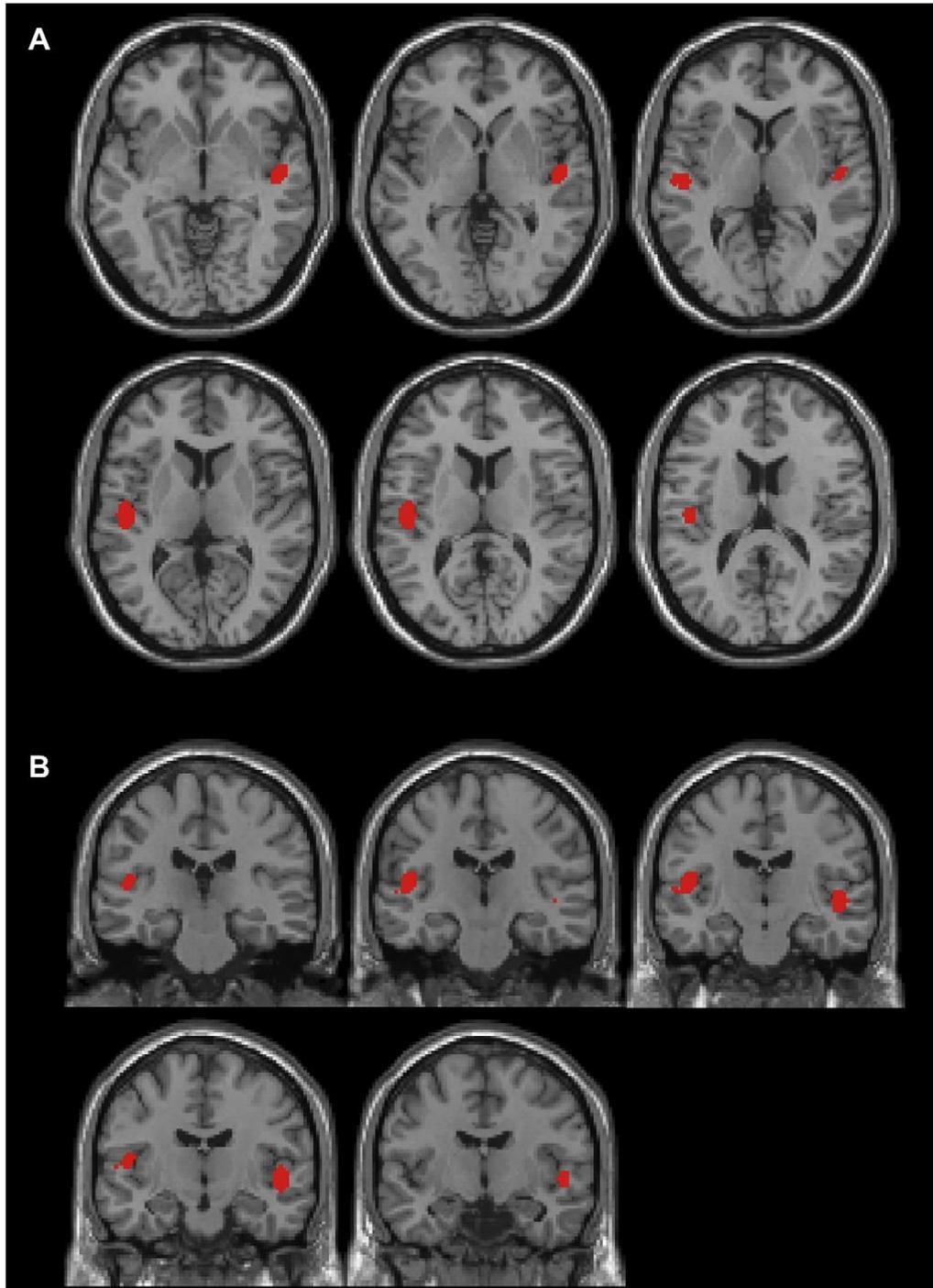


Figure 2. Altérations anatomiques associées aux HAV.

Les régions cérébrales présentant une diminution du volume de substance grise chez les patients atteints de schizophrénie associée avec la sévérité des HAV sont représentées en rouge. Ces réductions étaient retrouvées dans le gyrus temporal supérieur gauche et le cortex primaire auditif (ou gyrus de Heschl). Une réduction non significative a été observée dans le gyrus temporal supérieur droit. Figure extraite de la méta-analyse de Modinos et al., 2013.

La surface de certains sillons présenterait des atteintes associées au symptôme hallucinatoire. Ainsi, les aires des surfaces du sillon temporal supérieur bilatéral, du sillon frontal moyen gauche et de la branche diagonale de la scissure de Sylvius de l'hémisphère gauche (aire de Broca) étaient significativement réduites chez les patients avec des HAV résistantes comparativement à des sujets sains contrôles (Cachia et al., 2008). Par ailleurs, les sillons de l'aire de Broca seraient moins profonds chez les patients présentant des HAV comparés à des patients non hallucinés et des sujets sains (Kubera et al., 2018). Néanmoins, ces indices de gyrification corticale n'ont pas été retrouvés corrélés avec la sévérité des HAV.

Il a aussi été montré que la morphométrie des sillons pouvait être spécifiquement associée avec la localisation spatiale (Plaze et al., 2011) ou l'attribution de la source des HAV (Plaze et al., 2015) chez les patients. Des différences de position antéro-postérieure du sillon de la jonction temporo-pariétale (JTP) de l'hémisphère droit ont été montrées entre les patients qui entendent des voix provenant de l'intérieur de leur tête et ceux qui entendent à l'extérieur de leur corps (Plaze et al., 2011). De même, la distribution du pattern des sillons au niveau de la JTP droite était différente entre les patients attribuant leur HAV comme provenant de soi ou d'une source externe (Plaze et al., 2015).

La gyrification corticale du cerveau commence lors du 2^{ème} trimestre de grossesse et pourrait être un marqueur indirect du développement cérébral (Dubois et al., 2008). En conséquence, une perturbation de la gyrification dans la schizophrénie pourrait soutenir le modèle neurodéveloppemental de la pathologie, présenté précédemment (voir section I.5.Étiologie du trouble schizophrénique de ce chapitre).

En plus des atteintes structurelles, des altérations du fonctionnement de plusieurs régions cérébrales, et notamment celles présentant des atteintes structurelles, ont été mis en évidence chez des patients atteints de schizophrénie et souffrant d'HAV.

III.2. Imagerie fonctionnelle des HAV

L'étude des bases neurales des HAV dans la schizophrénie a été explorée selon deux paradigmes d'imagerie fonctionnelle : soit l'étude de l'activation cérébrale au moment de l'expérience hallucinatoire (étude « état »), soit l'étude des altérations d'activations cérébrales

chez les patients hallucinés, indépendamment de la présence actuelle des HAV lors de l'examen d'imagerie (étude « trait »). Ces deux paradigmes fournissent des informations différentes mais complémentaires concernant les substrats cérébraux des HAV.

Dans les sections suivantes, nous décrirons ces deux types d'étude ainsi que les résultats mis en évidence permettant de mettre en relation la clinique des HAV, le fonctionnement cérébral et les fonctions cognitives.

III.2.1. Le cerveau « en train d'halluciner »

Des études en neuroimagerie fonctionnelle ont exploré les mécanismes cérébraux associés aux HAV afin d'identifier les régions cérébrales associées à l'état hallucinatoire. Ces études « état », ou dites de « capture » hallucinatoire, ont employé plusieurs techniques non-invasives comme la tomographie par émission monophotonique, la TEP et principalement l'IRMf. Dans ces études « état », l'activité cérébrale est explorée lorsque le patient fait l'expérience d'HAV comparés à des périodes sans activité hallucinatoire. Chaque patient est ainsi son propre témoin.

Dans une étude pionnière, McGuire et al. ont cherché à identifier les régions cérébrales activées en concomitance avec la présence des HAV (McGuire et al., 1993). Pour cela, les auteurs ont scanné 12 hommes atteints de schizophrénie lors d'un épisode hallucinatoire puis, environ 19 semaines plus tard, lorsque les HAV avaient disparu. En comparant ces deux états, ils ont mis en évidence une augmentation du débit sanguin cérébral dans le gyrus frontal inférieur gauche, aussi nommé aire de Broca, pendant les périodes de présence d'HAV. Les auteurs ont aussi rapporté une augmentation non-significative dans le gyrus cingulaire antérieur et le lobe temporal gauche. Ils ont conclu que l'activité hallucinatoire était associée avec une activation dans l'aire de Broca. Ce résultat est en accord avec de précédents travaux montrant l'implication de l'aire de Broca dans la production de la parole interne chez le sujet sain (Paulesu et al., 1993).

Par la suite, de nombreuses études ont mis en évidence la participation de régions corticales et sous-corticales pendant l'expérience des HAV et, plus particulièrement, une activation plus importante dans un réseau fronto-temporal bilatéral, impliqué dans la génération et la perception de la parole (Copolov et al., 2003; Dierks et al., 1999; Lennox, Park, Medley,

Morris, & Jones, 2000; Raij et al., 2009; Shergill, Brammer, Williams, Murray, & McGuire, 2000; Silbersweig et al., 1995; Sommer et al., 2008). Toutefois, ces études rapportent des résultats hétérogènes et se basent sur des tailles d'échantillons relativement petites (de 3 à 24 patients par étude). Des méta-analyses ont extrait les résultats de ces différentes études pour faire émerger les corrélats cérébraux fonctionnels des HAV sur une taille d'échantillon plus large (Jardri et al., 2011; Kompus et al., 2011; Kühn & Gallinat, 2012; Zmigrod et al., 2016).

La première de ces méta-analyses a porté sur 10 études (68 patients) et a démontré une association entre l'expérience des HAV et la probabilité d'activation dans l'aire de Broca (*pars opercularis*), le gyrus temporal supérieur et moyen gauche, le lobule pariétal inférieur gauche incluant le gyrus supramarginal, l'insula antérieure bilatérale ainsi qu'au niveau du complexe hippocampique/parahippocampique gauche (Jardri et al., 2011) (**Figure 3**).

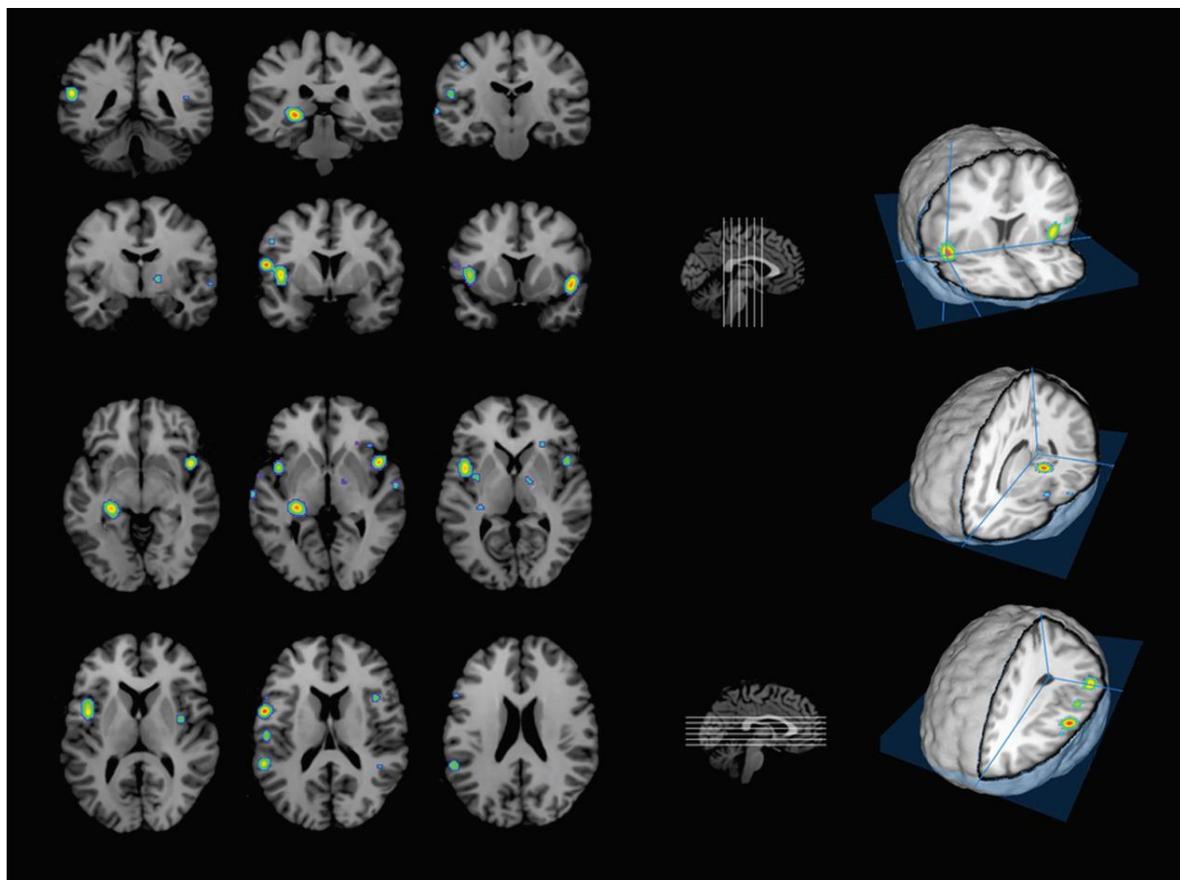


Figure 3. Altérations cérébrales fonctionnelles associées aux HAV.

L'expérience des HAV dans la schizophrénie était associée avec la probabilité d'activation dans l'aire de Broca (*pars opercularis*), le gyrus temporal supérieur et moyen gauche, le lobule pariétal inférieur gauche incluant le gyrus supramarginal, l'insula antérieure bilatérale ainsi qu'au niveau du complexe hippocampique/parahippocampique gauche Figure extraite de la méta-analyse de Jardri et al., 2011.

L'insula antérieure gauche est impliquée dans la planification articulo-motrice que le son soit produit ou non (Price, 2010). Outre le langage, l'insula aurait aussi un rôle dans la conscience de soi, de son corps et de ses actions, aussi appelé agentivité (Wylie & Tregellas, 2010). Enfin, l'hippocampe a été identifié dans les processus mnésiques comme le rappel en mémoire et est connecté aux cortex associatifs incluant les aires du langage. L'hippocampe pourrait ainsi jouer un rôle dans l'intrusion de souvenirs dans le contenu hallucinatoire.

A partir des résultats de leur méta-analyse, les auteurs ont suggéré que les HAV seraient la conséquence de souvenirs auditifs ininterrompus activant le cortex auditif associatif et créant ainsi l'expérience de perception auditive. A cela s'ajoute un dysfonctionnement dans l'auto-attribution de ces expériences auditives comme provenant de soi résultant en un phénomène vécu par les patients comme des voix provenant d'une source extérieure et distincte de leur propre voix intérieure.

Contrairement à de précédentes études (Dierks et al., 1999; Lennox et al., 2000), les auteurs ne retrouvent pas l'activation du gyrus de Heschl lors des HAV. L'activation du cortex auditif ne serait donc pas nécessaire à l'apparition du symptôme. Les auteurs suggèrent que l'activation de cette région serait probablement due à un retour d'activité dans les régions associatives.

La méta-analyse de Kühn et Gallinat (Kühn & Gallinat, 2012) sur 85 patients (10 études dont 6 en commun avec Jardri et al., 2013) rapporte une augmentation de l'activité cérébrale en présence d'HAV dans l'aire de Broca et le lobule pariétal inférieur gauche, en accord avec la méta-analyse précédente (Jardri et al., 2011). Ces résultats suggèrent que les HAV seraient plutôt dues à une production erronée de la parole interne qu'à une altération des aires de perception auditive.

Les travaux méta-analytiques de Kompus et al. (Kompus et al., 2011) et de Zmigrod et al. (Zmigrod et al., 2016) ont investigué les corrélats fonctionnels associés avec la présence des HAV dans différents types de populations (patients psychotiques dont schizophrènes et sujets sains souffrant d'hallucinations). Les résultats de ces deux études corroborent ceux des méta-analyses précédentes en mettant en évidence l'activation d'un réseau fronto-temporal bilatéral, incluant l'aire de Broca, l'aire de Wernicke, l'insula et le complexe hippocampique/parahippocampique lors de la présence des HAV. Parallèlement, une augmentation d'activité a

été mise en évidence dans la région homotopique de l'aire de Broca (Copolov et al., 2003; Sommer et al., 2008), le thalamus (Shergill et al., 2000) et, de manière bilatérale, dans le cortex cingulaire (Copolov et al., 2003; Shergill et al., 2000), la région paracingulaire du cortex préfrontal médian (Zmigrod et al., 2016) et le cervelet (Silbersweig et al., 1995).

En plus de ces travaux qui ont permis d'identifier les régions cérébrales associées avec la présence des HAV, des études se sont plus particulièrement intéressées au déroulement temporel de l'activité cérébrale associée avec l'émergence du symptôme (de Pierrefeu et al., 2018; Diederer et al., 2010; Hoffman, Anderson, et al., 2008; Lennox, Bert, Park, Jones, & Morris, 1999; Shergill et al., 2004). Il a ainsi été montré une augmentation d'activité quelques secondes avant le début de l'épisode hallucinatoire chez les patients dans le gyrus temporal moyen droit (Hoffman, Anderson, et al., 2008; Lennox et al., 1999; Shergill et al., 2004), le gyrus frontal inférieur gauche (Shergill et al., 2004), l'insula antérieure gauche (Hoffman, Anderson, et al., 2008) et le gyrus précentral gauche (Hoffman, Anderson, et al., 2008). À l'inverse, une désactivation du gyrus parahippocampique de l'hémisphère gauche (Diederer et al., 2010; Hoffman, Anderson, et al., 2008) et du cortex cingulaire antérieur droit (Hoffman, Anderson, et al., 2008) a été observée quelques secondes avant l'émergence des hallucinations. Ces résultats suggèrent que des patterns d'activité cérébrale déclenchent ou participent au déclenchement des HAV dans la schizophrénie.

Finalement, quelques travaux ont fait le lien entre les processus cognitifs et les activations cérébrales associées avec le phénomène des HAV (Raij et al., 2009; Vercammen et al., 2011; Woodruff, 2004). Ainsi, la perception auditive des hallucinations serait due à l'activation du cortex temporal ; la charge émotionnelle impliquerait l'amygdale, l'insula et l'hippocampe ; la mémoire émotionnelle serait liée au fonctionnement hippocampique et amygdalien et l'erreur d'attribution (ou déficit de self-monitoring) des HAV serait associée à l'aire motrice supplémentaire, au cortex cingulaire antérieur et au cortex parahippocampique (Woodruff, 2004). D'autres études sont venues compléter ces résultats en montrant que la réalité subjective des HAV était fortement corrélée avec l'activation du gyrus frontal inférieur, incluant l'aire de Broca (Raij et al., 2009; Vercammen et al., 2011).

III.2.2. Le cerveau prédisposé à halluciner

Une autre approche possible est de comparer des patients atteints de schizophrénie avec des HAV à des patients n'ayant jamais expérimenté d'HAV et/ou à des sujets sains contrôles lors d'une tâche cognitive, le plus souvent une tâche de langage. Ce type d'étude est appelé étude « trait » et permet d'explorer les bases neurales associées à la prédisposition à halluciner.

La méta-analyse de Kühn et Gallinat (Kühn & Gallinat, 2012), précédemment citée, a également analysé 8 études dans lesquelles les participants avaient pour consigne soit d'écouter des stimuli auditifs verbaux soit de générer de la parole interne. Leurs résultats ont mis en évidence une hypoactivation des régions impliquées dans la perception de la parole (gyri temporaux supérieur et moyen gauche) chez les patients avec des HAV comparés aux patients sans antécédents d'hallucinations. Un résultat similaire a été rapporté dans une autre méta-analyse montrant une activité cérébrale réduite dans le cortex auditif primaire gauche lors de stimuli auditifs externes (Kompus et al., 2011).

Ces études mettent l'accent sur une activation « paradoxale » des aires de perception du langage entre le traitement des informations générées de manière endogène (i.e., HAV) et le traitement des stimuli auditifs externes (Kompus et al., 2011; Kühn & Gallinat, 2012). Plus précisément, ces régions seraient hyperactivées lors des HAV, et donc en absence de stimuli auditifs externes et, paradoxalement, hypoactivées en présence de stimuli externes. Les auteurs ont interprété ce résultat comme un possible dysfonctionnement du biais attentionnel favorisant le traitement des entrées générées en interne au détriment de celles générées en externe. Ce dysfonctionnement pourrait être la conséquence d'un échec pour désengager le réseau cérébral par défaut, recruté en absence de tâche cognitive explicite. Ce réseau sera présenté plus amplement par la suite (voir la section III.4.2 de ce chapitre).

En plus de l'implication du lobe temporal, les auteurs rapportent une diminution d'activité dans le cortex cingulaire antérieur (Kompus et al., 2011; Kühn & Gallinat, 2012). Cette région joue un rôle dans le mécanisme de self-monitoring permettant de discerner la source interne ou externe d'un stimulus (Swick & Turken, 2002). Une diminution d'activation de cette région reflèterait un déficit du self-monitoring chez les patients expérimentant des HAV. Ce déficit serait alors responsable de l'attribution erronée de la parole interne comme des HAV.

Les études en neuroimagerie ont montré l'implication de plusieurs régions cérébrales corticales et sous-corticales. Elles ont ainsi mis en évidence une augmentation d'activité dans les régions de production et de perception du langage de l'hémisphère gauche telles que le gyrus temporal supérieur (cortex auditif et aire de Wernicke) et le gyrus frontal inférieur (aire de Broca).

Parallèlement, des augmentations d'activité liées aux HAV ont été retrouvées dans l'hémisphère gauche au niveau du cortex pariétal inférieur, du complexe hippocampique/parahippocampique, dans l'hémisphère droit au niveau de l'homotope droit de l'aire de Broca, du gyrus temporal supérieur, du thalamus et, de manière bilatérale, dans le cortex cingulaire et l'insula.

Ces données obtenues en neuroimagerie illustrent les observations cliniques et phénoménologiques des HAV. En outre, ces résultats mettent l'accent sur un ensemble (possiblement un réseau) de régions affectées et non le déficit d'une unique région cérébrale.

III.3. De la localisation à la connectivité cérébrale

A ce jour, les HAV dans la schizophrénie ne sont plus uniquement considérées comme le résultat d'anomalies cérébrales dans des régions isolées mais plutôt comme le reflet d'altérations de la communication entre diverses structures cérébrales, déterminée par leur connectivité structurelle et fonctionnelle au sein de réseaux cérébraux.

L'idée que la schizophrénie puisse être liée à une perturbation des interactions entre des régions du cerveau a été proposée dès le début du 20^{ème} siècle par le neurologue et psychiatre allemand Carl Wernicke (Wernicke, 1906). A partir de ses travaux sur l'aphasie, Wernicke explique la psychose comme la résultante d'une déconnexion structurelle des fibres d'association du cerveau (*séjonction*). Pour lui, les hallucinations seraient induites par un mécanisme de déconnexion entre les centres de projection sensorielle et les centres de perception entraînant une surexcitation (ou des niveaux anormaux d'excitabilité) de ce dernier.

Près d'un siècle plus tard, les premiers travaux de neuroimagerie s'intéressant à la connectivité cérébrale dans la schizophrénie ont permis de mettre en évidence une profonde perturbation de la connectivité entre les cortex préfrontal et temporal, suggérant que le cortex

préfrontal échouerait à inhiber l'activité du lobe temporal (Friston, 1998; Friston & Frith, 1995; Lawrie et al., 2002). Ces auteurs supposent aussi qu'il y aurait un lien entre ces perturbations cérébrales et certains symptômes de la pathologie associés au langage et à la distinction soi-autrui comme les HAV. Les études de neuroimagerie qui suivirent corroborèrent l'hypothèse d'une modification de la connectivité anatomo-fonctionnelle dans la schizophrénie désignant ce trouble comme un syndrome de disconnectivité cérébrale.

Il existe deux types de connectivité cérébrale pouvant être définis au sein d'un réseau : la connectivité structurelle et la connectivité fonctionnelle (**Figure 4**).

La *connectivité structurelle* fait référence aux connexions sous-tendues par des faisceaux de fibres de substance blanche (i.e., des projections axonales) reliant différentes régions cérébrales. Elle peut être caractérisée chez l'humain grâce à l'imagerie de diffusion et à l'analyse de tractographie qui reconstruit les trajectoires probables des faisceaux en se basant sur les directions préférentielles de diffusion des molécules d'eau dans le tissu cérébral (Beaulieu, 2002).

La *connectivité fonctionnelle* est une estimation des capacités d'une structure ou région cérébrales à influencer l'activité d'un autre site avec lequel il est connecté anatomiquement au moyen de projections directes (monosynaptiques) ou indirectes (polysynaptiques). Elle est mesurée par le niveau de corrélation des dynamiques temporelles de l'activité cérébrale de régions spatialement distinctes pendant l'état de repos ou lors du traitement d'un signal ou stimulus externe. Elle est communément évaluée en utilisant l'IRMf lors de l'état de repos et se base sur l'analyse des fluctuations spontanées de basse fréquence du signal BOLD (Friston, 1994).

La *connectivité effective* est une mesure de connectivité fonctionnelle qui permet d'étudier l'organisation des flux d'information au moyen d'interactions fonctionnelles entre les aires cérébrales, sous-tendues par des connexions structurelles, orientées pour une tâche cognitive donnée (Friston, Harrison, & Penny, 2003).

Dans les deux sections suivantes, nous présenterons les résultats de connectivité cérébrale associés avec la physiopathologie des HAV dans la schizophrénie. Nous traiterons d'abord de la connectivité structurelle puis de la connectivité fonctionnelle, respectivement. Dans chacune

de ces sections, nous développerons les notions de connectivité structurelle et fonctionnelle puis nous présenterons les résultats obtenus avec ces nouvelles méthodes de neuroimagerie.

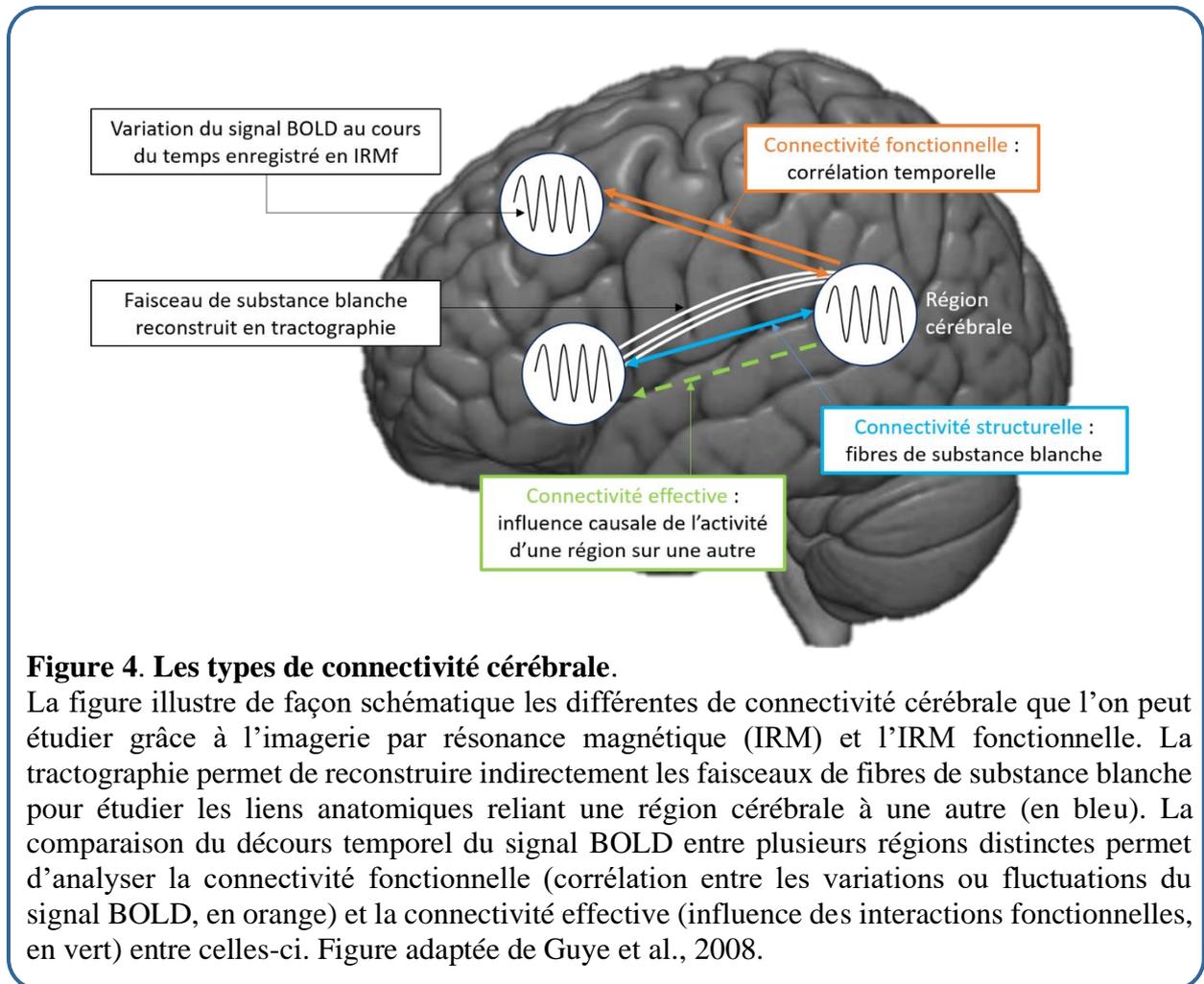


Figure 4. Les types de connectivité cérébrale.

La figure illustre de façon schématique les différentes de connectivité cérébrale que l'on peut étudier grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'IRM fonctionnelle. La tractographie permet de reconstruire indirectement les faisceaux de fibres de substance blanche pour étudier les liens anatomiques reliant une région cérébrale à une autre (en bleu). La comparaison du décours temporel du signal BOLD entre plusieurs régions distinctes permet d'analyser la connectivité fonctionnelle (corrélation entre les variations ou fluctuations du signal BOLD, en orange) et la connectivité effective (influence des interactions fonctionnelles, en vert) entre celles-ci. Figure adaptée de Guye et al., 2008.

III.4. Connectivité structurelle et HAV

L'exploration de la connectivité structurelle permet d'évaluer indirectement l'intégrité des connexions structurales des faisceaux de substance blanche dans le cerveau. Pour cela, des techniques d'imagerie du tenseur de diffusion (ou DTI, *Diffusion Tensor Imaging* en anglais) sont employées afin de déterminer l'orientation des fibres de substance blanche dans chaque voxel d'un volume IRM. Ainsi, la direction préférentielle de la diffusion des molécules d'eau constituant le tissu cérébral est modélisée par un tenseur en forme d'ellipse qui possède un axe, ou vecteur propre, parallèle à l'orientation principale de la diffusion des molécules. Le tenseur

de diffusion permet aussi de calculer des indices comme l'anisotropie fractionnelle (ou AF, en anglais *Fractional Anisotropy*), représentant le degré de direction de la diffusion variant de 0 à 1 et reflétant le nombre (ou la densité) des axones (Beaulieu, 2002). Une valeur de l'AF autour de 1 caractérise un milieu dans lequel la diffusion est orientée préférentiellement dans une direction donnée comme dans la substance blanche, où les molécules d'eau suivent préférentiellement l'orientation des faisceaux. Une diminution des valeurs de l'AF traduit une diminution du nombre d'axones et donc une altération, ou perte d'intégrité, de la connectivité structurelle, et inversement. Des méthodes de suivi de fibres ou tractographie sont ensuite appliquées pour reconstruire, de voxel en voxel, les trajectoires probables des fibres de la substance blanche dans le cerveau ou dans un faisceau d'intérêt.

Il existe deux types de tractographie : déterministe et probabiliste. La tractographie déterministe reconstruit une carte globale de connectivité cérébrale basée sur des lignes tracées (appelées en anglais « *streamlines* ») dans chaque voxel. Cette méthode isole des faisceaux spécifiques en utilisant des contraintes anatomiques déterminées et basées sur les régions de départ, de passage ou d'arrivée. La tractographie probabiliste consiste à modéliser en suivant des règles préétablies la progression de milliers de trajectoires ou *streamlines* depuis une région d'intérêt vers une destination précise en modifiant la direction de la diffusion. Cette méthode a l'avantage de s'affranchir des paramètres choisis par l'opérateur dans les méthodes déterministes telles que la détermination du seuil de l'AF en deçà duquel la reconstruction de la fibre s'interrompt. Dans les deux méthodes, des comparaisons des valeurs d'AF entre deux groupes (patients avec des HAV vs. sujets sains ^{et/ou} patients sans HAV) ou des analyses de corrélation entre ces valeurs et les scores aux échelles cliniques permettent d'établir un lien entre l'intégrité des connexions structurelles et les HAV.

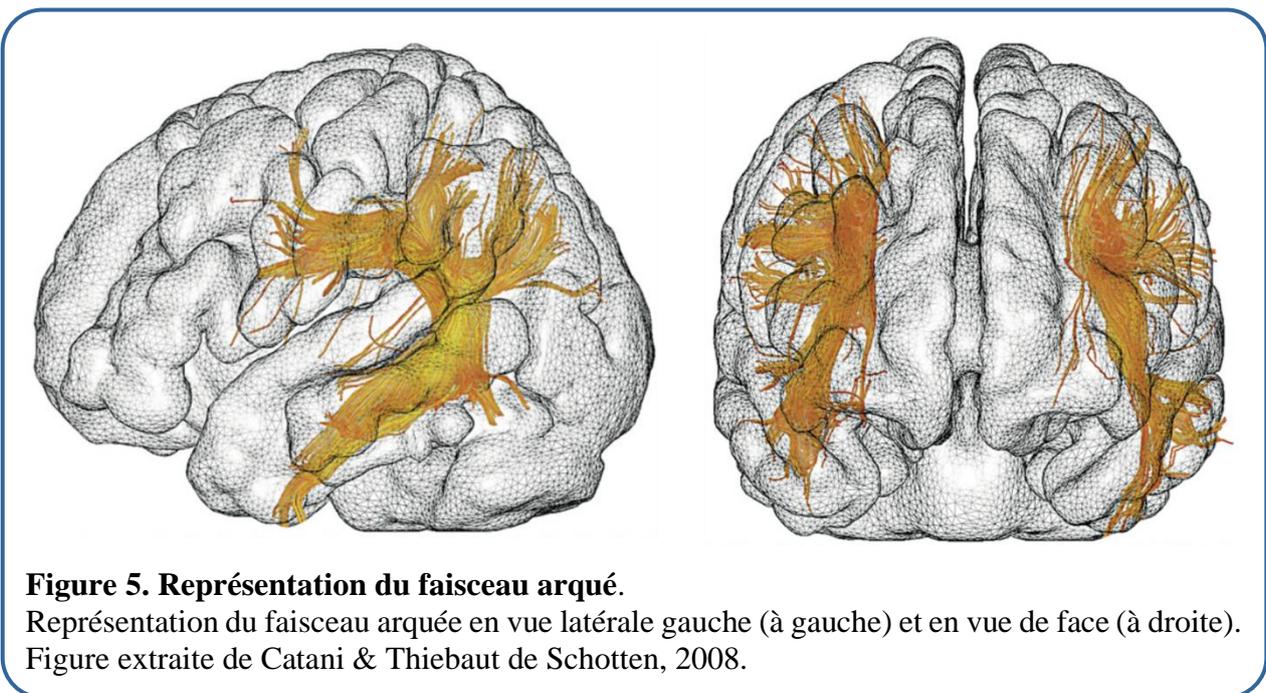
En utilisant ces approches, plus de 80% des publications rapportent une diminution de la connectivité structurelle dans la schizophrénie (Pettersson-Yeo et al., 2011). Cette réduction de connectivité touche plus particulièrement la substance blanche dans le lobe frontal et dans le lobe temporal (Ellison-Wright & Bullmore, 2009; Fitzsimmons et al., 2013; Kubicki & Westin, 2002; Kyriakopoulos et al., 2008; Pettersson-Yeo et al., 2011; Wheeler & Voineskos, 2014; Zalesky et al., 2011) ce qui pourrait être à l'origine d'une déconnexion fonctionnelle (dysconnectivité par perte de projections de substance blanche) entre ces deux lobes (Friston & Frith, 1995; Jeong, Wible, Hashimoto, & Kubicki, 2009; Lawrie et al., 2002; Leroux, Delcroix, & Dollfus, 2014).

Des anomalies de la connectivité structurelle ont été plus spécifiquement associées à la physiopathologie des HAV dans la schizophrénie. Ces anomalies toucheraient principalement le faisceau arqué et le corps calleux.

III.3.1. Le faisceau arqué

Le faisceau arqué est un faisceau d'association reliant les lobes frontal, pariétal et temporal au sein de chaque hémisphère (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008) (**Figure 5**). Il se compose de fibres longues et de fibres courtes, formant trois segments. Le segment antérieur indirect relie l'aire de Broca et le lobule pariétal inférieur, aussi appelé « territoire de Geschwind ». Le segment postérieur indirect connecte ensemble le lobule pariétal inférieur et l'aire de Wernicke. Le segment direct long relie l'aire de Broca et l'aire de Wernicke (Catani et al., 2011).

Dans l'hémisphère gauche, le faisceau arqué est la principale connexion entre les aires langagières frontale (aire de Broca) et temporo-pariétale (aire de Wernicke). De ce fait, il jouerait un rôle majeur dans le réseau du langage. Dans l'hémisphère droit, il est impliqué dans certains aspects du langage comme la prosodie ou le traitement sémantique.



Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'une perturbation de connectivité au sein de ce faisceau, associée avec la sévérité des HAV (Abdul-Rahman et al., 2012; Catani et

al., 2011; Chawla et al., 2019; de Weijer et al., 2011; Falkenberg et al., 2020; Geoffroy et al., 2014; Hubl et al., 2004; McCarthy-Jones et al., 2015; Psomiades et al., 2016; Rotarska-Jagiela et al., 2009; Seok et al., 2007; Shergill et al., 2007) (**Annexe 6**). En effet, une diminution de l'AF du faisceau arqué gauche a été mise en évidence chez des patients atteints de schizophrénie avec des HAV comparés à des patients sans HAV ^{et/ou} à des sujets sains dans des méthodes déterministe (Chawla et al., 2019; de Weijer et al., 2011; McCarthy-Jones et al., 2015) et probabiliste (Seok et al., 2007). Ce résultat est confirmé dans une récente méta-analyse sur cinq études incluant 106 patients avec des HAV comparés à 150 sujets sains (Geoffroy et al., 2014). Cette diminution serait spécifiquement associée aux HAV, par opposition à la schizophrénie en général ou aux hallucinations dans d'autres modalités sensorielles (McCarthy-Jones et al., 2015). Néanmoins, des résultats en contradiction avec cette interprétation ont aussi été rapportés (Abdul-Rahman et al., 2012; Falkenberg et al., 2020; Hubl et al., 2004; Psomiades et al., 2016), appuyant l'hypothèse d'une hyperconnectivité dans le réseau du langage associée avec les HAV.

En somme, les changements d'intégrité de la substance blanche observés dans le faisceau arqué gauche suggèrent qu'une diminution de la connectivité structurelle du réseau fronto-temporal gauche pourrait contribuer à la pathophysiologie de la schizophrénie, et pourrait être une variable importante dans le développement des HAV (Seok et al., 2007). Ces résultats sont en accord avec ceux des études de neuroimagerie structurelle et fonctionnelle mettant en avant des anomalies dans les régions fronto-temporales du langage sur l'hémisphère gauche (Allen et al., 2008; Dierks et al., 1999; Gavrilescu et al., 2010; Jardri et al., 2011; Lennox et al., 2000; McGuire et al., 1993; Shergill et al., 2000).

Outre les perturbations de substance blanche dans l'hémisphère gauche, des anomalies du faisceau arqué droit ont aussi été rapportées, suggérant que la vulnérabilité aux HAV serait également associée à des anomalies bilatérales de ce faisceau (Catani et al., 2011; de Weijer et al., 2013; Rotarska-Jagiela et al., 2009; Shergill et al., 2007) (**Annexe 6**).

Par exemple, dans une analyse de tractographie déterministe, l'absence d'HAV chez des patients montrant une anomalie du faisceau arqué gauche mais une préservation de l'intégrité de la substance blanche du faisceau arqué droit suggère indirectement que l'expérience hallucinatoire nécessiterait une perturbation bilatérale du faisceau (Catani et al., 2011).

Encore de façon indirecte, une étude a montré une réduction de la connectivité structurelle dans le faisceau longitudinal supérieur bilatéral (incluant le faisceau arqué) et la partie

antérieure du corps calleux chez des patients atteints de schizophrénie en comparant les valeurs d'AF dans le cerveau entier (Shergill et al., 2007) (**Annexe 6**). Cependant, les auteurs ont constaté que la prédisposition aux HAV était associée à une augmentation bilatérale de la connectivité au sein du faisceau longitudinal supérieur et du cingulum antérieur, différence qui n'était pas retrouvée entre les patients avec des HAV et des sujets sains. Le cingulum est situé au-dessus du corps calleux et connecte entre eux les différents lobes cérébraux dans leur partie médiane, incluant le complexe hippocampique/parahippocampique (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Il est impliqué dans l'attention, la mémoire et les émotions. Son rôle dans les HAV soutiendrait le modèle postulant l'intrusion de souvenirs auditifs à la conscience (Waters et al., 2006).

III.3.2. Le corps calleux

Un autre faisceau de substance blanche interconnectant les deux hémisphères cérébraux, le corps calleux, présente une atteinte de son intégrité dans la pathologie (Ellison-Wright & Bullmore, 2009; Kubicki & Westin, 2002; Kyriakopoulos et al., 2008) et pourrait aussi être impliqué dans l'expérience hallucinatoire.

Le corps calleux est le faisceau de fibres de substance blanche le plus grand du cortex cérébral humain (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008) (**Figure 6**). Localisé au centre du cortex, il relie les deux hémisphères cérébraux entre eux. Le corps calleux est subdivisé en trois portions : (1) la portion antérieure, ou genou, qui connecte les aires préfrontales et les aires orbitofrontales entre les hémisphères gauche et droit, (2) la partie centrale, ou corps, qui relie les régions frontales précentrales et les lobes pariétaux, et (3) la portion postérieure qui relie les lobes temporaux (tapetum) et les lobes occipitaux (splénium).

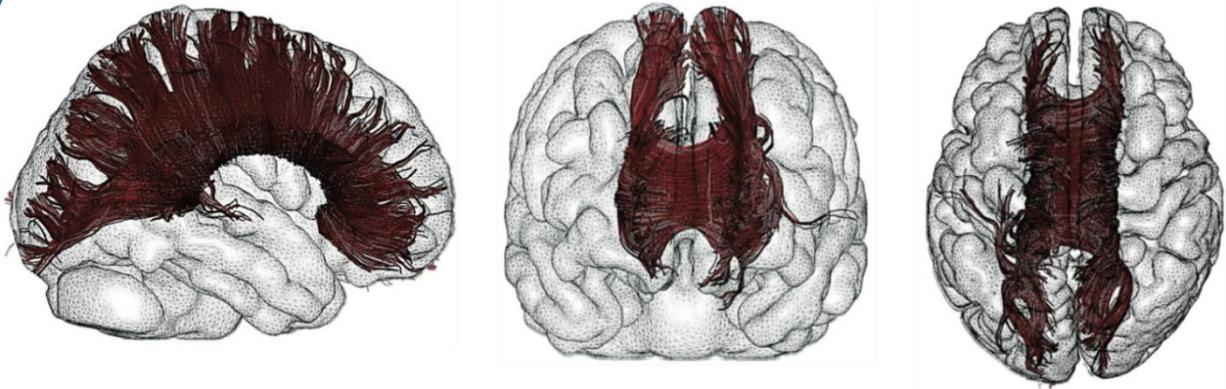


Figure 6. Représentation du corps calleux.

Représentation en vue latérale droite (à gauche), en vue de face (au centre) et en vue de haut (à droite). Figure extraite de Catani & Thiebaut de Schotten, 2008.

Les HAV ont été associées à une augmentation de connectivité structurelle dans le corps calleux, à la fois dans sa partie antérieure en connectant entre elles les régions frontales gauche et droite du langage (Hubl et al., 2004) et dans sa partie postérieure en connectant les aires auditives temporales (Mulert et al., 2012) chez des patients avec des HAV comparés à des sujets sains ou à des patients sans HAV (**Annexe 6**). Les connexions interhémisphériques via le corps calleux joueraient un rôle dans la genèse des HAV (Mulert et al., 2012; Steinmann et al., 2014).

En résumé, deux faisceaux de substance blanche semblent particulièrement impliqués dans la genèse des HAV chez des personnes atteintes de schizophrénie : le faisceau arqué gauche reliant les régions frontales et temporo-pariétales et les projections transcalleuses interhémisphériques antérieures et postérieures du corps calleux.

Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le lien entre les altérations de la connectivité structurelle et les symptômes de la schizophrénie comme les HAV en comparant des patients avec des HAV à des patients sans HAV. Par ailleurs, une meilleure connaissance des origines de ces altérations anatomiques pourrait apporter une meilleure compréhension des perturbations des interactions fonctionnelles. En outre, des altérations de la structure ou de la connectivité structurelle peuvent entraîner des perturbations de la connectivité fonctionnelle.

III.4. Connectivité fonctionnelle des HAV

III.4.1. Lors d'une tâche cognitive

La connectivité fonctionnelle peut être mesurée avec l'IRMf ou avec la TEP au moyen d'une tâche d'activation cérébrale ou encore pendant l'état de repos conscient. Elle est déterminée par une analyse statistique entre les signaux BOLD moyens pour l'IRMf, ou le débit sanguin cérébral régional pour la TEP, enregistrés entre des régions cérébrales spatialement distantes. Plusieurs analyses sont utilisées dont les plus communes sont le calcul du coefficient de corrélation et la méthode des modèles causaux dynamiques (ou DCM pour *Dynamic Causal Modeling* en anglais) (Friston et al., 2003).

Les études princeps de connectivité fonctionnelle dans la schizophrénie ont exploré les données de l'IRMf et de la TEP collectées lors de la réalisation de tâches cognitives, le plus souvent langagières comme la génération de mots (Friston & Frith, 1995) ou le complètement de « phrases à trou » (Lawrie et al., 2002) (**Annexe 7**). Ces études ont mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle fronto-temporale dans l'hémisphère gauche associée aux HAV entre le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus temporal supérieur (Lawrie et al., 2002) et entre l'aire de Wernicke et l'aire de Broca (Ćurčić-Blake et al., 2013) (**Annexe 7**). Cette dernière étude de connectivité effective suggère une réduction du flux d'information provenant de l'aire de Wernicke vers l'aire de Broca qui serait alors moins contrainte par les informations perceptuelles provenant du cortex temporal entraînant une augmentation de son activité et l'apparition des HAV.

Une autre étude de connectivité effective sur des données d'IRMf a montré que le fait d'identifier la source d'une voix préenregistrée était lié à l'action du gyrus temporal supérieur gauche sur le cortex cingulaire antérieur chez des sujets témoins et des patients atteints de schizophrénie sans HAV. Les auteurs ont constaté un déficit d'intégration fonctionnelle entre ces deux régions chez les patients souffrant d'HAV (Mechelli et al., 2007) (**Annexe 7**).

Alors que les études semblent indiquer une perte de connectivité fonctionnelle entre les régions impliquées à la fois dans le langage et les HAV chez des patients souffrant d'HAV, Benetti et al. (Benetti et al., 2013) (**Annexe 7**) rapportent des résultats contradictoires. Lors

d'une tâche de complèment de phrases pendant des enregistrements d'IRMf, ils ont mis en évidence une réduction de connectivité fronto-temporale, entre le gyrus frontal inférieur gauche et le gyrus temporal moyen gauche, chez des patients n'ayant pas d'HAV comparés à des sujets sains. Les patients souffrant d'HAV montraient des valeurs de connectivité fonctionnelle intermédiaires entre les patients sans HAV et les participants sains. Ceci suggère que contrairement à certains résultats (Ćurčić-Blake et al., 2013; Lawrie et al., 2002), une altération plus sévère de la voie fronto-temporale n'est pas nécessairement rattachée à l'émergence des HAV. Toutefois, cette différence pourrait être due au fait que ce soit des patients avec un premier épisode psychotique ou à « ultra haut risque » de transition psychotique et non des personnes avec un diagnostic de schizophrénie.

III.4.2. A l'état de repos

La connectivité fonctionnelle peut aussi être explorée à partir des informations provenant de l'IRMf au repos au cours de laquelle le sujet n'est engagé dans aucune tâche spécifique (Raichle et al., 2001; Rogers et al., 2007).

Plusieurs analyses statistiques peuvent être appliquées dont les plus communes sont l'analyse basée sur une ROI ou l'analyse en composantes indépendantes (*Independent Component Analysis [ICA]*). Pour la première méthode, le signal BOLD moyen d'une région définie est corrélé avec le signal BOLD des autres voxels du cerveau ou d'une autre ROI. Pour la seconde méthode, des patterns de connectivité fonctionnelle au sein de réseaux cérébraux spatialement distribués sont générés à partir des données d'IRMf au repos sans besoin de région de référence.

Dans le contexte de la schizophrénie, les études se sont intéressées à la connectivité fonctionnelle, d'une part, entre les régions cérébrales impliquées dans le traitement du langage et les HAV et, d'autre part, entre les régions appartenant aux réseaux du repos notamment le Réseau par défaut (en anglais DMN, pour *Default-Mode Network*).

Ce réseau désigne un ensemble de régions cérébrales dont l'activité est plus importante pendant l'état de repos conscient et diminue lors de la réalisation d'une tâche cognitive ; on dit alors que ce réseau « se désengage » (Raichle et al., 2001; Shulman et al., 1997). Au niveau anatomique, le DMN comprend le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur/rétrosplénial, les lobules pariétaux inférieurs, la JTP et le lobe temporal médian

(Andrews-Hanna, 2012; Andrews-Hanna et al., 2014; Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001) (Figure 7).

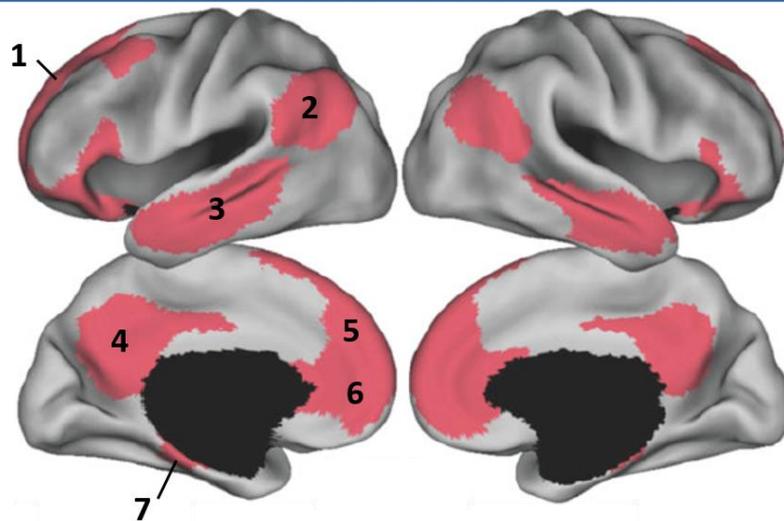


Figure 7. Le réseau par défaut ou DMN.

Le DMN comprend plusieurs régions cérébrales incluant le cortex préfrontal médian (1) dorsal (5) et ventral (6), la jonction temporo-pariétale et les lobules pariétaux inférieurs (2), le cortex temporal (3), le cortex cingulaire postérieur/ le cortex rétrosplénial (4) et le lobe temporal médian comprenant l'hippocampe et le parahippocampe (7). Figure adaptée de Andrews-Hanna et al., 2014.

Son activité est anti-corrélée avec celle du réseau positif lié à la tâche (en anglais *task-positive network*, TPN), qui constitue un ensemble de régions communément activé lors de tâches nécessitant de l'attention (Fox et al., 2005). Le TPN peut être divisé en différents sous-réseaux tels que le réseau de saillance (en anglais *salience network [SN]*), comprenant les parties antérieures de l'insula et du cortex cingulaire, et le réseau de contrôle exécutif (en anglais *central executive network [CEN]*), comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex pariétal postérieur (Fox et al., 2005; Menon & Uddin, 2010). Le SN, visible lors des enregistrements d'IRMf au repos, est impliqué dans la sélection des stimuli pertinents pour générer des réponses comportementales appropriées. De ce fait, il permet la transition entre le DMN et le CEN (Menon & Uddin, 2010).

L'étude du DMN représente une nouvelle approche pour étudier la connectivité fonctionnelle chez les patients souffrant d'un trouble neuropsychiatrique et, particulièrement intéressante, dans la schizophrénie car il reflèterait des activités mentales liées à la pensée spontanée, au monologue interne, l'introspection, la référence à soi, l'attention et la mémoire épisodique autobiographique (Broyd et al., 2009; Buckner et al., 2008; Mason et al., 2007;

Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012) qui sont perturbées et qui pourraient être associées au phénomène hallucinatoire (Frith, 1995; Waters et al., 2006). De plus, l'activité du DMN ne nécessite aucune tâche cognitive contrairement aux enregistrements d'IRMf d'activation cérébrale, qui en fonction de l'état cognitif et psychique des patients, peuvent s'avérer complexes, difficiles à contrôler et très variables.

Des travaux étudiant la connectivité fonctionnelle au repos chez des patients souffrant d'HAV comparés à des témoins sains, soulignent une diminution de connectivité associée à ce symptôme. Sa sévérité était corrélée avec une réduction de la connectivité fonctionnelle au repos entre la JTP gauche et le cortex cingulaire antérieur bilatéral et entre la JTP gauche et les deux amygdales (Vercammen, Knegtering, den Boer, et al., 2010) ainsi qu'entre le gyrus temporal supérieur gauche et l'hippocampe gauche (Sommer, Clos, Meijering, Diederer, & Eickhoff, 2012) (**Annexe 7**). A l'inverse, les travaux de Hoffman et al. ont rapporté une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein d'une boucle cortico-striatale comprenant l'aire de Wernicke, l'aire de Broca et le putamen, chez les patients avec des HAV comparés aux patients sans hallucinations de ce genre (Hoffman, Fernandez, Pittman, & Hampson, 2011; Hoffman & Hampson, 2012). Le cortex auditif primaire gauche (gyrus de Heschl) présentait aussi des diminutions de connectivité fonctionnelle avec son homologue dans l'hémisphère droit (Gavrilescu et al., 2010) et avec d'autres régions, l'hippocampe droit et le thalamus (Shinn et al., 2013) chez les patients ayant des HAV comparés à des sujets sains et aux patients sans HAV. Par ailleurs, une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos a été retrouvée entre le gyrus de Heschl et des régions fronto-pariétales gauche, incluant le lobule pariétal supérieur gauche et le gyrus frontal moyen gauche, chez les patients hallucinés. En outre, la connectivité fonctionnelle entre le gyrus de Heschl et le gyrus frontal inférieur gauche, le gyrus temporal supérieur gauche et le cortex cingulaire était corrélée positivement avec la sévérité des HAV (Shinn et al., 2013).

Concernant la connectivité fonctionnelle au sein du DMN liée aux HAV dans la schizophrénie, une diminution de la connectivité fonctionnelle dans ce réseau, et plus précisément, entre le cortex cingulaire postérieur et l'hippocampe a été mise en évidence chez des patients atteints de schizophrénie paranoïde avec des antécédents d'HAV (Rotarska-Jagiela et al., 2010) et chez des patients avec des HAV résistantes (Alonso-Solís et al., 2015) (**Annexe 7**). De plus, la diminution de la connectivité fonctionnelle dans l'hippocampe gauche était corrélée avec la sévérité des HAV (Rotarska-Jagiela et al., 2010) suggérant un rôle du DMN

dans la genèse des hallucinations (Jardri et al., 2013; Northoff, 2014; Northoff & Qin, 2011; Rotarska-Jagiela et al., 2010).

Une des hypothèses pour expliquer un possible rôle du DMN dans la génération des HAV (Northoff, 2014; Northoff & Qin, 2011) suggère qu'une activité au repos anormalement élevée dans le DMN induirait à son tour une augmentation d'activité dans le cortex auditif. Cette suractivation pathologique du cortex auditif est alors « interprétée » comme une réponse physiologique induite par un stimulus externe inexistant, générant ainsi une HAV. Une étude supporte cette hypothèse en montrant une hyperactivation (réduction du désengagement) et une hyperconnectivité fonctionnelle dans le DMN chez des patients atteints de schizophrénie comparativement à des sujets sains (Whitfield-Gabrieli et al., 2009) (**Annexe 7**).

Les travaux de Jardri et al. (Jardri et al., 2013) ont exploré avec l'IRMf au repos la relation entre les hallucinations et la connectivité fonctionnelle du DMN chez des adolescents sans traitement médicamenteux présentant un premier épisode psychotique comparés à des témoins sains (**Annexe 7**). En utilisant une procédure d'ICA, les auteurs révèlent une dynamique d'anti-corrélation entre les fluctuations du signal BOLD du DMN et celles de régions sensorielles associatives pendant les hallucinations, indépendamment de leurs modalités (auditives, visuelles ou audio-visuelles). L'expérience hallucinatoire émergerait d'un désengagement spontané du réseau chez les patients avec des hallucinations, corrélé à une hyperactivation des régions sensorielles associatives comme l'insula antérieure, le gyrus frontal inférieur, le lobule pariétal inférieur et le gyrus temporal supérieur pour la modalité auditive. Ce désengagement du DMN lors de l'apparition des hallucinations chez les patients est comparable à la désactivation de ce réseau observée chez des sujets sains lors de la présentation de stimuli auditifs (écoute de sons, de mots et de phrases). Par ailleurs, les auteurs remarquent que le recrutement du gyrus de Heschl n'est pas nécessaire à l'émergence des hallucinations auditives.

D'autre part, les auteurs explorent aussi la stabilité spatiale et temporelle du DMN en fonction de la sévérité des hallucinations, quelles que soient leurs modalités sensorielles. Leurs résultats montrent une diminution de la stabilité spatiale du DMN, en comparant ce réseau de régions généré chez chaque patient à un *template* (ou modèle) du DMN généré à partir de 20 sujets sains. Cette diminution était corrélée négativement avec la sévérité des hallucinations. Ces résultats traduisent des différences dans les relations entre les régions du DMN chez les patients hallucinés comparés au *template* DMN, lesquelles étaient plus marquées lorsque les hallucinations étaient plus sévères. Leurs résultats ont aussi rapporté une diminution de la

stabilité temporelle du réseau chez les patients avec des hallucinations comparés à des patients non hallucinés. Cette instabilité était corrélée avec la sévérité des hallucinations et traduirait un désengagement du réseau pendant les hallucinations. L'instabilité temporelle du DMN était maintenue pendant les périodes sans hallucinations chez les patients. Leur étude supporte une instabilité de la connectivité fonctionnelle du DMN chez les patients souffrant d'hallucinations comparés à un groupe de sujets sains qui pourrait être la conséquence d'un dysfonctionnement de ce réseau ou d'une coordination perturbée entre celui-ci et le SN.

Des perturbations de connectivité fonctionnelle entre la partie antérieure du DMN et le SN ont également été rapportées chez des patients souffrant d'HAV résistantes comparés à des sujets sains (Alonso-Solís et al., 2015). De telles perturbations pourraient entraîner une mauvaise attribution des stimuli internes qui seraient finalement perçus comme externes. Des anomalies inter-réseaux entre le DMN et le SN pourraient donc être responsables de l'occurrence des HAV dans la schizophrénie (Alonso-Solís et al., 2015; Jardri et al., 2013).

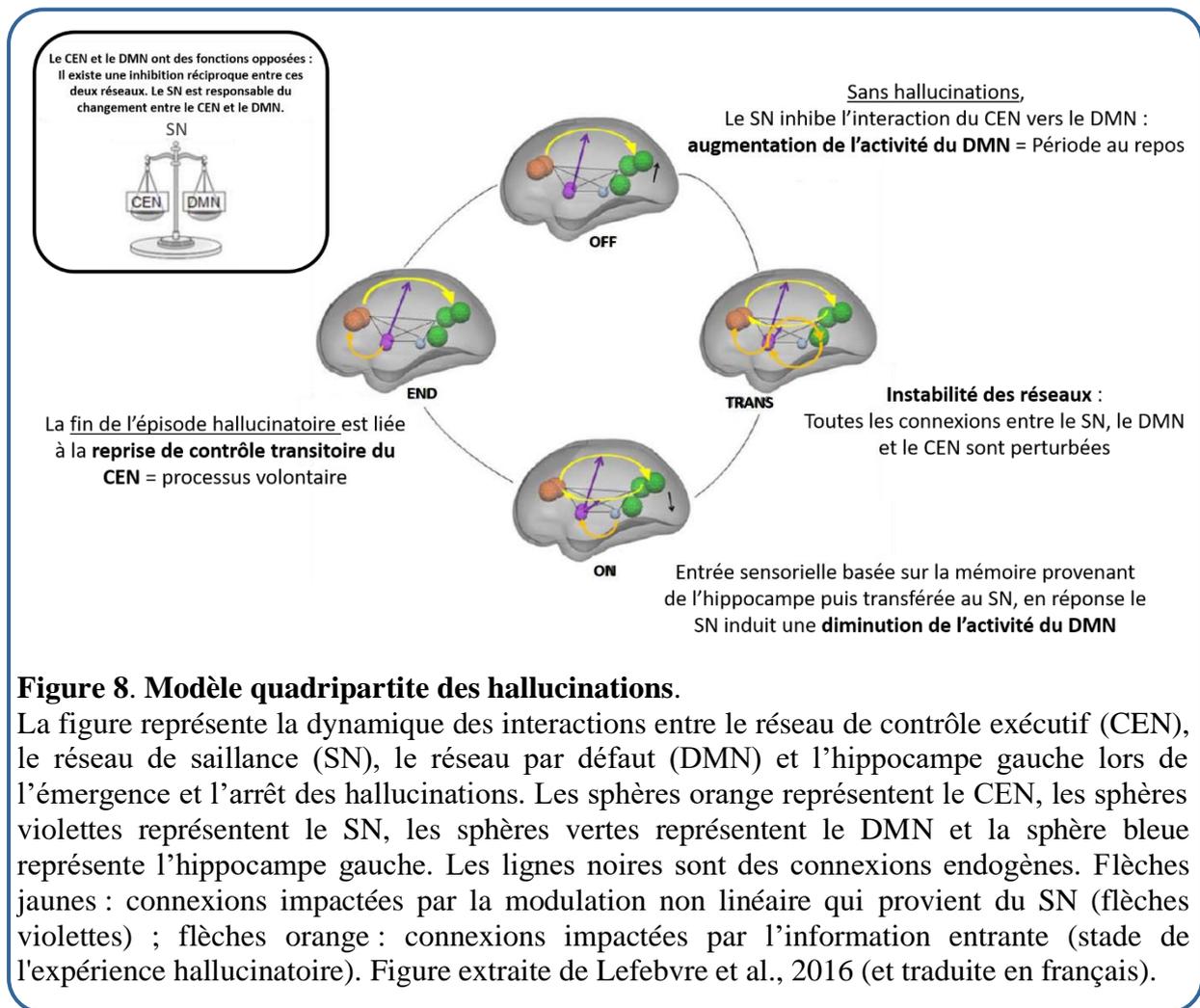
En complément de ces travaux, une étude récente de connectivité effective a montré une dynamique d'interaction perturbée entre les composants d'un modèle quadripartite, comprenant le DMN, le SN, le CEN et l'hippocampe gauche, au cours de l'expérience hallucinatoire (Lefebvre et al., 2016). Le désengagement du DMN résulterait d'interactions perturbées entre l'hippocampe, le SN et le DMN. Lors de l'émergence des hallucinations (indépendamment de leur modalité), des stimuli sensoriels provenant de l'hippocampe seraient transférés vers le SN, qui en réponse induirait une diminution de l'activité du DMN (désengagement). A l'inverse, la sortie de l'épisode hallucinatoire serait associée à l'action de renforcement de l'activation du CEN par le SN, suggérant une reprise de contrôle par le CEN (**Figure 8 ; Annexe 7**).

Récemment, une étude a exploré les dynamiques de connectivité fonctionnelle au cours du temps de l'examen d'IRMf et a rapporté que la prédisposition aux HAV chez des patients atteints de schizophrénie (et non la sévérité actuelle des HAV) corrélait négativement avec l'anti-corrélation observée entre le DMN et les réseaux de tâches positives (Weber et al., 2020). Ces données récentes soutiennent l'hypothèse d'une instabilité du DMN dans le temps ainsi que des perturbations dans les interactions dynamiques entre les réseaux intrinsèques chez les patients souffrant d'HAV (**Annexe 7**).

De plus, la connectivité fonctionnelle entre le DMN et le réseau du langage (cortex préfrontal bilatéral et JTP gauche) serait réduite chez les patients atteints de schizophrénie avec des HAV comparés à des sujets sains (Kubera et al., 2020). Toutefois, la force de connectivité entre ces réseaux n'était pas corrélée à la sévérité des HAV. Cette étude met en évidence un lien entre les fonctions sous-tendues par le réseau du langage (i.e., langage, parole) et le DMN (e.g., processus de référence à soi) soulignant une relation entre la parole et l'attribution à soi. Un déficit de connectivité fonctionnelle entre le DMN et les régions impliquées dans le langage expliquerait un défaut d'attribution de la parole interne dans la schizophrénie interprétée comme une HAV (**Annexe 7**).

D'autres travaux ne réussissent pas à montrer une différence de connectivité fonctionnelle dans le DMN entre des patients souffrant d'HAV persistantes et des sujets sains mais rapportent néanmoins une corrélation positive entre la sévérité des HAV et la connectivité fonctionnelle du cortex cingulaire antérieur gauche, du gyrus temporal supérieur gauche et du cortex préfrontal latéral droit (Wolf et al., 2011) (**Annexe 7**). Ces perturbations de connectivité pourraient aussi sous-tendre l'existence des HAV résistantes dans la schizophrénie.

En résumé, une diminution de la connectivité fonctionnelle a été mise en évidence dans la voie fronto-temporale de l'hémisphère gauche lors de réalisation de tâches langagières associée à la sévérité des HAV dans la schizophrénie. Concernant la connectivité fonctionnelle au repos, les études sont plus hétérogènes (méthodes d'analyse et choix des ROI différents), il est ainsi difficile d'établir un consensus entre les modifications de la connectivité fonctionnelle et les HAV. Toutefois, certaines régions clés impliquées dans les HAV dans la schizophrénie (JTP gauche et cortex auditif) semblent présenter des perturbations de connectivité fonctionnelle avec d'autres régions corticales et sous-corticales. Concernant le DMN, les études prometteuses restent insuffisantes pour identifier un lien robuste entre la connectivité fonctionnelle de ce réseau et les HAV. D'autres réseaux comme le SN et le CEN sont également des pistes de recherche intéressantes à explorer.



L'imagerie cérébrale a permis d'explorer et de mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents des HAV dans la schizophrénie. L'expérience de ce symptôme a ainsi été associée à des anomalies à la fois anatomique et fonctionnelle dans différentes régions du cerveau.

En résumé, les HAV ont été associées à une diminution du volume de substance grise dans le gyrus temporal supérieur, principalement dans l'hémisphère gauche, ainsi qu'à une réduction de l'épaisseur corticale et de la surface des sillons dans cette région. Les HAV ont été associées à une augmentation d'activité cérébrale dans le gyrus temporal supérieur (incluant l'aire de Wernicke) et moyen gauche, le gyrus frontal inférieur (incluant l'aire de Broca), le cortex pariétal inférieur, l'insula, l'hippocampe et le parahippocampe pendant l'expérience des HAV. L'émergence de HAV implique donc les régions impliquées dans le traitement du langage, de la conscience et de la mémoire. Les HAV seraient donc la conséquence d'une

production/perception erronée de la parole interne ^{et/ou} l'émergence de souvenirs auditifs à la conscience. Lors de tâche de langage, une hypoactivation des gyri temporaux supérieur et moyen ainsi que du gyrus cingulaire antérieur soulignerait un dysfonctionnement du biais attentionnel favorisant le traitement des entrées générées en interne au détriment de celles générées en externe et un déficit du self-monitoring qui serait alors responsable de l'attribution erronée de la parole interne comme des HAV.

Ces atteintes locales s'accompagnent, et seraient probablement le résultat, d'un dysfonctionnement de la connectivité cérébrale. Une diminution de connectivité structurelle dans le faisceau arqué gauche et une augmentation de connectivité interhémisphérique via le corps calleux joueraient un rôle dans l'émergence des HAV. Au niveau fonctionnel, une diminution de la connectivité fonctionnelle fronto-temporale a été mise en évidence chez les patients atteints de schizophrénie. Une diminution du flux d'information provenant de l'aire de Wernicke vers l'aire de Broca entraînerait une augmentation d'activité de l'aire de Broca et l'apparition des HAV. D'autre part, les HAV ont aussi été liées à une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales composant le réseau du DMN, et probablement une instabilité de ce réseau au cours du temps chez les patients hallucinés. Des perturbations entre ce réseau et d'autres réseaux cérébraux, notamment le SN et le CEN pourraient aussi être impliquées dans l'apparition des HAV.

Dans la section suivante, nous aborderons la prise en charge thérapeutique des HAV chez les patients atteints de schizophrénie, en présentant brièvement les traitements pharmacologiques employés pour réduire ce symptôme, puis nous citerons les recours thérapeutiques possibles en cas de résistance à ces traitements.



IV. Prise en charge thérapeutique des hallucinations

IV.1. Traitements pharmacologiques

En pratique, les antipsychotiques (ou neuroleptiques) constituent le traitement courant des symptômes psychotiques, comme les HAV, dans la schizophrénie. Ces traitements sont divisés en deux catégories : les antipsychotiques typiques (de première génération) et les antipsychotiques atypiques (de deuxième génération).

Les antipsychotiques typiques sont des molécules agissant par antagonisme (blocage) des récepteurs dopaminergiques D₂. Ils empêchent la dopamine de se fixer à son récepteur et ainsi régulent l'activité cérébrale, principalement dans la voie mésolimbique (Stahl, 2015). Cependant, ils bloquent aussi les récepteurs D₂ à travers le cerveau entier, entraînant des effets secondaires non négligeables (e.g., effets extrapyramidaux, symptômes négatifs iatrogènes, effets dépressogènes).

Les antipsychotiques atypiques ont des propriétés antagonistes des récepteurs D₂ et des récepteurs à la sérotonine. Leur affinité moindre pour les récepteurs D₂ leur permet une dissociation plus rapide des récepteurs et réduit ainsi les effets secondaires tout en conservant une action équivalente sur les symptômes psychotiques. De plus, l'antagonisme sérotoninergique permet de limiter les effets indésirables de l'antagonisme dopaminergique et ainsi d'éviter des symptômes négatifs et cognitifs (Stahl, 2015). En bloquant ces récepteurs, les antipsychotiques ont la capacité de moduler l'activité cérébrale.

Des études de neuroimagerie ont cherché à identifier quelles modifications les antipsychotiques pouvaient induire sur le fonctionnement cérébral mais aussi sur la structure anatomique du cerveau. Une revue et méta-analyse récente ont rapporté que les antipsychotiques induisent des modifications du débit sanguin cérébral au repos mesuré avec différentes techniques d'imagerie (TEP, SPECT, inhalation de xénon) en comparant des patients atteints de schizophrénie traités par antipsychotiques, des patients non traités et des sujets sains (Goozée et al., 2014). Les résultats ont montré que le débit sanguin cérébral au repos augmente dans le noyau caudé gauche et diminue dans le gyrus frontal médial, le cervelet et le thalamus droit chez les patients traités. La localisation de ces modifications variait selon le type d'antipsychotiques : les antipsychotiques typiques influençaient préférentiellement les régions sous-corticales des ganglions de la base tandis que les antipsychotiques atypiques influençaient plutôt l'activité corticale des régions frontales.

La prise des antipsychotiques pourrait aussi moduler la connectivité fonctionnelle dans la schizophrénie. Ces traitements auraient alors le potentiel de normaliser les éventuelles modifications de connectivité fonctionnelle liées à la pathologie (Abbott et al., 2011; Lui et al., 2010).

Une étude comparant 19 patients traités avec de l'olanzapine (antipsychotique atypique) pendant huit semaines à 19 sujets contrôles a analysé la force de connectivité fonctionnelle au sein du DMN (Sambataro et al., 2010). Les auteurs ont comparé les mesures de connectivité

issues d'examens d'IRMf effectués à quatre et huit semaines du traitement et rapportent que la prise d'olanzapine était associée à l'augmentation de la connectivité fonctionnelle dans la partie préfrontale ventro-médiane du DMN.

Une autre étude a étudié l'effet des antipsychotiques atypiques chez des patients atteints de schizophrénie n'ayant jamais été traités avec des antipsychotiques (Lui et al., 2010). Ces auteurs rapportent une augmentation de l'amplitude des fluctuations de basse fréquence du signal BOLD dans les cortex préfrontaux et pariétaux, dans le cortex temporal supérieur gauche et dans le noyau caudé droit, normalisée après un traitement à court terme (six semaines) chez les patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains. Ils constatent aussi une réduction de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN chez ces patients, comparativement aux sujets sains, sans modification après le traitement.

Plusieurs méta-analyses sur des études longitudinales explorant les changements progressifs de structure cérébrale lors d'un traitement antipsychotique (Fusar-Poli et al., 2013; Radua et al., 2012; Vita, De Peri, Deste, Barlati, & Sacchetti, 2015) rapportent une même constatation : les diminutions de volumes de substance grise les plus sévères chez les patients traités par des antipsychotiques (comparés à des patients non traités) sont associées aux doses d'antipsychotiques les plus élevées. Par ailleurs, les altérations progressives des volumes corticaux de substance grise dans cette affection seraient différentes selon le type d'antipsychotiques.

Les traitements antipsychotiques sont les traitements de première intention. Ils peuvent être transitoirement associés entre eux mais aussi à des antidépresseurs, à des anxiolytiques pour réduire l'anxiété et les troubles du sommeil ^{et/ou} à un traitement antiparkinsonien pour réduire les effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques (e.g., tremblements au repos, mouvements lents et rares, rigidité de cette partie du corps). Cependant, ces traitements antipsychotiques ne sont pas toujours efficaces. Dans 25 à 30 % des cas, les HAV persistent à la suite d'une ou plusieurs lignes de traitements pharmacologiques (Shergill, Murray, & McGuire, 1998).

IV.2. Résistance aux traitements pharmacologiques

De nombreuses études ont étudié la schizophrénie résistante. Toutefois, la définition même de la résistance n'est pas clairement établie et différents critères ont été appliqués d'une étude à une autre (Suzuki et al., 2011). Généralement, la schizophrénie est considérée comme résistante aux traitements si le patient présente une faible (ou une absence de) réponse à au moins deux antipsychotiques différents pendant une durée de six semaines et à dose thérapeutique (dose équivalente quotidienne de 600 mg de chlorpromazine par jour) (Howes et al., 2017).

Si la résistance est constatée alors l'introduction de la clozapine, antipsychotique atypique, est recommandée en raison de sa plus grande efficacité dans le traitement de la schizophrénie (Hasan et al., 2012). Néanmoins, ce traitement peut entraîner une agranulocytose, correspondant à la diminution, voire la disparition, d'une lignée de granulocytes (i.e., un type de globules blancs) dans le sang entraînant une infection sévère avec fièvre. Ce traitement n'est donc pas recommandé comme traitement de première instance pour la schizophrénie et les premiers épisodes psychotiques. De plus, environ 40 à 70 % des patients résistants ne présentent pas d'amélioration clinique sous clozapine ((Kane, 1988) ; pour une revue voir (Kane, 1992)).

Une revue systématique récente identifie plusieurs facteurs prédictifs de la résistance au traitement à un stade précoce de la psychose (Bozzatello et al., 2019). Ainsi, un faible fonctionnement pré-morbide, un faible niveau d'éducation, la présence de symptômes négatifs dès le premier épisode psychotique, la consommation de substance, un jeune âge à l'apparition de la psychose, un manque de réponse précoce, une non-adhérence au traitement et une durée de psychose non traitée plus longue seraient des caractéristiques d'une non-réponse aux traitements antipsychotiques.

Quelques études se sont intéressées aux bases cérébrales de la résistance aux traitements (pour une revue, voir (Kochunov et al., 2019; Mouchlianitis et al., 2016)). Comparés aux patients non-résistants, les patients résistants présentaient une réduction de la substance grise dans les régions frontales et de la perfusion des régions temporo-pariétales ainsi qu'une augmentation de la substance blanche et de la perfusion des ganglions de la base (Mouchlianitis et al., 2016). La résistance était associée avec des altérations plus marquées dans certains

faisceaux de substance blanche, notamment dans le fornix, le corps calleux et le faisceau fronto-occipital supérieur (Kochunov et al., 2019).

Toutefois, ces études portent sur la résistance aux traitements de la schizophrénie et non uniquement sur la résistance aux traitements des HAV. Une étude a mis en évidence une augmentation du débit sanguin cérébral dans le gyrus temporal gauche et le gyrus supramarginal droit étendu au cortex temporo-pariétal chez les patients avec des HAV résistantes comparés à des patients n'ayant pas d'HAV ou pas HAV résistantes aux traitements pharmacologiques (Wolf et al., 2012).

La neurobiologie de la résistance aux traitements pharmacologiques dans la schizophrénie reste insuffisamment comprise. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre ce processus et d'identifier les patients les plus susceptibles de présenter ou non une résistance médicamenteuse.

Pour pallier à cette impasse des traitements pharmacologiques chez les patients résistants, des thérapies alternatives existent. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'usage de la thérapie cognitive et comportementale (TCC), des interventions familiales, des interventions médico-pédagogiques, l'aide à la réinsertion et la sismothérapie (Haute Autorité de Santé, Juin 2007). De plus, il existe d'autres interventions thérapeutiques non pharmacologiques prometteuses pour le traitement plus particulier des HAV résistantes, actuellement en cours de recherche, comme les techniques de neurostimulation non-invasive, incluant la stimulation magnétique transcrânienne (Aleman et al., 2007; Kennedy et al., 2018) et la stimulation transcrânienne par courant direct (Brunelin et al., 2012; Kim et al., 2019), le neurofeedback (McCarthy-Jones, 2012) ou plus récemment la thérapie par avatar (du Sert et al., 2018).

En 2016, notre équipe a publié une revue de la littérature sur les altérations de la connectivité cérébrale associées avec les HAV dans la schizophrénie et l'intérêt des nouvelles approches thérapeutiques par stimulation cérébrale non-invasive (Thomas et al., 2016) (**Annexe 2**).

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS), de par sa capacité à moduler la plasticité cérébrale de réseaux neuronaux spécifiques, représente un outil thérapeutique

d'intérêt majeur dans le traitement de symptômes associés à des troubles de la connectivité cérébrale, telles que les HAV dans la schizophrénie.



Le traitement de première instance des HAV sont les antipsychotiques typiques et atypiques. Leurs mécanismes d'action et leur impact sur le fonctionnement cérébral diffèrent selon le type d'antipsychotique. Ces traitements peuvent entraîner des effets indésirables et, pour un tiers des patients, ils ne sont pas efficaces pour réduire la symptomatologie hallucinatoire. La schizophrénie est considérée comme résistante aux traitements après l'échec de deux antipsychotiques différents.

Pour pallier à cette impasse thérapeutique, des interventions non-pharmacologiques sont employées, en complément de ces traitements, pour réduire les HAV persistantes chez des patients atteints de schizophrénie. Les approches thérapeutiques par stimulation cérébrale non-invasive semblent prometteuses pour cibler spécifiquement les perturbations associées aux HAV.



Synthèse du chapitre 1

Les hallucinations auditives verbales (HAV) sont des perceptions langagières sans stimulus externe approprié. Elles peuvent être décrites selon plusieurs modalités et se manifestent différemment d'un individu à l'autre. Les HAV sont un des symptômes les plus caractéristiques de la schizophrénie et représentent un handicap majeur dans la vie quotidienne du patient.

Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour expliquer l'émergence de ce symptôme et enrichis par des études en imagerie cérébrale. Les HAV ont été associées à des altérations cérébrales structurelle et fonctionnelle, impliquant principalement les régions recrutées dans le traitement du langage, telles que le gyrus temporal supérieur (incluant l'aire de Wernicke), le gyrus frontal inférieur (incluant l'aire de Broca) et le faisceau arqué dans l'hémisphère gauche. Des perturbations de connectivité interhémisphériques passant par le corps calleux ont aussi été associées à l'émergence des HAV. De plus, des altérations au sein des réseaux cérébraux intrinsèques ont également été identifiées. Le réseau par défaut ou DMN serait particulièrement impliqué. Une diminution de connectivité fonctionnelle au sein de ce réseau serait responsable de l'émergence des HAV. En résumé, de nombreuses preuves avancent que des altérations de connectivité cérébrale seraient à l'origine de l'apparition des HAV dans la schizophrénie.

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique capable de moduler, de manière non-invasive, l'activité et les réseaux cérébraux présentant des perturbations associées aux HAV afin de rétablir les connexions cérébrales anormales et ainsi influencer la symptomatologie des HAV. Dans le chapitre suivant, nous présenterons cette technique, son mécanisme d'action, ses effets neurophysiologiques sur le cerveau et sa relation avec la connectivité cérébrale.

CHAPITRE 2

La stimulation magnétique transcrânienne

Contenu du chapitre

I. Historique de la stimulation magnétique transcrânienne	66
I.1. Des premières stimulations nerveuses... ..	66
I.2. ... A la découverte de l'électromagnétisme	66
I.3. Naissance de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	68
I.4. De la recherche au potentiel thérapeutique de la TMS	69
II. Mécanisme d'action de la TMS	70
II.1. Principe électromagnétique de la TMS	70
II.2. Paramètres techniques	72
II.2.1. Types de bobine	72
II.2.2. Types de courant électrique.....	74
II.2.3. Pattern de stimulation.....	75
II.2.4. Fréquence et intensité de stimulation	76
II.2.5. Localisation de la cible corticale à stimuler	78
II.2.6. Orientation de la sonde.....	79
III. Effets neurophysiologiques induits par la rTMS.....	80
III.1. Effets de la stimulation magnétique sur les neurones.....	81
III.2. Effets de la rTMS sur la plasticité cérébrale	83
III.2.1 Effets en temps réel.....	83
III.2.2 Effets post-stimulation à court terme	84
III.2.3 Effets post-stimulation à long terme et effets thérapeutiques	84
IV. Relation entre la rTMS et la connectivité cérébrale	86
IV.1. Impact de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle	86
IV.2. Influence de la connectivité structurelle sur les effets de la rTMS.....	87
V. Modélisation du champ électrique induit par TMS	90
Synthèse du chapitre 2	95

I. Historique de la stimulation magnétique transcrânienne

I.1. Des premières stimulations nerveuses...

Les premières applications médicales de stimulations cérébrales datent du I^{er} siècle. Scribonius Largus, médecin de l'Empereur romain Claudius, mentionnait l'usage du poisson *Torpedo*, déchargeant de l'électricité sur la tête des patients, pour soulager les migraines (Pascual-Leone & Wagner, 2007).

Bien plus tard, Luigi Galvani (1737 - 1798) s'intéressa aux effets de l'électricité sur les nerfs d'animaux au cours d'une série d'expériences qu'il publia en 1791 dans un commentaire intitulé *De viribus electricitatis in motu musculari. Commentarius* (Commentaire sur les forces électriques dans le mouvement musculaire). Dans une de ses premières observations (en 1781), Galvani rapporta que le contact d'une lame de scalpel avec les nerfs cruraux d'une grenouille entraînait de violentes contractions musculaires de la cuisse. Ces contractions survenaient au moment où des étincelles jaillissaient d'un conducteur d'une machine électrique, placée à bonne distance de la préparation de nerfs. Galvani n'a su expliquer le phénomène qu'il observait et il faudra attendre la découverte de l'électromagnétisme pour établir que les étincelles induisaient des ondes électromagnétiques, captées par la lame métallique du scalpel et transmises au muscle entraînant ainsi sa contraction. Dans cette même série d'expériences, Galvani mis en évidence l'existence de courants électriques dans le nerf de grenouille isolé entraînant une contraction musculaire lorsque le nerf et le muscle sont reliés par un arc métallique. Il en déduira que les animaux ont une électricité propre, qu'il nommera « électricité animale » (Malmivuo & Plonsey, 1995). La découverte de l'activité électrique du cerveau aura lieu à la fin du XIX^{ème} siècle avec les travaux de Richard Caton (en 1875) et Hans Berger (en 1929) (Clarac & Ternaux, 2008).

I.2. ... A la découverte de l'électromagnétisme

Jusqu'au 19^{ème} siècle, l'électricité et le magnétisme sont décrits comme deux phénomènes distincts. La relation entre ces deux phénomènes a été découverte par le physicien et chimiste danois Hans Christian Ørsted (1777-1851). En 1820, lors d'une conférence sur l'analogie entre

l'électricité et le magnétisme à l'université de Copenhague, Ørsted observe que le passage d'un courant électrique dans un fil conducteur fait dévier une aiguille aimantée, placée parallèlement sous le fil (**Figure 9**) (Ørsted, 1820). Ørsted en conclut qu'un champ électrique (qu'il nomme « *conflit électrique* ») forme une hélice autour du fil et agit uniquement sur les particules magnétiques de la matière. Ces particules résistent au passage du champ électrique entraînant dès lors la déviation de l'aiguille. Même si Ørsted ne va pas plus loin dans l'interprétation de ses expériences, celles-ci démontrent qu'un courant électrique induit un champ magnétique. Bien que la découverte de l'électromagnétisme fût attribuée à Ørsted, Gian Domenico Romagnosi (1761-1835) avait déjà observé qu'une aiguille aimantée était déviée par l'influence d'une pile voltaïque dès 1802 (pour une revue, voir Vidal-dourado et al., 2014).

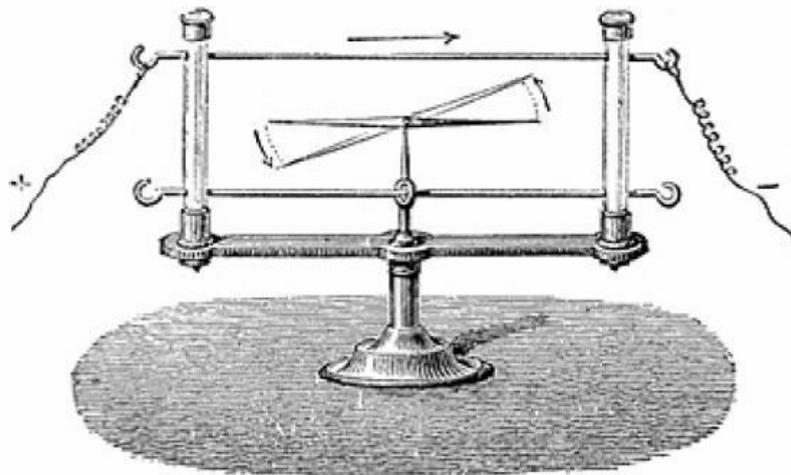


Figure 9. Illustration représentant l'expérience d'Ørsted réalisée en 1820.
Le passage d'un courant électrique dans un fil conducteur fait dévier de 45° une aiguille aimantée, placée parallèlement sous le fil.

Onze ans après les expériences d'Ørsted, Michael Faraday, physicien et chimiste britannique (1791-1867), réalise une série d'expériences à partir desquelles il démontra qu'un bref courant électrique génère un champ magnétique variable, qui à son tour peut induire un nouveau courant électrique dans les conducteurs à proximité (Faraday, 1831). Ainsi, Faraday mis en évidence non seulement qu'un courant électrique peut produire un champ magnétique mais aussi, qu'un champ magnétique peut générer un courant électrique.

Ce phénomène d'induction électromagnétique est à l'origine du fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne (en anglais *Transcranial Magnetic Stimulation [TMS]*).

I.3. Naissance de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

A la fin du 19^{ème} siècle, Jacques Arsène d'Arsonval, médecin et physicien français (1851-1940), réalise la première expérience de stimulation magnétique non invasive du cortex cérébral humain (D'Arsonval, 1896). Pour cela, il applique un champ magnétique variable à haute fréquence (42 Hertz, 110 Volts et 30 Ampères) à travers une large bobine fait de minces tubes en laiton entourant la tête du sujet (**Figure 10**). D'Arsonval reporte l'apparition de phosphènes (sensations lumineuses étincelantes, statiques ou en mouvement, de courte durée), de vertiges voire de syncopes chez certains individus. Il attribuera ces effets physiologiques à la stimulation des cellules rétiniennes. D'autres reproduiront ces expériences et rapporteront également l'apparition de phosphènes chez les sujets (Magnusson & Stevens, 1914; Thompson, 1910).

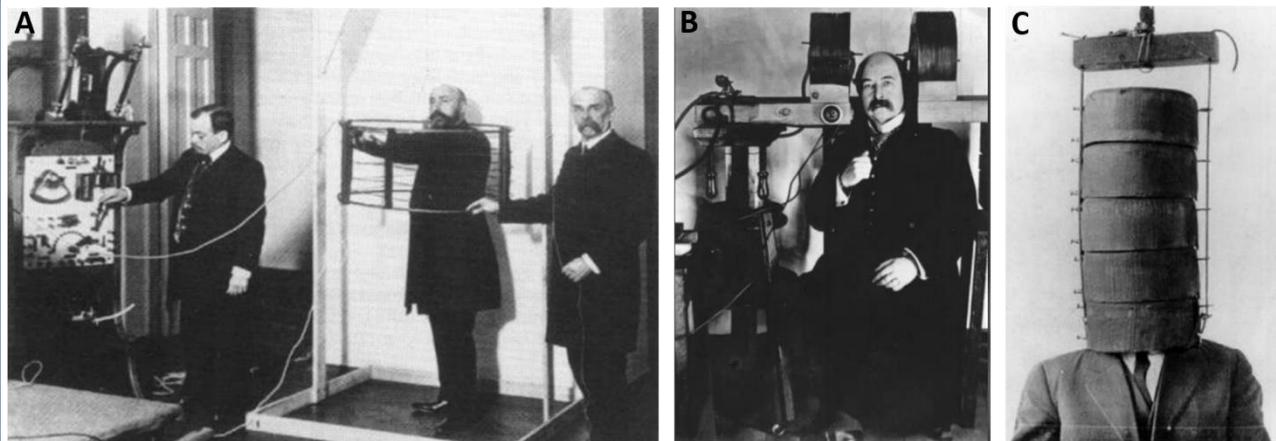
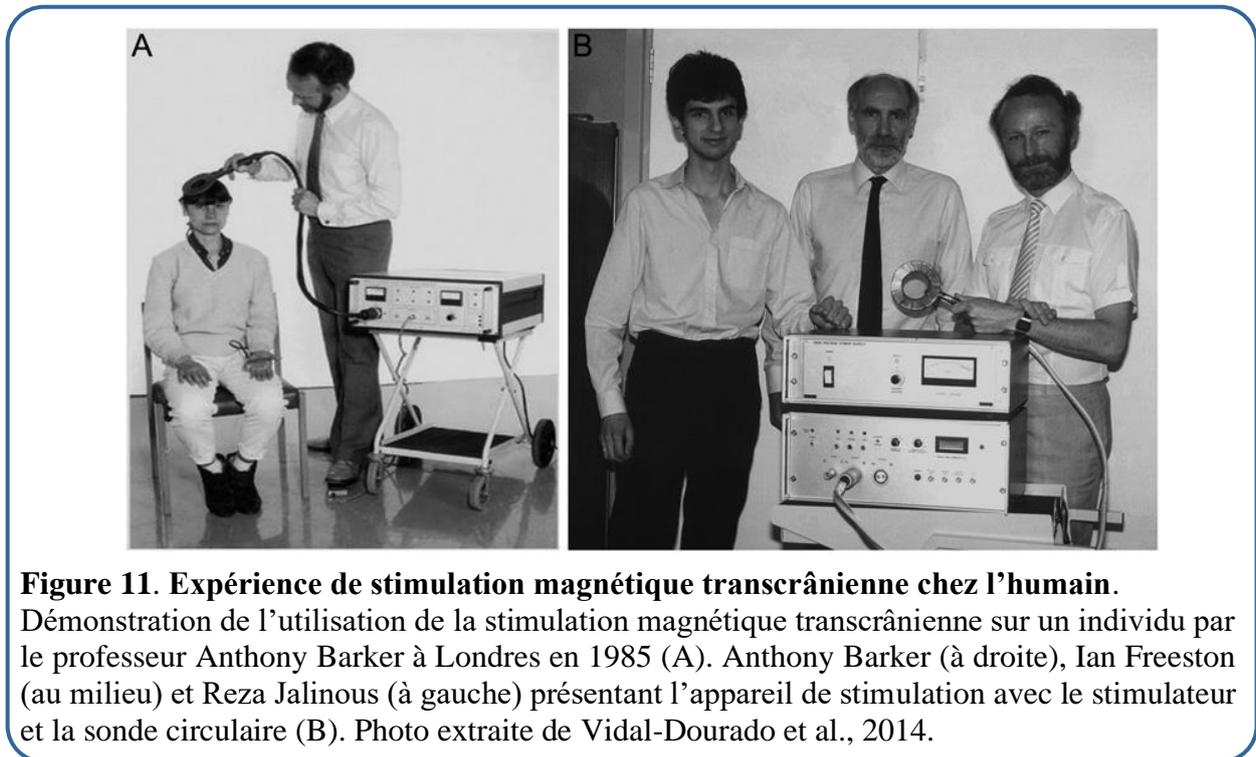


Figure 10. Premières expériences de stimulation magnétique chez l'humain.

Expériences réalisées par Arsène d'Arsonval (à droite sur la figure A) dont un des assistants (au milieu) est au centre d'une large bobine de stimulation magnétique (A), et l'induction de phosphènes lors des expériences de Silvanus Thompson (B) et Magnusson et Stevens (C).

En 1985, Anthony Barker et ses collègues réalisèrent la première étude de stimulation magnétique transcrânienne chez l'humain (Barker et al., 1985). Contrairement à l'expérience de d'Arsonval, la bobine de stimulation est plus petite permettant une stimulation du cortex focalisée sur une région cérébrale, et non sur l'ensemble du cerveau. Ils mirent alors en évidence que l'application d'un champ magnétique pulsé, généré par une bobine circulaire, sur le cuir chevelu, au niveau du cortex moteur, induisait des contractions musculaires dans la main ou la jambe controlatérale au cortex stimulé (**Figure 11**). Cette nouvelle technique de stimulation du cortex cérébral a l'avantage d'être non-invasive et indolore, contrairement à la stimulation

électrique transcrânienne qui entraînait douleur et inconfort chez les individus (Merton et al., 1982; Polson et al., 1982).



I.4. De la recherche au potentiel thérapeutique de la TMS

Initialement, la TMS a été employé en recherche fondamentale chez le sujet sain pour mieux comprendre les effets neurophysiologiques de la TMS (Barker, 1991; Barker et al., 1985; Cracco et al., 1990) ainsi qu'en neurologie chez des patients épileptiques ou présentant des troubles moteurs pour mieux comprendre ces pathologies (Claus et al., 1988; Hess et al., 1987; Pascual-Leone et al., 1991; Reutens & Berkovic, 1992).

La TMS fut utilisée dans le domaine de la psychiatrie suite aux travaux de Bickford et al. (Bickford et al., 1987) et de Pascual-Leone et al. (Pascual-Leone et al., 1991) montrant par hasard des modifications transitoires de l'humeur après stimulation du cortex moteur chez des individus sains. A partir de cette découverte, les travaux de recherche sur l'effet de la TMS se sont particulièrement intéressés à son potentiel thérapeutique pour diverses pathologies psychiatriques, notamment la dépression (George et al., 1995) ou les hallucinations auditives dans la schizophrénie (Hoffman et al., 1999).

A ce jour, la TMS est utilisée en tant qu'outil thérapeutique en psychiatrie, en neurologie et en médecine de réadaptation, pour moduler des processus de plasticité cérébrale et ainsi restaurer des niveaux d'excitabilité corticale adéquats au sein des régions altérées (pour des revues récentes, voir Polanía et al., 2018; Valero-cabré et al., 2017). La TMS est indolore, ne nécessite pas d'anesthésie et entraîne peu d'effets secondaires indésirables (Lefaucheur et al., 2011; Rossi et al., 2009).



La découverte de l'électromagnétisme au 19^{ème} siècle a introduit les fondements du mécanisme d'action de la TMS. Les premières expériences chez l'Humain ont montré sa capacité à moduler l'excitabilité corticale de manière non-invasive et sans douleur, contrairement aux stimulations électriques transcrâniennes. De façon fortuite, des chercheurs ont révélé son potentiel thérapeutique pour diverses pathologies cérébrales.



II. Mécanisme d'action de la TMS

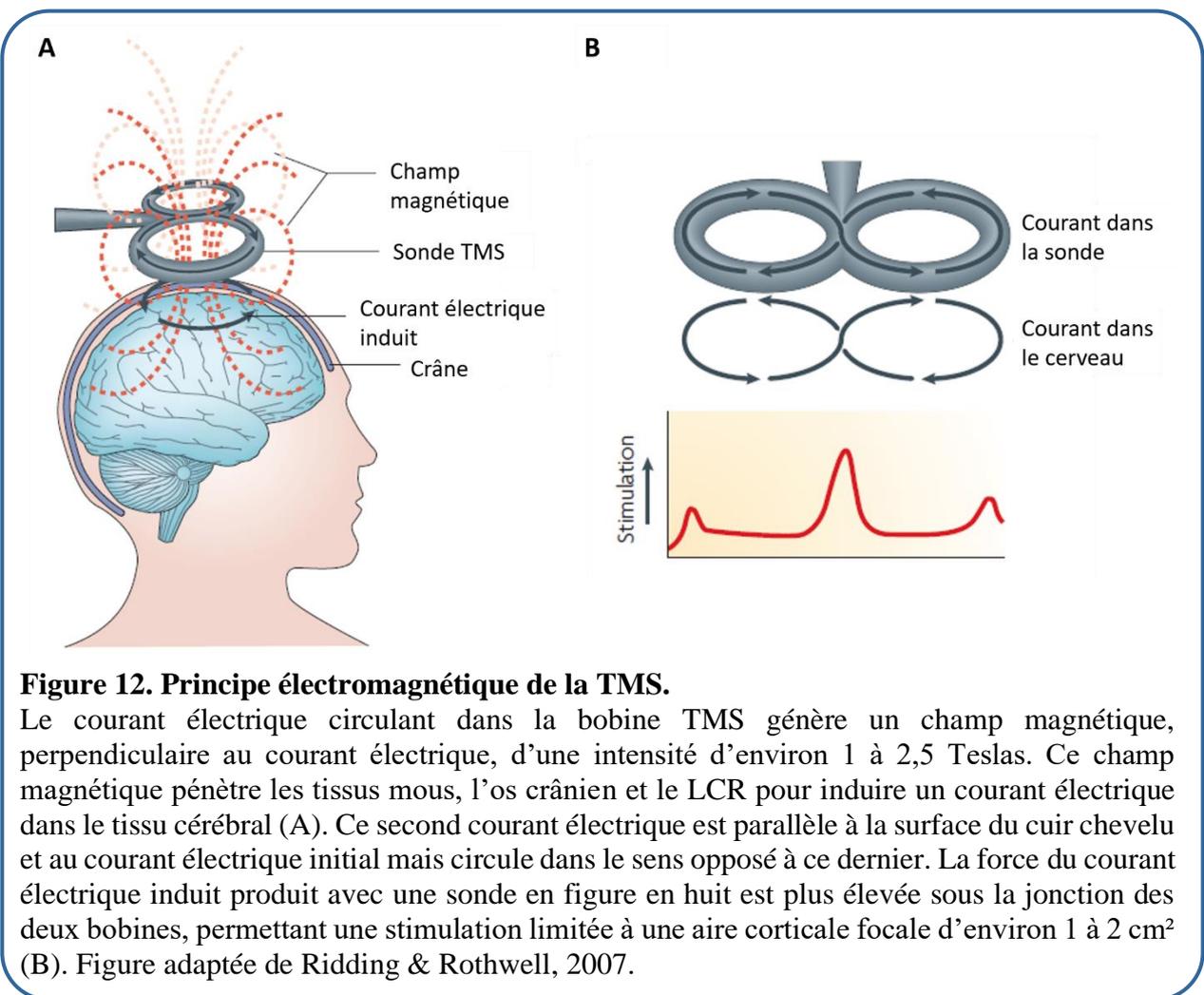
II.1. Principe électromagnétique de la TMS

Le principe de fonctionnement de la TMS repose sur le phénomène d'induction électromagnétique. Ce phénomène explique qu'un courant électrique alternatif (i.e., variant au cours du temps) induit un champ magnétique, lequel génère en retour un second courant électrique - dit courant induit - dans un matériau conducteur.

Dans le cas de la TMS, un bref courant électrique d'intensité élevée et variant rapidement au cours du temps circule dans une bobine de fil conducteur, placée dans un boîtier isolant (bobine). Cette bobine est placée à la surface du cuir chevelu de l'individu. Le courant électrique circulant dans la bobine génère un champ magnétique bref, au voisinage de la sonde, d'environ 1 à 2,5 Teslas (Groppa et al., 2012; Hallett, 2007; Ridding & Rothwell, 2007; Rossini et al., 1994) et perpendiculaire au courant électrique. Le champ magnétique pénètre les tissus mous (muscles, tissu adipeux, vaisseaux sanguins), l'os crânien et le liquide céphalo-rachidien (LCR)

pour induire un courant électrique secondaire dans le tissu neuronal. Ce courant électrique induit est parallèle à la surface du cuir chevelu et circule dans le sens opposé au courant électrique initial (**Figure 12A**). Il entraîne alors la dépolarisation des neurones corticaux se trouvant sous la bobine, aboutissant à des effets neurophysiologiques et/ou comportementaux propres à la région cérébrale stimulée.

Le déclenchement de ces courants électriques génère une contraction brusque du fil conducteur de la bobine produisant un son bref, sec et aigu, comme un cliquetis, ainsi qu'une légère sensation de tapotement sur le cuir chevelu, à l'endroit de la zone stimulée. Ces sensations sont causées par une légère déformation de la surface du boîtier de la bobine due à des mouvements de contraction et de dilatation de la bobine de fil sur le boîtier plastique de la bobine de TMS.



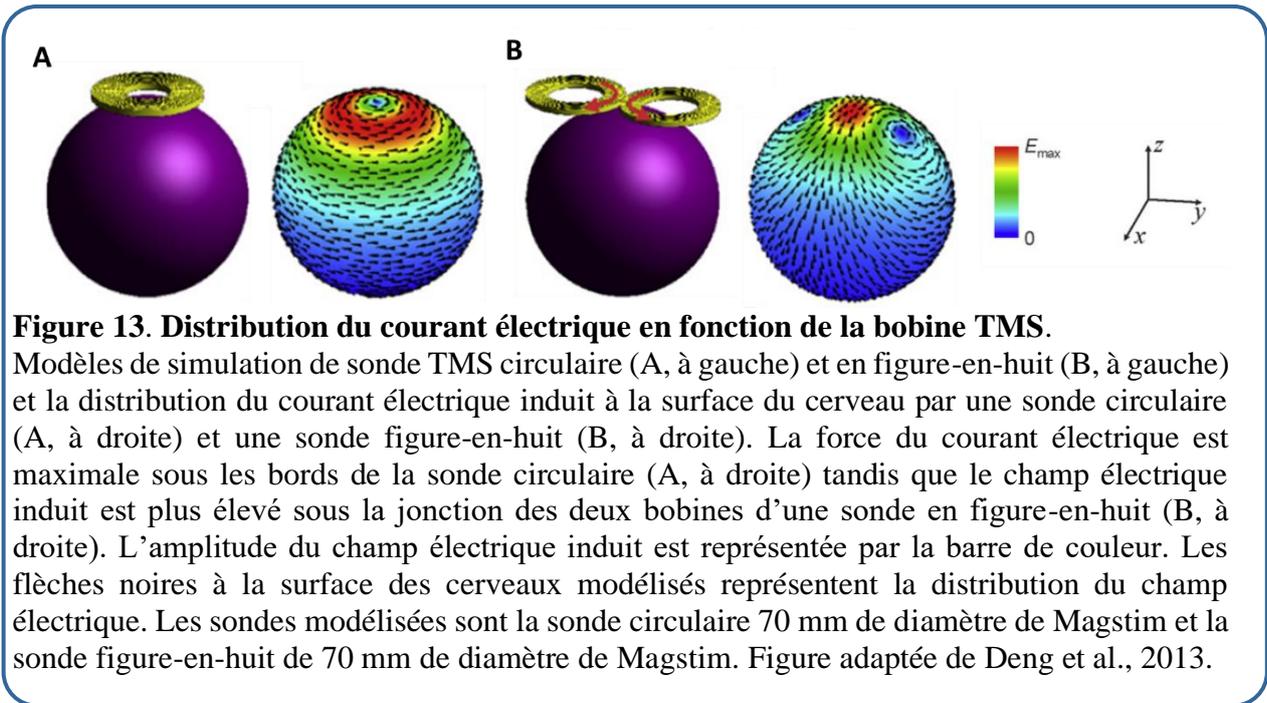
II.2. Paramètres techniques

Plusieurs variables techniques, ou paramètres de réglage, peuvent influencer les effets neurophysiologiques de la TMS. Dans les sections suivantes, nous présenterons ces différents paramètres et décrirons comment ils modulent les effets neurobiologiques de la TMS.

II.2.1. Types de bobine

La forme et la taille de la bobine de stimulation influencent la superficie et la profondeur de la zone cérébrale modulée par TMS (Deng et al., 2013). Il existe plusieurs formes de sondes TMS (circulaire, *figure-en-huit*, en forme de cloche, en forme de "H") mais nous présenterons ici uniquement la sonde de type *figure-en-huit* (ou double) qui est la plus employée en recherche fondamentale et en pratique clinique. Ces sondes sont constituées de deux bobines circulaires plates, jointes l'une à l'autre. Chaque bobine est constituée d'un fil conducteur enroulé sur lui-même et formant un cercle. Un courant électrique, circulant dans des directions opposées dans chacune des bobines, génère un champ magnétique dont l'intensité maximale se situe à la jonction des deux bobines. Cette configuration permet ainsi une stimulation relativement focale des régions corticales superficielles situées sous la jonction des deux sondes (**Figure 12B**). Une bobine circulaire plate n'est constituée que d'un seul fil conducteur enroulé et formant un cercle. Le champ magnétique généré avec cette sonde se distribue sous les bords de la bobine, ne permettant pas une stimulation focalisée en un point (**Figure 13**).

En plus de la forme, la taille de la bobine joue un rôle sur l'effet de la TMS en influençant la distance et la profondeur d'action de la stimulation. Plus la taille de la bobine est élevée, plus le champ magnétique est puissant et peut se distribuer sur une plus grande et plus profonde surface corticale. Ainsi, on estime qu'une bobine *figure-en-huit* de 70 mm de diamètre stimule le cortex cérébral jusqu'à environ 1,5 à 3 cm de profondeur sous le cuir chevelu (Rossi et al., 2009). De ce fait, plus la taille de la bobine est élevée, moins la stimulation est focale.



Dans un contexte de recherche fondamentale ou clinique, il est recommandé de comparer la stimulation active à une stimulation contrôle afin de contrôler que les effets de la stimulation soient dus à la modulation cérébrale attendue, et non à l'influence de la subjectivité de l'évaluation (effets placebo) ou l'impact indirect de sensations (auditives ou tactiles) associées au déclenchement des impulsions magnétiques. Pour cela, différentes alternatives sont possibles : (1) la stimulation active d'une région cérébrale différente de la région d'intérêt, (2) l'orientation de la bobine de stimulation avec une inclinaison de 45° ou de 90° par rapport au cuir chevelu (seul le bord de la sonde est en contact avec la tête de l'individu) entraînant une projection du champ magnétique vers l'extérieur du crâne ou (3) l'utilisation d'une sonde placebo capable de produire sur la tête des sensations sensorielles (son et tapotement) similaires à une sonde réelle sans délivrer de champ magnétique effectif. Cette dernière alternative semble la meilleure contrairement aux autres méthodes qui peuvent éventuellement être identifiées comme la stimulation contrôle ou encore qui pourrait induire des effets physiologiques non-souhaités. La stimulation placebo idéale utiliserait une sonde d'apparence similaire à la sonde active, serait appliquée sur le même site de stimulation cortical, provoquerait les mêmes sensations somesthésiques sur le cuir chevelu (stimulation des muscles et des nerfs superficiels) mais n'induirait aucun effet physiologique chez l'individu (Loo et al., 2000).

II.2.2. Types de courant électrique

Le courant électrique circulant dans les bobines est délivré par un stimulateur sous forme d'impulsions (variations brèves et rapides du courant). Il existe deux types d'impulsions du courant : l'impulsion monophasique et l'impulsion biphasique.

Dans le cas d'une impulsion monophasique, le courant électrique circule dans un sens unique dans la bobine TMS. Plus précisément, les électrons circulent du pôle négatif au pôle positif, ou inversement. Le courant électrique augmente alors très rapidement (environ 50 μ sec) puis diminue jusqu'à retourner à zéro (**Figure 14**). Seule la première phase ascendante de l'impulsion monophasique entraîne un courant suffisamment élevé pour provoquer une dépolarisation des neurones cibles (Groppa et al., 2012). Le courant électrique induit dans le tissu cérébral circule dans le sens opposé à celui du courant initial appliqué au niveau de la bobine.

Dans le cas d'une impulsion biphasique, le courant électrique circule dans la bobine dans un sens puis dans le sens inverse. L'impulsion prend une forme d'onde oscillatoire : le courant augmente très rapidement puis diminue en dessous de zéro et enfin augmente de nouveau pour retrouver une valeur de zéro (**Figure 14**). Les deux phases de l'impulsion biphasique ont un effet physiologique sur les neurones corticaux (Groppa et al., 2012).

Par ailleurs, il a été démontré que le courant biphasique était plus efficace pour moduler le cortex cérébral que le courant monophasique à intensité égale (Arai et al., 2005; Maccabee et al., 1998; Sommer, Lang, Tergau, & Paulus, 2002). Les travaux de Sommer et al. (2002) ont ainsi mis en évidence que l'inhibition corticale était plus élevée, suite à une stimulation inhibitrice biphasique comparée à une stimulation monophasique. En revanche, cet effet inhibiteur était maintenu plus longtemps dans le cas de la stimulation monophasique (Arai et al., 2005; Sommer, Lang, Tergau, & Paulus, 2002).

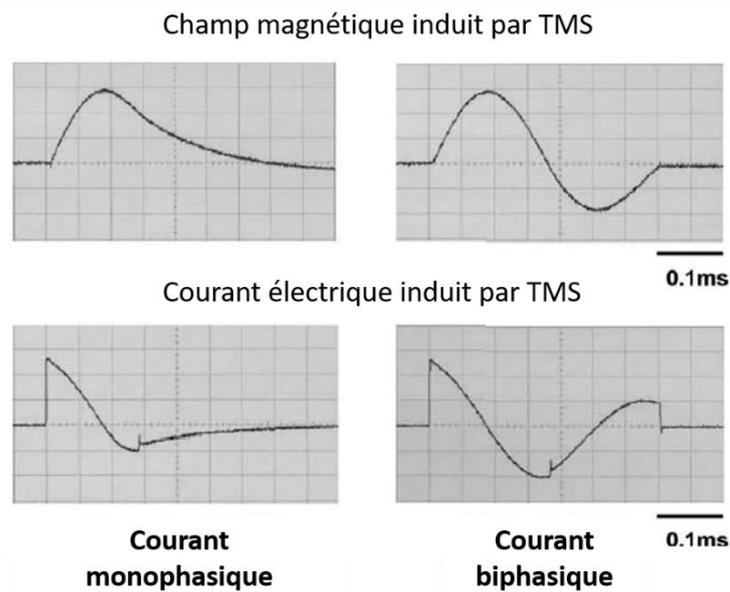


Figure 14. Représentation du champ magnétique (en haut) et du courant électrique (en bas) induit par TMS monophasique (à gauche) ou biphasique (à droite). Figure adaptée d’Arai et al., 2005.

II.2.3. Pattern de stimulation

L’impulsion magnétique peut être administrée de façon unique, en double impulsion ou répétée. L’impulsion unique ou double est plus souvent utilisée pour l’enregistrement de mesures d’excitabilité corticale (e.g., le potentiel évoqué moteur ou la période de silence corticale) ou lors d’études exploratoires ayant pour but de montrer l’implication d’une cible corticale sur un processus cognitif ou un comportement en perturbant brièvement son activité. L’excitabilité corticale peut être définie comme l’intensité de la réponse des neurones corticaux (en amplitude ^{et/ou} en durée) à un stimulus donné, reflétant ainsi le niveau de réactivité corticale des régions cérébrales. En thérapeutique, la TMS est utilisée de manière répétée. On parle alors de TMS répétée ou rTMS (pour *repetitive TMS* en anglais). Dans ce cas, les impulsions peuvent être délivrées soit de façon continue (i.e., sans interruption au cours de la séance) soit en trains avec des intervalles de temps variables entre chaque train (un train équivaut à plusieurs impulsions successives) (**Figure 15**).

Le nombre d’impulsion par séance et le nombre de séance de rTMS varient en fonction du protocole de stimulation en tenant compte des paramètres de sûreté et d’efficacité établis par

des consensus internationaux (Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998). Ces deux paramètres influencent l'effet physiologique, comportemental et cognitif de la rTMS (Robertson & Pascual-Leone, 2003; Touge et al., 2001). Il a été montré qu'une stimulation dite « inhibitrice » (à 1 Hz) comprenant 1500 impulsions entraînait une réduction de l'amplitude du PEM plus importante et plus durable qu'une stimulation de 150 impulsions. L'inhibition était prolongée jusqu'à 5 min après 150 impulsions et jusqu'à 10 min après 1500 impulsions (Touge et al., 2001). D'autres études ont mis en évidence que l'augmentation du nombre d'impulsions accentuait les effets modulateurs de la stimulation sur la durée et la magnitude (Peinemann et al., 2004; Quartarone et al., 2005).

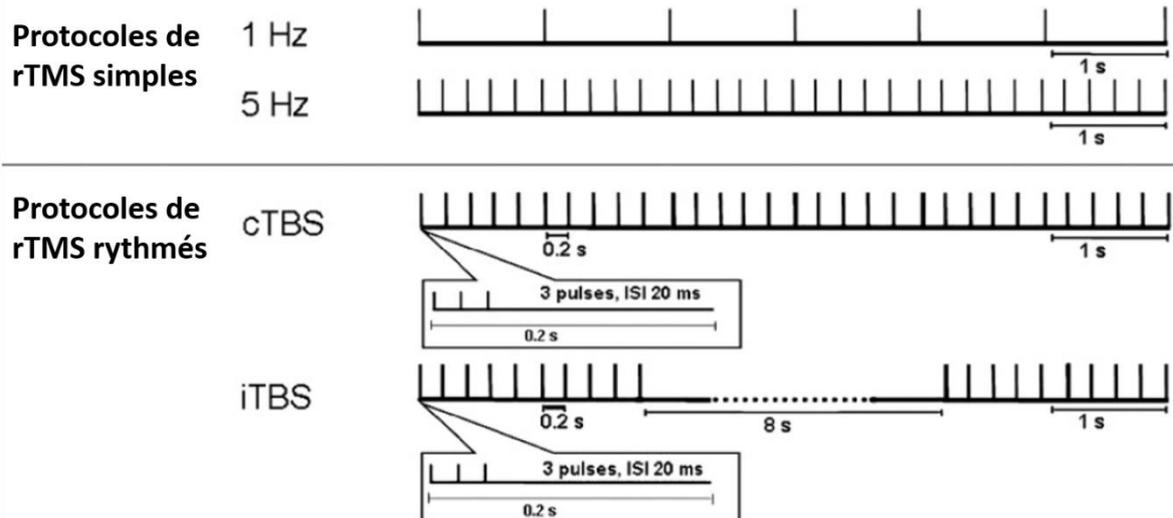


Figure 15. Différents types de protocoles de rTMS simples ou rythmés.

Les protocoles dits simples (en haut) ont un intervalle intertrain identiques. Cet intervalle entre deux impulsions est égal à 1 seconde pour une fréquence à 1 Hz et à 0,2 seconde pour une fréquence à 5 Hz. Les protocoles de rTMS dits rythmés (en bas) comme la stimulation par TBS est caractérisée par des intervalles de temps intertrain différents. Une stimulation par TBS est composée de trois impulsions avec un intervalle intertrain de 20 ms, soit à une fréquence de 50 Hz, répétés tous les 200 ms (soit à une fréquence de 5 Hz). Pour la stimulation continue (cTBS), 600 impulsions continues sont délivrées en 40 secondes. Pour la stimulation intermittente (iTBS), un train de 20 trains de 10 triplets, séparés de 8 secondes pour un total de 600 impulsions (soit 190 secondes). Figure adaptée de Hoogendam et al., 2010.

II.2.4. Fréquence et intensité de stimulation

La fréquence est généralement considérée comme le paramètre principal pour déterminer la direction (inhibition ou excitation) et la force des effets de modulation de l'excitabilité corticale induite par rTMS. Utilisée à une fréquence inférieure ou égale à 1 Hz (i.e., une

impulsion par seconde) et de façon continue, la rTMS appelée de basse fréquence favoriserait l'inhibition de l'excitabilité corticale au niveau de la zone corticale stimulée (Chen et al., 1997; Di Lazzaro et al., 2008; Gangitano et al., 2002; Houdayer et al., 2008; Maeda et al., 2000b; Muellbacher, Ziemann, Boroojerdi, & Hallett, 2000). A l'inverse, une stimulation avec une fréquence égale ou supérieure à 5 Hz (à partir de cinq impulsions par seconde) avec des rafales discontinues, dite rTMS de haute fréquence, aurait plutôt un effet excitateur sur les circuits des neurones corticaux ciblés (Di Lazzaro et al., 2002; Gangitano et al., 2002; Houdayer et al., 2008; Maeda et al., 2000a; Wassermann, 1998).

Plus récemment, des patterns de rTMS mixtes à très hautes fréquences de stimulation (trois impulsions à 50 Hz répétées toutes les 200 ms, i.e., à 5 Hz, pendant 20 ou 40 secondes), connus sous le nom de stimulation en rafales thêta (en anglais, *Theta Burst stimulation [TBS]*) ont montré aussi des capacités de modulation en fonction de l'organisation temporelle du pattern appliqué : une stimulation continue (en anglais, *cTBS*) serait plutôt inhibitrice, tandis qu'une stimulation intermittente (en anglais, *iTBS*) serait plutôt excitatrice (Huang et al., 2005). Cette observation montre l'importance non seulement de la fréquence, mais aussi de la durée des intervalles entre les rafales, sur la direction (inhibition ou excitation) des effets neuromodulateurs de la rTMS.

En plus de la fréquence, l'intensité du champ magnétique délivré lors de la stimulation peut influencer les effets induits par la rTMS. Elle nécessite d'être ajustée en fonction de chaque individu et s'exprime en pourcentage de l'intensité du seuil moteur. La notion de « seuil moteur » correspond à l'intensité minimale de stimulation du cortex moteur primaire requise pour déclencher une réponse électromyographique (EMG) d'amplitude supérieure à 50 microvolts avec une probabilité de 50% dans un muscle de la main (Rossini et al., 1994). Ce seuil reflète l'excitabilité corticale globale de la voie motrice. Il varie entre les individus et, dans une moindre mesure, chez un même sujet (Tranulis et al., 2006). Pour cette raison, il est préférable de le mesurer avant et après un traitement de rTMS, voire même au cours de la cure afin d'évaluer des possibles changements d'excitabilité corticale chez les sujets.

Les effets dichotomiques de la rTMS à basse et haute fréquence seraient plus complexes. Il a été montré que ces deux types de fréquences pouvaient avoir des effets excitateurs ou inhibiteurs selon l'intensité de stimulation utilisée (Houdayer et al., 2008; Todd et al., 2006). Ainsi, Todd et al. ont rapporté qu'une stimulation à 2 ou 6 Hz (haute fréquence) avec une

intensité de 80% du seuil moteur actif diminuait l'excitabilité corticale du cortex moteur des muscles de la main, via une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM), dont l'amplitude reflète l'excitabilité corticale de la région stimulée (Todd et al., 2006). Il existe cependant peu d'études sur ces effets et dans la très grande majorité des études, la stimulation à basse fréquence tend à favoriser une inhibition du cortex et la stimulation à haute fréquence tend à favoriser une excitation du cortex.

II.2.5. Localisation de la cible corticale à stimuler

Deux principales méthodes de localisation sont employées pour déterminer la zone du cortex cérébral à stimuler : le système international et standardisé 10/20 de l'EEG et le système de neuronavigation.

Le premier système utilise le placement des électrodes en EEG pour localiser les régions cérébrales corticales. Cette méthode est simple, rapide à utiliser et peu coûteuse. Néanmoins, elle n'assure pas une précision de la localisation de la cible corticale choisie pour chaque individu. De plus, elle ne prend pas compte les variabilités de l'anatomie cérébrale individuelle comme l'orientation des gyri.

Le système de neuronavigation permet la correspondance entre la tête de l'individu et les coordonnées stéréotaxiques acquises en IRM cérébrale anatomique et/ou fonctionnelle. Cette méthode consiste à reconstruire en 3D l'IRM anatomique du sujet, à y placer un marqueur indiquant la cible à stimuler puis faire correspondre cette reconstruction avec la tête du sujet à l'aide de capteurs infrarouges placés sur la tête de la personne et sur la sonde TMS. Les coordonnées stéréotaxiques de la cible peuvent être déterminées à partir de l'activité neuronale obtenue en IRMf lors d'une tâche cognitive ou en se basant sur les données de la littérature mettant en évidence l'intérêt d'une région cérébrale dans une fonction ou une pathologie. Un autre avantage de la méthode guidée par neuronavigation est l'enregistrement de l'emplacement de la cible permettant ainsi la stimulation de la même région cérébrale à chaque nouvelle séance.

De manière générale, il est recommandé d'utiliser la TMS avec le système de neuronavigation pour une meilleure précision du positionnement de la sonde TMS sur la cible corticale à stimuler (Sparing et al., 2008).

II.2.6. Orientation de la sonde

La sonde peut être orientée de différentes façons par rapport à la tête du sujet, et plus précisément, par rapport au gyrus ciblé. Grâce à des méthodes de modélisation, il a été montré que l'orientation de la sonde, et donc la distribution du champ magnétique, par rapport à la position du gyrus cortical sous-jacent influençait la force du champ électrique induit dans le tissu nerveux (Thielscher et al., 2011). L'orientation optimale de la sonde TMS serait celle où le courant électrique induit serait perpendiculaire au sillon ou au gyrus ciblé (**Figure 16**).

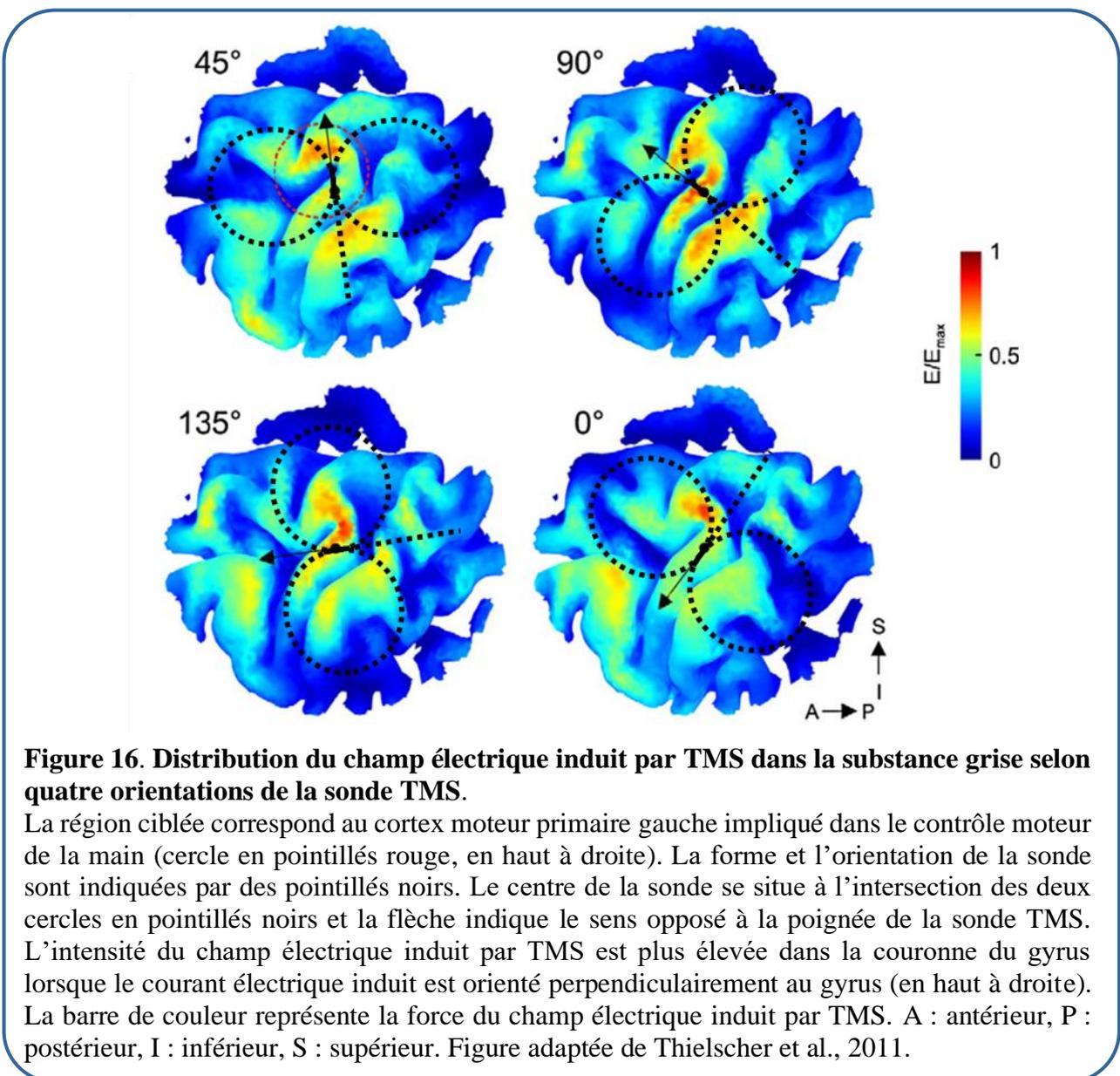


Figure 16. Distribution du champ électrique induit par TMS dans la substance grise selon quatre orientations de la sonde TMS.

La région ciblée correspond au cortex moteur primaire gauche impliqué dans le contrôle moteur de la main (cercle en pointillés rouge, en haut à droite). La forme et l'orientation de la sonde sont indiquées par des pointillés noirs. Le centre de la sonde se situe à l'intersection des deux cercles en pointillés noirs et la flèche indique le sens opposé à la poignée de la sonde TMS. L'intensité du champ électrique induit par TMS est plus élevée dans la couronne du gyrus lorsque le courant électrique induit est orienté perpendiculairement au gyrus (en haut à droite). La barre de couleur représente la force du champ électrique induit par TMS. A : antérieur, P : postérieur, I : inférieur, S : supérieur. Figure adaptée de Thielscher et al., 2011.



Le mécanisme d'action de la TMS repose sur le phénomène d'induction électromagnétique. Un courant électrique alternatif circulant dans une bobine de fil induit un champ magnétique, lequel génère en retour un courant électrique induit dans le tissu nerveux. Ce courant induit est suffisamment puissant pour entraîner la dépolarisation des neurones corticaux se trouvant sous la bobine et induire des effets physiologiques et/ou comportementaux.

L'usage de la rTMS dépend de plusieurs paramètres techniques permettant d'obtenir des effets neurophysiologiques différents sur le cortex cérébral comme le type de bobine, le type de courant électrique, la fréquence, l'intensité, la rythmicité des impulsions TMS, la nature de la région corticale stimulée ou encore l'orientation de la sonde TMS. A ce jour, les bobines *figure-of-eight* et les courant biphasiques sont les plus utilisés. Par ailleurs, il est généralement qu'une stimulation à basse fréquence (≤ 1 Hz) entraîne une inhibition de l'excitabilité corticale et qu'une stimulation à haute fréquence induit une facilitation de l'excitabilité. De plus, l'orientation optimale pour la sonde TMS serait perpendiculaire au gyrus ciblé entraînant une force du champ électrique plus élevée. Cependant, le nombre important de ces paramètres représente aussi une limite pour la compréhension précise du mécanisme d'action de la rTMS et de son impact sur le cerveau.



III. Effets neurophysiologiques induits par la rTMS

Les mécanismes neurophysiologiques induits par la rTMS ne sont pas encore complètement élucidés. Mais, de plus en plus de résultats issus d'études expérimentales ou de modélisation permettent de mieux comprendre ses effets sur le cortex cérébral. Pour comprendre l'effet de la rTMS sur le cortex cérébral, nous nous intéresserons au préalable à l'impact du champ magnétique sur un neurone.

III.1. Effets de la stimulation magnétique sur les neurones

Des études princeps chez l'animal ont démontré que l'impulsion unique d'une stimulation magnétique sur un nerf périphérique isolé entraînait un potentiel d'action au niveau de la courbure du nerf (Amassian et al., 1992; Maccabee et al., 1993). L'amplitude de la réponse axonale était maximale lorsque l'angle de courbure du nerf était de 90 degrés (Maccabee et al., 1993). Ces auteurs ont également mis en évidence que le sens du courant dans la sonde modifie l'amplitude et la latence de la réponse nerveuse (Amassian et al., 1992), résultats soutenus par la suite par des travaux de modélisation de l'effet de la stimulation magnétique (Thielscher et al., 2011).

Le champ magnétique généré par une sonde magnétique induit un courant électrique dans le tissu nerveux. Autrement dit, il va provoquer la mise en mouvement d'un ensemble de charges électriques présentes dans ce tissu. Un courant électrique correspond au déplacement de charges électriques dans un conducteur. Ces charges électriques (anions, cations et protéines chargées électriquement) vont se déplacer dans les compartiments intracellulaire et extracellulaire le long de l'axone du neurone. Lorsque la membrane de l'axone interrompt ce flux de courant, les charges électriques s'accumulent à la membrane provoquant des échanges de charges électriques entre l'intérieur et l'extérieur de l'axone (**Figure 17** ; Ruohonen, 1998). Cet échange entraîne une dépolarisation ou une hyperpolarisation de la membrane (pour des ouvrages et revues sur le sujet, voir George & Belmaker, 2007, p.17-19; Hallett & Chokroverty, 2005, p.17-18; Siebner et al., 2009). Dans le cas où le flux d'ions négatifs est dirigé vers l'extérieur de la membrane, une dépolarisation membranaire a lieu. Si cette dépolarisation dépasse le seuil d'excitabilité du neurone, un potentiel d'action est initié puis se propage le long de l'axone jusqu'au neurone postsynaptique.

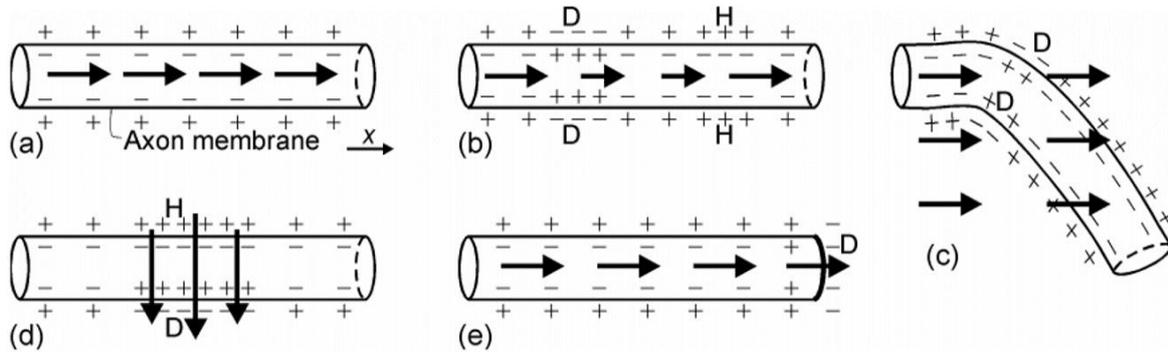


Figure 17. Mécanisme d'activation des neurones par TMS.

Le champ électrique induit par TMS affecte le potentiel membranaire pouvant conduire à une dépolarisation locale et à la génération d'un potentiel d'action. Un champ électrique uniforme et parallèle à l'axone du neurone n'engendre pas de potentiel transmembranaire (a). Des variations du champ électrique induisent des changements du potentiel transmembranaire, entraînant des zones de dépolarisation et d'hyperpolarisation le long d'un axone droit (b). Un champ électrique uniforme engendre une dépolarisation locale au niveau de la courbure de l'axone, conduisant à l'initiation d'un potentiel d'action (c). Un champ électrique transverse induit aussi une variation de potentiel transmembranaire, bien que cette contribution soit faible puisque les axones sont fins (d). Un champ électrique uniforme engendre une dépolarisation membranaire aux terminaisons neuronales (e). Les flèches noires représentent le champ électrique induit par TMS. D : dépolarisation ; H : Hyperpolarisation. Figure extraite de Ruohonen et Illmoniemi (1999).

Les effets de la stimulation magnétique sont complexes et des mécanismes distincts pourraient être impliqués, selon la morphologie du neurone, pour entraîner une dépolarisation membranaire (Carlo et al., 2013). Les neurones ayant un axone long, comme les neurones corticaux pyramidaux, seraient préférentiellement stimulés au niveau de la courbure de l'axone (Amassian et al., 1992; Maccabee et al., 1993; Silva et al., 2008), tandis que les neurones avec un axone court, tels que les interneurones, seraient préférentiellement stimulés au niveau des terminaisons ou des branches axonales (Amassian et al., 1992). La stimulation magnétique pourrait aussi dépolariser le neurone au niveau des dendrites (Nagarajan et al., 1993; Roth & Basser, 1990; Silva et al., 2008) et du soma, suivi par l'initiation d'un potentiel d'action dans le segment initial de l'axone (Pashut et al., 2011, 2014).

La stimulation magnétique appliquée sur le cortex cérébral impacte, non pas un seul neurone mais, une population de neurones différents (neurones pyramidaux, interneurones, neurones excitateurs, neurones inhibiteurs). La succession des impulsions électromagnétiques

de TMS entraîne la répétition des processus de dépolarisation et/ou d'hyperpolarisation du réseau de neurones stimulé. De cette manière, la rTMS induit des modifications de l'excitabilité corticale et de la plasticité cérébrale qui persistent au-delà de la période de stimulation (Fitzgerald et al., 2006; Hallett, 2007; Thickbroom, 2007).

III.2. Effets de la rTMS sur la plasticité cérébrale

La rTMS engendre des effets de nature différente : des effets en temps réel (ou effets « *on-line* » en anglais) et des effets différés post-stimulation (ou effet « *off-line* ») à court ou à long terme. Les effets en temps réel correspondent à des observations produites pendant la stimulation. Les effets post-stimulation correspondent aux modifications de l'activité corticale de la région stimulée qui persistent après l'arrêt de la stimulation. Ces modifications peuvent perdurer sur une courte période de temps (effets à court terme) ou sur plusieurs jours à plusieurs semaines (effets à long terme). Ces effets prolongés sont l'expression de processus de plasticité synaptique. Les effets prolongés à long terme peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques chez des personnes atteints de pathologie psychiatrique. Ces travaux de thèse s'appuyant uniquement sur les effets prolongés à long terme de la rTMS, les effets en temps réel et les effets post-stimulation à court terme seront décrits brièvement.

III.2.1 Effets en temps réel

La rTMS d'une région corticale lors d'une tâche motrice ou cognitive, peut affecter les performances à cette dernière. On dit alors que la stimulation induit une modulation transitoire (que certains ont appelé « lésion virtuelle »), laquelle dure uniquement pendant la période de stimulation. Cette méthode permet d'investiguer le rôle fonctionnel de la région ciblée par rTMS. Au niveau électrophysiologique, une récente étude a montré qu'une impulsion unique de stimulation magnétique induit un flux immédiat et transitoire des ions sodium (Na^+) à travers les canaux sodique voltage-dépendants des neurones corticaux (Banerjee et al., 2017). Ce flux ionique est à l'origine d'un potentiel d'action.

III.2.2 Effets post-stimulation à court terme

La rTMS peut induire des modifications de l'excitabilité corticale dans une courte période de temps après l'arrêt de la stimulation. Nous avons vu précédemment que ces modifications sur l'excitabilité corticale et leur durée dépendaient des paramètres de stimulation choisis (section II.2 de ce chapitre). Ces effets à court terme sont de l'ordre de quelques secondes à près d'une heure après l'arrêt de la stimulation.

III.2.3 Effets post-stimulation à long terme et effets thérapeutiques

Les effets post-stimulation à long terme sont observés au-delà d'une heure et jusqu'à plusieurs semaines (Bäumer et al., 2003; Enomoto et al., 2001; Huang et al., 2005; Maeda et al., 2000a; May et al., 2007; Schutter et al., 2001). Ces effets dépendent des paramètres de stimulation utilisés et sont généralement observés suite à la répétition de séances de rTMS sur plusieurs jours consécutifs. De plus, la répétition quotidienne des séances (moins de 24h entre deux séances) entraîne une accumulation dans le temps des effets neurophysiologiques ou comportementaux, aboutissant à une augmentation de la magnitude des effets sur la région stimulée et son réseau associé (May et al., 2007; Valero-Cabré et al., 2008).

Il a été suggéré que ces effets étaient associés aux mécanismes de plasticité synaptique de type potentialisation à long terme (LTP, pour *Long Term Potentiation* en anglais) ou de dépression à long terme (LTD, pour *Long Term Depression* en anglais) (Hoogendam et al., 2010; Lenz et al., 2016; Thickbroom, 2007; Vlachos et al., 2012). Ces mécanismes seraient aussi présents lors des effets post-stimulation à court terme.

Chez l'animal, des études sur des neurones hippocampiques ont révélé des modifications de la transmission synaptique excitatrice plusieurs heures après stimulation (Vlachos et al., 2012). Ces changements étaient associés avec une augmentation de l'expression des récepteurs de type AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et l'activation des récepteurs de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ces modifications postsynaptiques seraient associées aux processus de LTP et LTD (Muller et al., 2014; Vlachos et al., 2012). Des processus similaires ont été rapportés sur la transmission synaptique inhibitrice et jusqu'à 4 heures après la stimulation (Lenz et al., 2016).

Par conséquent, la rTMS est un outil intéressant pour le traitement de symptômes dus à des perturbations de l'activité de régions et de réseaux corticaux. Utilisée en psychiatrie et en neurologie, cette technique médicale permet de moduler l'activité d'une région corticale pour rétablir, ou compenser, un dysfonctionnement.

En plus de ses effets locaux sur la région stimulée, la rTMS a le potentiel d'agir à distance de cette région ciblée via la connectivité structurelle et la modulation de la connectivité fonctionnelle du cerveau chez l'humain (Chouinard et al., 2003; Nahas et al., 2001; Paus et al., 2001; Plewnia et al., 2003; Strafella et al., 2001) et chez l'animal (Valero-Cabré et al., 2005, 2007).



La TMS induit un courant électrique secondaire dans le tissu cérébral suffisamment puissant pour initier la dépolarisation (ou hyperpolarisation) membranaire des neurones. Les neurones ayant un axone long sont préférentiellement stimulés au niveau de la courbure de l'axone, tandis que les neurones avec un axone court sont préférentiellement stimulés au niveau des terminaisons ou des branches axonales.

La répétition des impulsions TMS entraîne la succession des processus de dépolarisation/hyperpolarisation des neurones, lequel aboutissent à des effets physiologiques et comportementaux lors de la stimulation (effets en temps réel) et des effets persistant au-delà de la stimulation (effets post-stimulation). Ces derniers seraient sous-tendus par des processus de plasticité synaptique de type LTP/LTD. Les effets prolongés à long terme peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques chez des personnes atteints de pathologie psychiatrique.

De plus, les capacités de modulation cérébrale de la rTMS ne sont pas retraintes à la zone corticale stimulée mais affectent aussi ses connexions cérébrales.



IV. Relation entre la rTMS et la connectivité cérébrale

IV.1. Impact de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle

La rTMS a la capacité d'induire des modifications fonctionnelles dans des régions cérébrales connectées anatomiquement et/ou fonctionnellement entre elles. Ainsi, elle peut induire des changements de connectivité fonctionnelle au sein de réseaux neuronaux étendus, et pas uniquement au sein des réseaux ciblés par la stimulation. Différentes études de rTMS ont montré les capacités de la stimulation à moduler les signaux BOLD locaux et à distance de l'activité cérébrale enregistrés au moyen de l'IRMf lors d'une tâche. Ruff et al. ont stimulé pour la première fois chez l'humain dans l'IRM le champ oculaire frontal (Frontal Eye Fields, FEF) droit avec des rafales courtes de rTMS lors d'une tâche visuelle et ont rapporté l'induction d'effets à distance sur le cortex occipital, montrant la possibilité d'induire des effets à distance en réseau entre les régions frontales et occipitales du cerveau (Ruff et al., 2006, 2008). Plus récemment, notre équipe a stimulé le cortex préfrontal dorsolatéral gauche chez des sujets sains lors d'une tâche de mémoire de travail et a montré une modification de l'activité cérébrale dans la région stimulée ainsi que dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit et dans des régions sous-corticales soulignant de possibles effets à distance de la rTMS (Gaudeau-Bosma et al., 2013).

Deux études contrôlées et randomisées ont montré que la rTMS pouvait induire des modifications d'activité dans un réseau de régions cérébrales impliquées dans une tâche auditive (Tracy et al., 2010; Tracy et al., 2014). Dans ces études, la rTMS à 1 Hz a été appliquée sur le cortex temporo-pariétal droit chez 24 sujets sains pendant 16 minutes, suivi de la réalisation de tâches auditives en IRMf. Leurs résultats ont montré une désactivation dans les lobes pariétaux inférieurs bilatéraux pendant une tâche de discrimination auditive impliquant le réseau temporo-pariétal (Tracy et al., 2010) et des changements de l'activité cérébrale dans le cortex auditif droit (diminution) et gauche (augmentation) en réponse à des stimuli présentés lors d'une tâche auditive passive (Tracy et al., 2014). Ces études démontrent que la rTMS induit des effets à distance de la zone stimulée qui sont maintenus au-delà de la fin de la stimulation.

De façon similaire, une étude contrôlée a aussi examiné la connectivité fonctionnelle fronto-temporale au moyen de l'IRMf, lors de la même tâche auditive (Tracy et al., 2010), après une session de TMS à une fréquence de 1 Hz sur la JTP droite chez des sujets sains (Gromann

et al., 2012). Le groupe ayant reçu l'application de rTMS active présentait une connectivité fronto-temporale plus forte entre la JTP droite et le cortex préfrontal dorsolatéral et entre la JTP droite et le gyrus angulaire droit comparé aux sujets sains ayant reçu le placebo (sham TMS). Leurs résultats indiquent que la rTMS peut augmenter la connectivité fonctionnelle fronto-temporale chez des sujets sains et émettent l'hypothèse que s'il existe un dysfonctionnement de cette connectivité dans la schizophrénie, alors la rTMS aurait le potentiel de moduler ces perturbations.

La rTMS a démontré sa capacité à moduler la connectivité fonctionnelle au sein du DMN chez des sujets sains (Eldaief et al., 2011; van der Werf et al., 2010). L'application de rTMS à basse fréquence sur le cortex préfrontal dorsolatéral chez des sujets sains entraîne une réduction de l'activité cérébrale dans les régions temporales du DMN confirmant que la stimulation peut modifier le fonctionnement cérébral de régions distantes de la région ciblée et donc agir sur la connectivité fonctionnelle au repos et ses anomalies dans le contexte d'une pathologie de la connectivité fonctionnelle sous-tendue par un réseau particulier (van der Werf et al., 2010). Dans une autre étude, des auteurs ont modulé l'activité corticale du lobule pariétal inférieur postérieur gauche chez des sujets sains et ont évalué les effets de cette modulation sur la connectivité fonctionnelle du réseau (Eldaief et al., 2011). En stimulant à deux fréquences différentes de rTMS (1 Hz vs. 20 Hz), les auteurs ont constaté des modulations différentes de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN. Tandis que la stimulation à basse fréquence induisait une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la région stimulée et l'hippocampe, la rTMS à haute fréquence diminuait la connectivité fonctionnelle entre les régions corticales du DMN sans modifier la connectivité entre celles-ci et l'hippocampe. Ces résultats mettent en évidence une spécificité des effets de modulation de la rTMS sur le DMN dépendant de la fréquence de stimulation.

IV.2. Influence de la connectivité structurelle sur les effets de la rTMS

La rTMS a des effets locaux au site de stimulation qui peuvent être suivis d'effets à distance sur des régions cérébrales éloignées (Nahas et al., 2001; Paus, 2001; Valero-Cabré et al., 2005, 2007; révisé dans Wagner et al., 2007), probablement connectés par des faisceaux de substance blanche. De ce fait, en profitant des voies de connectivité structurelle établie au sein

du cerveau entre des cibles corticales et des régions et structures corticales et sous-corticales, des traitements de rTMS réussissent à moduler la plasticité cérébrale de réseaux jusqu'à atteindre des régions lointaines et profondes par rapport à la région corticale ciblée, à la fois chez des sujets sains et chez des patients ayant des troubles psychiatriques.

Des études ont montré l'existence d'un lien complexe entre les effets comportementaux induits par la TMS sur des fonctions cognitives non motrices et la connectivité structurelle chez l'animal (Valero-Cabré et al., 2005) ou chez l'individu sain (Quentin et al., 2015; Quentin, Chanes, Migliaccio, Valabrègue, & Valero-Cabré, 2013; Quentin, Chanes, Vernet, & Valero-Cabré, 2014; Voineskos et al., 2010). Les premiers travaux chez l'animal ont montré que la rTMS du cortex pariétal postérieur entraînait des modifications métaboliques dans des régions distantes (régions visuelles primaires, noyaux du thalamus postérieur et colliculus supérieur) de l'aire corticale stimulée (Valero-Cabré et al., 2005). D'autre part, la magnitude de ces effets sur les régions distantes dépendait de la richesse de connexions structurelles cortico-corticales (régions visuelles primaires) et cortico-sous corticales (noyaux du thalamus postérieur et colliculus supérieur) entre ces régions distantes et la région stimulée. Plus la force de connexions entre la région stimulée et les régions distantes est forte, plus l'impact de la rTMS sur ces régions distantes est important.

Chez l'humain, les travaux de Voineskos et al. ont mis en évidence que la propagation du signal interhémisphérique électroencéphalographique évoqué par des impulsions uniques de TMS, passant par le corps calleux, était corrélée négativement avec l'intégrité de la microstructure du corps calleux (Voineskos et al., 2010). Les travaux de Quentin et al. ont aussi montré que la probabilité (et indirectement le volume et la richesse) des connexions de substance blanche entre le champ oculaire frontal (Frontal Eye Field, FEF) droit et le colliculus supérieur (Quentin et al., 2013), ou entre le FEF et le cortex intrapariétal droit (Quentin et al., 2015; Quentin et al., 2014) était corrélée négativement avec l'impact de la stimulation (en modalité d'impulsion unique ou avec des rafales rythmiques) sur une tâche de détection visuelle. Ces études démontrent que l'impact de la rTMS sur le cerveau dépend de la richesse des projections structurelles entre la zone stimulée et les autres régions modifiées et suggèrent paradoxalement que l'effet de la TMS est plus important si les connexions entre les régions cérébrales sont plus faibles. Pour expliquer cela, ces auteurs ont émis l'hypothèse qu'un élagage des fibres axonales reliant la région ciblée à d'autres nœuds corticaux, lors des derniers stades de développement du système nerveux central, aboutirait à la sélection d'une population de

fibres hautement excitables et capables induire des réponses postsynaptiques suite à des stimulations corticales faibles (Quentin et al., 2013).

Une étude sur des sujets sains utilisant des patterns actifs et placebo de cTBS employés pour inhiber l'attention visuelle mesurée par l'enregistrement des mouvements oculaires constate que la stimulation du sillon intrapariétal gauche induisait une large variabilité interindividuelle (40% des sujets avaient une tendance à regarder plutôt la moitié droite d'un écran présentant des images tandis que 60% des sujets regardaient plutôt la moitié gauche de l'écran) (Chechlacz et al., 2015). En revanche, la stimulation de la même région dans l'hémisphère droit était à l'origine de moins de variabilité entre les participants (l'attention spatiale s'orientait vers le côté droit de l'écran chez 90% des sujets). En utilisant une analyse statistique basée sur des corrélations voxel par voxel dans la substance blanche (TBSS, pour *Tract-Based Spatial Statistics* en anglais), les auteurs ont pu montrer que les participants présentant une tendance attentionnelle accrue à gauche montraient des valeurs d'anisotropie fractionnelle (AF) plus élevées, c'est-à-dire une connectivité structurelle plus forte. Ces résultats montrent que la variabilité structurelle du corps calleux entre les individus prédisait l'étendue et la direction de la réponse à la neurostimulation.

Récemment, une étude a mis en évidence un lien entre l'effet de modulation cérébrale induit par un protocole de cTBS sur des régions du réseau auditif gauche et droit et la structure du corps calleux chez 17 participants sains (Andoh et al., 2015). Le protocole de cTBS consistait en 3 impulsions à 50 Hz (20 ms) répétées toutes les 200 ms pour une durée totale de 40 s (600 impulsions), ciblant le gyrus de Heschl gauche et le gyrus de Heschl droit (sites expérimentaux) et le vertex du crâne (site contrôle) sur trois séances uniques et indépendantes. Les auteurs ont pu constater une diminution plus répandue de la connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau auditif après cTBS appliquée sur le cortex auditif droit comparée à la stimulation du cortex auditif gauche. Ils ont aussi rapporté une relation négative entre le pourcentage de changement de la connectivité fonctionnelle dans le réseau auditif après cTBS et des mesures (volume du tract et nombre de streamlines) de connectivité structurelle interhémisphérique reliant les deux cortex auditif. En conséquence, l'impact de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle des cortex auditifs dépend fortement de la force de connectivité structurelle reliant ces régions. Plus la connectivité structurelle entre ces régions est importante, moins la connectivité fonctionnelle entre ces régions est modulée par la rTMS.



En résumé, une séance de rTMS peut modifier la connectivité cérébrale fonctionnelle chez l'Humain. Ces effets de modulation peuvent être intra- et interhémisphériques et sont maintenus au-delà de la période de stimulation. La rTMS peut être employée pour moduler ou corriger des perturbations de la connectivité fonctionnelle entre la région stimulée et une autre région à distance ainsi qu'entre plusieurs régions cérébrales formant un réseau, et notamment le DMN.

L'impact de la rTMS sur le fonctionnement cérébral est influencé par la force de la connectivité structurelle reliant la zone stimulée à une autre région d'intérêt. De ce fait, la force de la connectivité structurelle prédirait les effets de la rTMS et *a fortiori* pourrait prédire le bénéfice thérapeutique de plusieurs séances consécutives de rTMS.

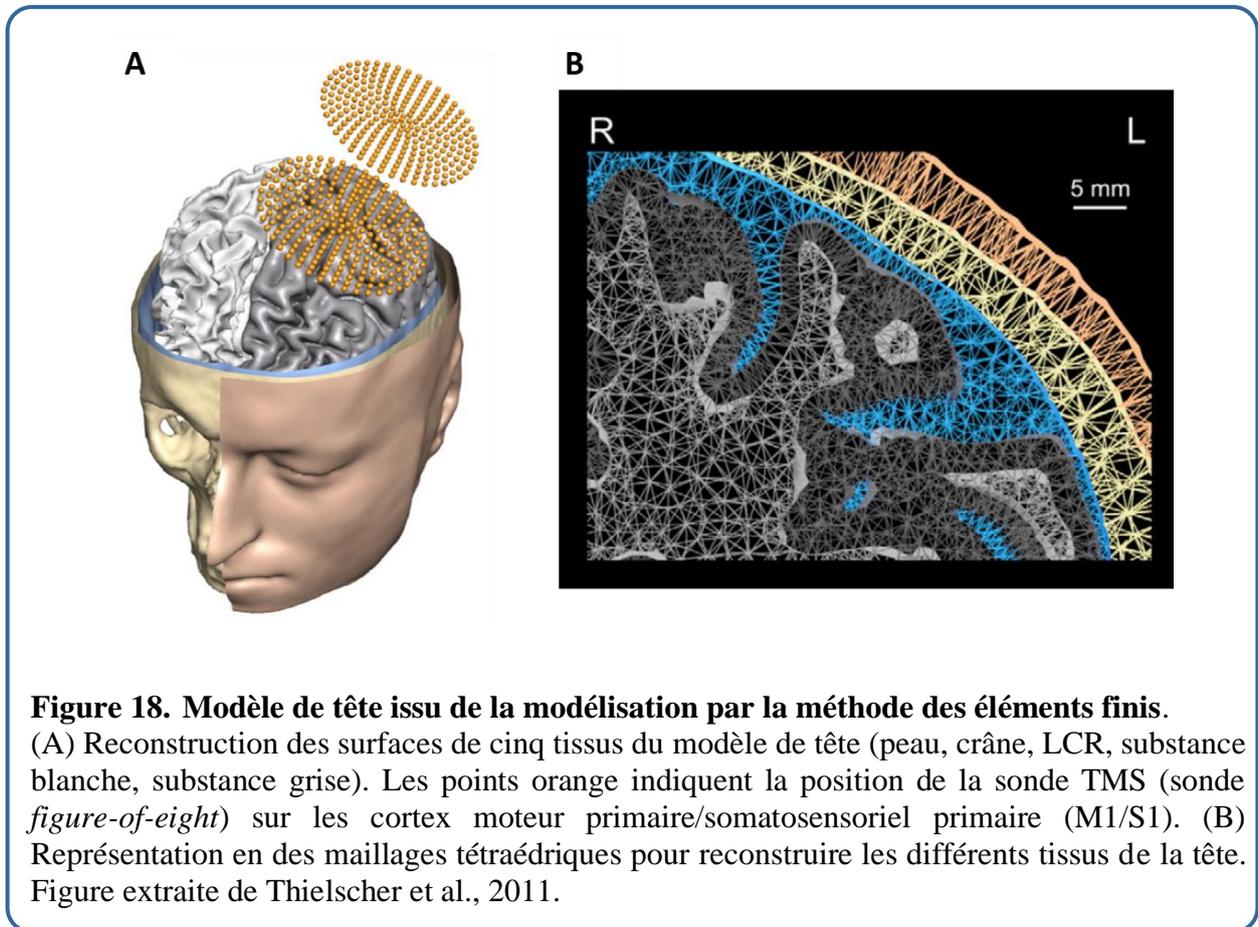


V. Modélisation du champ électrique induit par TMS

Nous avons vu tout au long de ce chapitre que les effets de la stimulation sur les neurones et, plus globalement, sur le cerveau dépendaient de variables techniques (e.g., fréquence, intensité de stimulation) et de variables anatomiques et structurelles propres à chaque individu (e.g., orientation du gyrus stimulé, connexion de fibres de substance blanche entre la région ciblée et une autre région). De plus, il a été montré que la distribution du champ électrique était fortement influencé par les variations anatomiques des différents tissus de la tête (Bungert et al., 2017; Datta et al., 2012; Opitz et al., 2015).

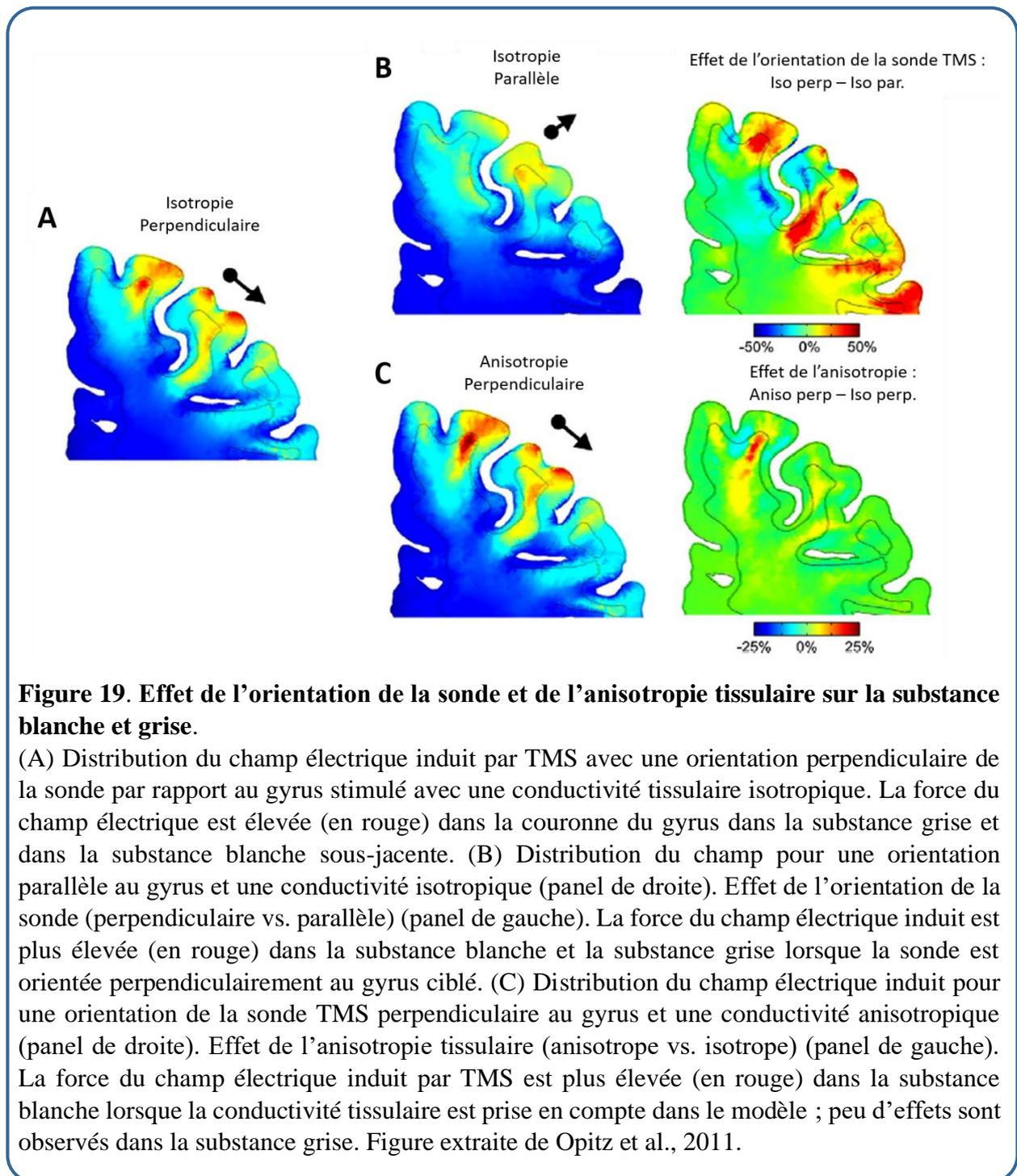
Des modèles computationnels générés à partir des volumes anatomiques IRM pour chaque individu permettent de modéliser la distribution du champ électrique induit par la TMS en prenant en compte les caractéristiques cérébrales individuelles (Thielscher & Kammer, 2002; Wagner et al., 2007) et de mieux comprendre comment ces variables influencent la distribution du champ électrique dans le cerveau. La création de ces modèles de tête dits « réalistiques » se basent sur différentes méthodes de calcul mais la plus utilisée est la méthode des éléments finis (MEF) (Miranda et al., 2003). Brièvement, la MEF permet de résoudre des équations pour décrire le comportement physique d'un système comme les équations de Maxwell pour l'électromagnétisme. Cette méthode utilise des maillages tétraédriques (i.e., en forme de

pyramide) pour reconstruire des formes géométriques complexes comme une tête humaine (Figure 18).



Précédemment (II.2.6. de ce chapitre), nous avons cité l'étude de Thielscher et al. montrant un effet de l'orientation de la sonde TMS sur la force du champ électrique induit par TMS dans la substance grise (Thielscher et al., 2011). Cette force était plus élevée lorsque la sonde était placée de façon perpendiculaire au gyrus stimulé (ou plus exactement lorsque le courant électrique induit par TMS était perpendiculaire au gyrus). Un effet similaire a été rapporté dans la substance blanche (Opitz et al., 2011). Ces auteurs ont mis en évidence que la force du champ électrique induit dans la substance blanche était plus élevée quand le courant électrique induit était perpendiculaire aux fibres de substance blanche. De même, la prise en compte de l'anisotropie tissulaire (i.e., la propriété de dépendre de la direction) de la substance grise et de la substance blanche dans les modèles augmentait la force du champ électrique principalement dans la substance blanche ; peu d'effets de l'anisotropie était observé sur la

substance grise (**Figure 19**). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'anisotropie de la substance blanche est plus importante que celle de la substance grise.



L'utilisation de ces modèles permettrait de mieux comprendre et ainsi de prédire les effets physiologiques et comportementaux de la stimulation chez l'humain (Bungert et al., 2017;

Janssen et al., 2015; Laakso et al., 2018). Ces modèles computationnels sont rarement utilisés dans les études cliniques pour expliquer et prédire l'efficacité thérapeutique de la rTMS. Dans l'avenir, l'implémentation de ces modèles pourrait nous aider à mieux comprendre l'effet de la rTMS pour traiter un symptôme (e.g., les HAV) et nous guider dans le développement de protocoles de stimulation personnalisés en fonction des caractéristiques anatomiques propres à chaque individu.

Une étude récente a appliqué cette méthode computationnelle pour simuler la distribution spatiale du champ électrique induit par tDCS chez 19 sujets sains et 19 patients avec un trouble dépressif majeur (Csifcsák et al., 2018). Les auteurs ont testé sept montages différents de tDCS issus de précédentes études, ciblant soit le cortex préfrontal dorsolatéral gauche soit le cortex préfrontal médian gauche pour réduire les symptômes dépressifs. Leurs résultats ont montré que la distribution du champ électrique n'était pas restreinte à la région stimulée, mais était aussi localisé dans d'autres régions, notamment le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal médian. Les auteurs ont spéculé que l'efficacité clinique induite par la tDCS pourrait être sous-tendue par des changements d'excitabilité dans le cortex préfrontal médian, et non dû à une modulation de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral (principale cible en neurostimulation pour le traitement de la dépression). Par ailleurs, leurs résultats ont montré que les effets induits par la tDCS sont similaires chez les sujets sains et les patients avec une dépression majeure, suggérant que les variations anatomiques associées à la pathologie ne contribueraient aux effets de la tDCS. Toutefois, leur analyse ne permettait pas de prendre en compte des altérations au sein d'une même région entre les deux groupes ainsi des différences d'anisotropie tissulaire entre les différents tissus cérébraux.

Bien que cette étude n'ait pas pu évaluer la relation entre la force du champ électrique induit par tDCS et l'amélioration clinique des patients, l'usage de modèle computationnel offre de nouvelles perspectives dans notre compréhension des effets thérapeutiques des techniques de neurostimulation (TMS et tDCS) et dans le développement de protocoles optimisés et plus efficaces pour réduire la symptomatologie clinique. Des études modélisant le champ électrique induit par TMS issu d'un échantillon de patients traités par rTMS sont nécessaires.



Les effets cérébraux induits par la rTMS ne sont pas encore complètement élucidés. Des études de modélisation computationnelle simulant la distribution du champ électrique induit

par la stimulation ont permis d'apporter de nouvelles connaissances. En particulier, une orientation de la sonde TMS perpendiculaire au gyrus et l'anisotropie tissulaire influencent la distribution et la force du champ électrique. Ces outils computationnels sont très intéressants pour le domaine de la recherche clinique car ils permettraient de prendre en compte les variables anatomiques individuelles afin de développer des protocoles de stimulation personnalisés en fonction de chaque individu.



Synthèse du chapitre 2

Basée sur le principe de l'induction électromagnétique, la rTMS a d'abord été utilisée en recherche fondamentale pour explorer le fonctionnement cérébral moteur, cognitif et comportemental. Depuis les années 1990, la rTMS est employée à des fins thérapeutiques notamment dans le domaine de la psychiatrie. Cette technique de neurostimulation a l'avantage d'être non-invasive, indolore et entraînant peu d'effets indésirables.

La rTMS permet de moduler l'excitabilité corticale d'une région via des processus de plasticité synaptique. La rTMS peut aussi induire des effets neurophysiologiques à distance de la région stimulée conduits par des faisceaux de substance blanche reliant les régions entre elles. La rTMS permet donc de moduler un réseau de régions cérébrales structurellement ou fonctionnellement interconnectées en fonction de sa richesse de connexion.

Des modèles computationnels permettent de modéliser la distribution du champ électrique induit par TMS pour mieux comprendre ses effets et nous guider pour développer des protocoles optimisés.

En conséquence, la rTMS est une technique prometteuse pour le traitement de symptômes issus de perturbations de la connectivité cérébrale comme les HAV dans la schizophrénie.

CHAPITRE 3

Stimulation magnétique transcrânienne et hallucinations auditives verbales

Contenu du chapitre

I. Traitement des HAV par rTMS	97
I.1. Applications cliniques de la rTMS pour le traitement des HAV	97
I.2. Résultats des méta-analyses.....	98
I.3. Traitement des HAV par modulation des altérations de la connectivité fonctionnelle.....	101
II. Variabilité de la réponse à la TMS.....	105
II.1. Sources d'origine méthodologique et technique.....	105
II.2. Sources d'origine individuelle.....	108
II.2.1. Influence de l'âge et du sexe	109
II.2.2. Influence de la latéralité manuelle.....	110
II.2.3. Influence de la pathologie et du symptôme hallucinatoire	111
II.2.4. Influence du traitement médicamenteux.....	112
II.2.5. Influence génétique	112
II.2.6. Influence de la structure et du fonctionnement cérébral	113
III. A la recherche de biomarqueurs de la réponse à la rTMS	116
III.1. Pourquoi chercher des biomarqueurs de la réponse à la rTMS ?.....	116
III.2. Des biomarqueurs cérébraux pour prédire la réponse à la rTMS	118
III.2.1. Influence de la structure cérébrale sur la réponse à la rTMS	118
III.2.2. Influence du fonctionnement cérébral sur la réponse à la rTMS	119
Synthèse du chapitre 3	121

I. Traitement des HAV par rTMS

I.1. Applications cliniques de la rTMS pour le traitement des HAV

En 1999, Hoffman et al. ont réalisé la première étude utilisant la rTMS pour le traitement des HAV chez des patients atteints de schizophrénie (Hoffman et al., 1999). En s'appuyant sur une étude montrant une hyperactivité de la région temporo-pariétale gauche associée aux HAV (Silbersweig et al., 1995), les auteurs ont cherché à réduire l'activité de cette région corticale grâce à la rTMS dans le but de réduire, voire interrompre, les HAV. L'expérience a été réalisée chez trois patients ayant reçu un total de 2400 impulsions de rTMS à 80% du seuil moteur et à une fréquence de 1 Hz au niveau de la JTP gauche. Chaque patient a reçu quatre jours de stimulation active et quatre jours de stimulation placebo. Leurs résultats ont montré une baisse significative de la sévérité des HAV après rTMS active comparée à la stimulation placebo. Cette dernière était administrée sur la même région avec les mêmes paramètres de stimulation mais la sonde était inclinée par rapport à la surface de la tête avec un angle de 45°.

Leurs résultats prometteurs les ont ensuite amenés à répliquer leurs observations sur des échantillons plus larges et dans des études contrôlées et randomisées (Hoffman, Boutros, Hu, & Berman, 2000; Hoffman et al., 2005, 2003). L'effet bénéfique de la rTMS sur les HAV était maintenu pendant 15 semaines chez 52% des patients, voire jusqu'à un an pour 24% des patients (Hoffman et al., 2003).

Ces mêmes auteurs ont rapporté plus spécifiquement une diminution de la fréquence des HAV, mesurée avec l'échelle des Hallucinations Auditives d'Hoffman (en anglais, *Auditory Hallucinations Rating Scale* ou AHRS ; Hoffman et al., 2003), après rTMS active comparée à la rTMS placebo (Hoffman et al., 2005). Ce résultat a été retrouvé dans d'autres études (Bais et al., 2014; Hoffman et al., 2013; Lee et al., 2005; Sommer et al., 2007; Vercammen et al., 2009).

La rTMS aurait un effet positif sur d'autres caractéristiques phénoménologiques des HAV, notamment sur la pénibilité qu'elles engendrent chez la personne (Horacek et al., 2007; Klirova et al., 2013), l'intensité sonore (Horacek et al., 2007), la longueur du contenu (Klirova et al., 2013) et la saillance attentionnelle (Horacek et al., 2007).

Dans une autre étude, Hoffman et al. ont également mis en évidence que la stimulation de la région correspondant à la JTP gauche présentait un taux de réponse au traitement plus élevé comparé à la stimulation d'autres régions temporales ou frontales et à la condition placebo (Hoffman, Hampson, & Wu, 2007).

D'autres recherches ont investigué l'efficacité de nouveaux protocoles de stimulation comme la cTBS, montrant des effets prometteurs pour réduire les HAV chez des patients atteints de schizophrénie (Chen et al., 2019; Plewnia, Zwissler, Wasserka, Fallgatter, & Klingberg, 2014). Cependant, des résultats contradictoires ont également été reportés (Koops et al., 2015), soulignant la nécessité d'études contrôlées et randomisées supplémentaires pour confirmer ces résultats. Par ailleurs, une étude a comparé l'efficacité d'un traitement rTMS par cTBS au traitement plus conventionnel délivré à 1 Hz et rapporte des effets identiques entre les deux approches (Kindler et al., 2013).

A partir des premiers travaux de l'équipe d'Hoffman, le traitement des HAV par rTMS s'est développé en utilisant majoritairement l'application d'un pattern classique de stimulation à basse fréquence (1 Hz) délivrée au niveau de la JTP de l'hémisphère gauche. Depuis, de nombreuses études et méta-analyses ont été réalisées pour mieux estimer le potentiel thérapeutique de la rTMS à basse fréquence dans le traitement des HAV chez des patients souffrant de schizophrénie.

I.2. Résultats des méta-analyses

A ce jour, neuf méta-analyses ont étudié l'efficacité de la rTMS à basse fréquence sur la JTP gauche dans le traitement des HAV dans la schizophrénie (Aleman et al., 2007; Demeulemeester et al., 2012; Freitas, Fregni, & Pascual-Leone, 2009; He et al., 2017; Otani, Shiozawa, Cordeiro, & Uchida, 2014; Slotema, Aleman, Daskalakis, & Sommer, 2012; Slotema, Blom, Van Lutterveld, Hoek, & Sommer, 2014; Slotema, Blom, Hoek, & Sommer, 2010; Tranulis, Sepehry, Galinowski, & Stip, 2008) (**Annexe 8**).

Ces méta-analyses recensent 22 études publiées entre 2000 et 2014 (**Annexe 9**). La majorité de ces études sont randomisées et contrôlées en double aveugle et décrivent

l'application de la rTMS sur la JTP gauche à une fréquence de 1 Hz à 90% du seuil moteur au repos. En revanche, plusieurs autres choix méthodologiques présentent une hétérogénéité entre les études recensées, notamment le type de stimulation placebo, le nombre total de séances de rTMS, la durée d'une séance, le nombre d'impulsion total et les échelles évaluant la sévérité des HAV.

Ces neuf méta-analyses démontrent une efficacité plus importante de la rTMS dans le traitement des HAV comparée à une stimulation placebo. Deux d'entre elles (Aleman et al., 2007; Freitas et al., 2009) rapportent une taille d'effet élevée allant jusqu'à 1,04 (Freitas et al., 2009) alors que les autres méta-analyses (Demeulemeester et al., 2012; He et al., 2017; Otani et al., 2014; Slotema et al., 2012; Slotema et al., 2014; Slotema et al., 2010; Tranulis et al., 2008) rapportent une taille d'effet modérée allant de 0,29 (He et al., 2017) à 0,54 (Slotema et al., 2010) (**Annexe 8**). Cet effet thérapeutique induit par la rTMS se prolongerait sur une période d'un mois (Slotema et al., 2012). De plus, la rTMS a l'avantage d'être bien tolérée et d'entraîner peu d'effets secondaires indésirables, lesquels sont majoritairement des maux de tête et des contractions des muscles du visage (Muller & Pascual-leone, 2012; Slotema et al., 2012).

Slotema et al. ont réalisé trois des neuf méta-analyses dont la plus récente date de 2014 et comprend le plus large échantillon de patients traités (Slotema et al., 2012; Slotema et al., 2014; Slotema et al., 2010). Dans cette dernière étude, les auteurs ont mis en évidence un effet significatif et modéré de la rTMS active sur la stimulation placebo (19 études, taille d'effet = 0,44). Une taille d'effet similaire est trouvée en conservant uniquement les études incluant des patients avec des HAV résistantes aux thérapies médicamenteuses (10 études, taille d'effet = 0,45). Dans cette même étude, les auteurs confirment l'effet de supériorité de la rTMS active sur la stimulation placebo dans une analyse comparant uniquement les études utilisant une fréquence de 1 Hz appliquée sur la JTP gauche (15 études, taille d'effet = 0,63). Cependant, les auteurs nuancent ce dernier résultat dû à l'hétérogénéité élevée entre les études et soulignent un biais de publication suggérant que les études avec un échantillon de patients plus petits tendent à avoir des tailles d'effet plus élevées. Malgré un effet thérapeutique significatif de la rTMS, les auteurs constatent un déclin d'efficacité au cours des années, probablement dû à des résultats initiaux essentiellement positifs et à des biais de publication (Slotema et al., 2014).

Parmi les méta-analyses publiées, trois d'entre elles ont été effectuées uniquement sur des études avec un design en parallèle (Demeulemeester et al., 2012; Slotema et al., 2012; Slotema

et al., 2010) ; les autres incluant aussi des études en cross-over ou en ouvert. En contrôlant le biais de publication et les différentes conditions placebo, Demeulemeester et al. ont confirmé également l'efficacité de la rTMS active pour le traitement des HAV comparée au placebo (Demeulemeester et al., 2012). Toutefois, les auteurs rapportent que cette thérapie pourrait ne pas être efficace chez certains patients, soulignant ainsi une variabilité de la réponse clinique dans les études de rTMS.

Cependant, les résultats de ces méta-analyses sont à nuancer au vu du faible nombre d'études incluses, du faible nombre de patients stimulés, de l'hétérogénéité méthodologique entre les études et du potentiel biais de publication.

Outre la publication de méta-analyses, une revue de la littérature réalisée par un groupe d'experts européens a été publiée en 2014 et répliquée en 2020 afin d'établir des recommandations de l'usage thérapeutique de la rTMS dans diverses pathologies neurologiques et psychiatriques (Lefaucheur et al., 2020; Lefaucheur et al., 2014). Dans le cas des HAV, la revue rapporte des résultats hétérogènes avec sept études montrant une supériorité de la rTMS active sur la stimulation placebo et neuf études ne montrant pas de différence significative d'efficacité entre les traitements actif et placebo. Les auteurs établissent donc un niveau d'évidence « C » en faveur d'une efficacité possible de la rTMS pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.

Pour résumer, la rTMS est un outil thérapeutique efficace dans le traitement des HAV, et plus spécifiquement lorsque la stimulation est délivrée sur la JTP gauche à une fréquence de 1 Hz. Elle constitue aussi une alternative dans le cas des HAV résistantes aux traitements antipsychotiques.

Bien que la rTMS manifeste un potentiel prometteur dans la réduction des HAV, son bénéfice clinique reste modéré et semble décliner au cours des années. De plus, la rTMS est caractérisée par un niveau élevé de variabilité interindividuelle de la réponse clinique, avec un certain nombre de patients qui ne présente pas d'amélioration significative de leurs symptômes hallucinatoires sous stimulation active comparée au placebo (Demeulemeester et al., 2012).

Cette variabilité de la réponse clinique à la rTMS questionne son efficacité et sa fiabilité comme outil thérapeutique. A ce jour, peu d'études tentent d'expliquer cette variabilité alors qu'une meilleure compréhension de ce phénomène permettrait d'augmenter nettement

l'efficacité de ce traitement et conduirait à des approches thérapeutiques individualisées et spécifiquement adaptées aux conditions de chaque patient.

I.3. Traitement des HAV par modulation des altérations de la connectivité fonctionnelle

En plus de son effet clinique sur la symptomatologie des HAV, la rTMS induit des modifications du fonctionnement cérébral.

Une étude a évalué en IRMf les effets de 10 séances de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche dans une tâche de génération de mots chez trois patients atteints de schizophrénie (Fitzgerald et al., 2007). Les auteurs ont constaté une diminution de la sévérité de leurs HAV. Ils rapportent aussi des diminutions de l'activité cérébrale dans les régions frontales médianes et latérales, cingulaires et pariétales ainsi que des activations dans l'hémisphère gauche au niveau du gyrus précentral, de la JTP et du gyrus frontal inférieur après rTMS. Le traitement par rTMS a résulté en une augmentation de l'activité cérébrale, liée à la tâche de langage, au sein de régions impliquées, entre autres fonctions, dans la perception (JTP gauche) et la génération (gyrus frontal inférieur gauche) de la parole. Il a été suggéré que la stimulation répétée de la JTP gauche entraîne une modification de la connectivité fronto-temporale, laquelle est perturbée dans la schizophrénie. Bien que réalisée sur un très petit échantillon, cette étude illustre l'idée que la rTMS puisse modifier l'activité corticale de réseaux perturbés dans la schizophrénie et tendre vers une normalisation de ces réseaux.

En utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodéoxyglucose (^{18}FDG), d'autres auteurs ont pu montrer que non seulement l'application de rTMS à basse fréquence (0,9 Hz) sur la JTP gauche améliore la symptomatologie des HAV mesurée avec l'AHRS, mais qu'elle induit également des modifications du métabolisme cérébral du glucose dans le cerveau (Horacek et al., 2007). Après rTMS, les auteurs ont observé une diminution du métabolisme du glucose (i.e., diminution de la recapture du ^{18}FDG par les neurones) dans le gyrus temporal inférieur bilatéral et dans le gyrus temporal supérieur, l'insula, l'hippocampe et le cervelet dans l'hémisphère gauche. Une augmentation du métabolisme du glucose (i.e., augmentation de la recapture du ^{18}FDG) a aussi été constatée dans le gyrus frontal moyen

bilatéral et dans le gyrus temporal supérieur, le gyrus supramarginal et le précunéus dans l'hémisphère droit. Ces résultats montrent des changements induits par la rTMS dans la région stimulée et au sein de régions distantes du site de stimulation. Ce traitement induirait une augmentation du métabolisme dans les lobes frontaux suggérant que la rTMS à basse fréquence sur le cortex temporal peut améliorer les symptômes d'hypofrontalité et réduire les altérations de la connectivité fronto-temporale qui semblent caractériser la schizophrénie et les HAV.

Cependant, les effets thérapeutiques de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle sont encore peu étudiés à ce jour, mais les résultats obtenus semblent prometteurs pour mieux comprendre son influence sur les réseaux perturbés sous-tendant les symptômes hallucinatoires de la schizophrénie.

A notre connaissance, seules deux études ont exploré les effets de la rTMS à basse fréquence sur la connectivité fonctionnelle chez des patients atteints de schizophrénie avec des HAV résistantes aux traitements médicamenteux (Bais et al., 2017; Vercammen, Kneegtering, Liemburg, et al., 2010). Dans la première étude, leur objectif était d'évaluer l'impact potentiel d'un traitement par rTMS sur la connectivité fonctionnelle au repos de la JTP gauche, ciblée en rTMS (Vercammen, Kneegtering, Liemburg, et al., 2010). Le site de stimulation était déterminé en utilisant le système standard 10/20 en EEG. Chaque patient recevait 12 séances de rTMS à 1 Hz à 90 % du seuil moteur sur six jours consécutifs pour un total de 14400 impulsions. Les patients du groupe actif présentaient une réduction non significative des HAV comparés au groupe placebo. Les résultats de cette étude rapportent une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la JTP gauche et l'insula droite. Les auteurs n'ont pas observé de changements de connectivité entre la JTP gauche et le cortex cingulaire et l'amygdale, régions précédemment montrées comme étant corrélées avec la sévérité des HAV (Vercammen, Kneegtering, den Boer, et al., 2010). Les auteurs ont proposé que l'augmentation de connectivité avec l'insula puisse traduire un impact de la rTMS sur la conscience des états émotionnels lors du traitement de la parole interne.

Par ailleurs, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la JTP et l'insula pourrait refléter une meilleure interaction intrinsèque entre le DMN et le réseau de saillance (SN). La JTP est inclut dans le DMN et l'insula dans le SN. Nous avons précédemment montré dans le chapitre 1 que l'émergence des HAV serait la conséquence de perturbations entre les

réseaux du DMN, du SN et du réseau de contrôle exécutif (CEN). L'effet thérapeutique de la rTMS sur les HAV pourrait être associé à une amélioration des interactions entre des réseaux.

De plus, Vercammen et al. ont constaté des modifications dans le groupe ayant reçu le traitement placebo (Vercammen, Knegtering, Liemburg, et al., 2010). Ces patients ne montraient aucun changement des HAV mais présentaient une diminution de la connectivité fonctionnelle entre la JTP gauche et le cortex cingulaire antérieur gauche après rTMS. Ce résultat fait écho à leur précédente étude dans laquelle une réduction de la connectivité entre la JTP gauche et le cortex cingulaire bilatérale était associée avec la sévérité des HAV (Vercammen, Knegtering, den Boer, et al., 2010). La réduction de connectivité entre la JTP gauche et le cortex cingulaire pourrait traduire un déficit d'attribution des HAV comme provenant de soi (ou déficit de self-monitoring) chez les patients du groupe placebo.

En conséquence, l'application d'un traitement par rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche induit des modifications de la connectivité fonctionnelle au repos de la région stimulée.

Plus tard, la même équipe a publié une autre étude pour investiguer l'effet d'un traitement par rTMS chez des patients avec des HAV pharmaco-résistantes (Bais et al., 2017). Trois groupes de stimulation étaient testés : un groupe avec une stimulation de la JTP gauche, un groupe avec une stimulation de la JTP gauche puis de la JTP droite et un groupe avec une stimulation placebo délivrée sur la JTP gauche. Les paramètres de stimulation étaient similaires à ceux employés dans la précédente étude (Vercammen, Knegtering, Liemburg, et al., 2010). Les auteurs ont exploré les effets de la rTMS sur plusieurs réseaux neuronaux lors d'une tâche nécessitant la parole interne en IRMf. La réduction des HAV était observée uniquement après stimulation active de la JTP gauche. Leurs résultats de connectivité fonctionnelle ont montré que la stimulation active de la JTP gauche entraînait une réduction de la contribution du gyrus supramarginal gauche au réseau fronto-temporal bilatéral. Ce résultat était aussi observé après la stimulation active bilatérale de la JTP. De plus, les auteurs ont rapporté une augmentation de la contribution du gyrus temporal supérieur droit au réseau auditif-sensorimoteur, du gyrus frontal inférieur droit au réseau fronto-pariétal gauche et du gyrus frontal moyen gauche au DMN. L'étude suggère que la contribution réduite du gyrus supramarginal gauche, proche de la région ciblée en rTMS, au réseau fronto-temporal pourrait réduire la probabilité d'intrusion de paroles. Ces résultats sont en accord avec de précédents résultats (Horacek et al., 2007) mais semblent discordants comparés à d'autres travaux rapportant une augmentation d'activité ou de connectivité de la JTP gauche (Fitzgerald et al., 2007; Vercammen, Knegtering, Liemburg, et al., 2010).

Outre les études de rTMS à basse fréquence, les effets de la rTMS à haute fréquence sur la connectivité fonctionnelle ont été récemment explorés (Briend et al., 2017; Chen et al., 2019). Cependant, leurs résultats sont hétérogènes. Une étude de rTMS à 20 Hz appliquée sur le sillon temporal supérieur postérieur gauche a rapporté une amélioration des HAV mais aucun changement sur la connectivité fonctionnelle lors d'une tâche d'écoute d'une histoire (Briend et al., 2017).

En revanche, la seconde étude a montré une augmentation de la force de connectivité fonctionnelle dans le gyrus occipital inférieur bilatéral et dans le gyrus postcentral droit ainsi qu'une diminution de la force de connectivité dans le cortex préfrontal médian gauche et au sein du cervelet gauche après 15 jours de traitement par cTBS active comparé au placebo (Chen et al., 2019). Plus intéressant encore, la diminution de la force de connectivité fonctionnelle dans le cervelet gauche était corrélée positivement avec l'amélioration clinique mesurée avec l'échelle des symptômes positifs et négatifs (*Positive And Negative Syndrome Scale [PANSS]*). Il n'y avait pas de corrélation avec l'échelle AHRS, évaluant plus spécifiquement les HAV. Les auteurs ont alors suggéré un rôle du cervelet dans la pathologie, mais également dans le traitement, des HAV chez des patients atteints de schizophrénie.



La rTMS est une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement des HAV dans la schizophrénie. De nombreux travaux de recherche ont mis en évidence une amélioration clinique de la symptomatologie hallucinatoire ainsi que des modifications cérébrales à la fois au niveau de la région stimulée (la JTP gauche) mais également au sein de régions éloignées de la stimulation.

Bien que ces résultats soient prometteurs, une grande variabilité interindividuelle de la réponse clinique a également été soulevée. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre les facteurs à l'origine de cette variabilité afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique de la rTMS.



II. Variabilité de la réponse à la TMS

La réponse comportementale et/ou thérapeutique induite par la rTMS varie d'un individu à un autre. Plusieurs études ont mis en évidence cette variabilité chez des sujets sains à la suite de stimulations à basse fréquence (Gangitano et al., 2002; Maeda et al., 2000b), à haute fréquence (Gangitano et al., 2002; Hamada et al., 2013) ou en *thêta burst* (López-Alonso et al., 2014). Dans cette section, nous nous focaliserons sur les sources de variabilité de la réponse clinique à la rTMS dans le contexte d'un traitement des HAV chez des patients ayant un diagnostic de schizophrénie.

Plusieurs raisons d'ordre méthodologique et/ou individuel pourraient expliquer une telle différence de réponse thérapeutique suite à une intervention thérapeutique de rTMS. Ces raisons ont été exposées dans des revues de littérature pour des études chez le sujet sain (Valero-Cabré et al., 2017) et dans le contexte plus particulier des HAV dans la schizophrénie (Thomas, Moulier, Valéro-Cabré, & Januel, 2016; Thomas, Passemard, & Januel, 2018). Nous présentons ici les différents facteurs qui pourraient influencer l'efficacité de la rTMS pour le traitement des HAV.

II.1. Sources d'origine méthodologique et technique

La variabilité de l'effet thérapeutique de la rTMS entre les études pourrait s'expliquer par la grande diversité des paramètres techniques choisis. En effet, aucun consensus n'est retrouvé dans les études concernant l'intensité de stimulation, la durée d'une séance, le nombre de séances ou encore le nombre total d'impulsions délivrées. En ce qui concerne l'aire corticale ciblée en rTMS, les études s'accordent à stimuler la JTP de l'hémisphère gauche. Mais certains auteurs ont aussi ciblé la JTP de façon bilatérale (Bais et al., 2014; Kim et al., 2014; Vercammen et al., 2009) ou encore l'aire de Broca, également impliquée dans le réseau du langage (Hoffman et al., 2007; Kim et al., 2014).

Cette hétérogénéité entre les études de rTMS a été souligné par plusieurs des méta-analyses présentées précédemment (Demeulemeester et al., 2012; Freitas et al., 2009; He et al.,

2017; Slotema et al., 2012, 2014). Toutefois, il semblerait que les paramètres de stimulation (fréquence, site de stimulation, nombre total d'impulsions, intensité de stimulation, durée du traitement, design de l'étude) ne seraient pas la source principale de l'hétérogénéité entre ces études (He et al., 2017; Slotema et al., 2012, 2014).

Un autre aspect méthodologique qui pourrait augmenter la variabilité de l'effet comportemental, et a fortiori, de l'effet thérapeutique de la rTMS est la méthode de localisation de la zone à stimuler. Nous avons vu précédemment (Chapitre 2, section II.2.5) qu'il existait deux approches principales pour déterminer la région corticale à cibler : l'usage du système international et standardisé EEG 10/20 et la méthode par neuronavigation.

Dans le cas des HAV, cette dernière méthode consiste à déterminer individuellement la région à stimuler soit à partir de l'activation cérébrale associée aux HAV soit à partir d'une tâche d'activation langagière en IRMf. Ceci permet de cibler pour chaque patient la région corticale impliquée dans les HAV ou dans le processus langagier impliqué dans la tâche. Cependant, la passation d'un examen d'imagerie cérébrale pendant l'apparition des HAV n'est facilement réalisable en pratique (Hoffman et al., 2007). De plus, la réalisation d'une tâche cognitive nécessitant des capacités attentionnelles et langagières pourrait être difficile à réaliser pour certains patients avec des troubles cognitifs, des troubles du langage et de la pensée ou tout simplement pour des personnes n'ayant pas une maîtrise suffisante de la langue (e.g., les personnes d'origine étrangère).

En outre, une étude a comparé la distance entre le site de stimulation défini en IRMf lors d'une tâche de langage et le site T3/P3 du système EEG 10/20 correspondant à la JTP gauche et a souligné un écart moyen de 2,8 cm ($\pm 1,2$ cm) variant de 0,5 cm à 4 cm entre les deux régions déterminées par ces deux systèmes (Montagne-Larmurier et al., 2009). Cette étude montre que le site T3/P3 n'est pas toujours la zone de stimulation la plus appropriée pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.

A toutes ces difficultés s'ajoute une haute variabilité de localisation de l'aire de Wernicke. A partir de tâches de langage chez le sujet sain, Andoh et al. ont déterminé des coordonnées stéréotaxiques dans l'espace de Talairach correspondant à l'aire de Wernicke : $x = -51 \pm 5$ (allant de -60 à -43); $y = -45 \pm 8$ (allant de -58 à -34) ; $z = 9 \pm 8$ (allant de -6 à 18) soulignant une certaine variation de la position de cette région (Andoh et al., 2006).

A notre connaissance, une seule étude a proposé des coordonnées, définies à partir des activations cérébrales observées pendant l'expérience des HAV (Hoffman et al., 2007), pour stimuler l'aire de Wernicke inclus dans la JTP gauche (coordonnées Talairach : $x = -65$, $y = -41$, $z = 9$) pour le traitement des HAV chez des patients atteints de schizophrénie (Hoffman et al., 2013).

D'autre part, la diversité des échelles cliniques utilisées pour évaluer la sévérité des HAV, et donc l'efficacité de la rTMS sur ce symptôme, pourrait constituer un facteur de variabilité de la réponse clinique au traitement. En effet, la sévérité des HAV peut être évaluée, entre autres, avec :

- l'item P3 de la PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale* ; (Kay et al., 1987)),
- la SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms* ; (Andreasen, 1984)),
- l'AHRS (*Auditory Hallucinations Rating Scale* ; (Hoffman et al., 2003)),
- l'HCS (*Hallucinations Change Score* ; (Hoffman et al., 2000)),
- la PSYRATS (*Psychotic symptom rating scales* ; (Haddock et al., 1999)),
- la PSAS (*Psycho-Sensory hAllucinations Scale* ; (de Chazeron et al., 2015)) et plus récemment,
- le QPE (*Questionnaire for Psychotic Experiences* ; (Rossell et al., 2019)).

Ces échelles n'ont pas le même degré de spécificité dans l'évaluation des HAV. L'item P3 de la PANSS et la SAPS questionnent sommairement les hallucinations ; tandis que l'AHRS, la PSYRATS, la PSAS et le QPE explorent plusieurs caractéristiques des hallucinations auditives comme la fréquence d'apparition, leur durée, leur contenu, l'impact sur la vie quotidienne du patient, la perception de réalité des voix entendues ou encore l'intensité sonore à laquelle les HAV sont entendues. Certains aspects des HAV sont évalués par plusieurs de ces échelles comme la durée des HAV (e.g., de quelques secondes à des voix en continue) qui est abordée dans la PSYRATS, la PSAS et le QPE ou encore l'intensité des HAV que l'on peut retrouver dans l'AHRS, la PSYRATS et la PSAS. Seule la fréquence d'apparition des HAV est évaluée dans ces quatre échelles. Cependant, l'échelle de temps pour évaluer ces apparitions varie d'une échelle à l'autre. Par exemple, l'AHRS évalue les HAV dans une fenêtre temporelle courte de 24h alors que la PSYRATS, la PSAS et le QPE évaluent l'apparition du symptôme sur une période de temps plus longue (moins d'une fois par mois/semaine).

Toutes ces échelles ont une bonne fiabilité psychométrique, mais il semblerait que l'échelle HCS soit plus sensible aux effets de la rTMS sur les HAV (Tranulis et al., 2008). Cependant, il n'a pas été trouvé de différence selon que les échelles évaluent le changement des HAV (avec HCS) ou leur niveau de sévérité (AHRs, PSYRATS, PANSS) après traitement par rTMS (Slotema et al., 2012). Néanmoins, on ne peut pas exclure que la variabilité de l'évaluation clinique puisse contribuer à l'hétérogénéité de la réponse clinique au traitement par rTMS.

Pourtant, l'hétérogénéité méthodologique entre les études ne permettrait pas d'expliquer cette variabilité de l'effet de la rTMS sur les HAV (He et al., 2017; Slotema et al., 2012, 2014). Ceci suggère que les différences méthodologiques ne seraient pas l'unique source de variabilité des effets de la stimulation. Des raisons d'ordre individuel, c'est-à-dire propre à chaque individu, pourraient expliquer des divergences de résultats entre les essais cliniques et au sein d'une même étude.

II.2. Sources d'origine individuelle

Le **tableau 2** ci-dessous indique le pourcentage de patients répondeurs au traitement par rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche dans des études en parallèle, randomisées, contrôlées en double aveugle et précisant cette information. Alors que les premières études obtiennent un pourcentage de répondeurs proche ou supérieur à 50 % de l'échantillon dans le groupe ayant reçu le traitement en actif (Fitzgerald et al., 2005; Hoffman et al., 2003, 2005), les études plus récentes rapportent une proportion nettement inférieure (Bais et al., 2014; Blumberger et al., 2012; Vercammen et al., 2009). Cette différence est d'autant plus marquée que la condition pour être qualifié de répondeur est moins stricte, passant de 50 % ou plus de réduction du score de sévérité des HAV à seulement 30 %. Une réponse définie à 30 % de réduction du score des HAV permet de prendre en compte les patients présentant une réponse partielle au traitement.

Par conséquent, la variabilité de la réponse clinique s'observe aussi au sein d'une même étude utilisant les mêmes paramètres et outils d'évaluation entre les patients. Dès lors, des facteurs interindividuels, d'origine sociodémographique, clinique, génétique et/ou cérébrale, pourraient contribuer à l'apparition de cette variabilité.

Tableau 2.

Proportion de patients atteints de schizophrénie répondeurs à un traitement de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche dans des études en parallèle, randomisées et contrôlées en double aveugle.

Publications	Nb de sujets		Définition d'un répondeur	% Répondeurs	
	actif	placebo		actif	placebo
Hoffman et al., 2003	12	12	↓ 50% HCS	75	17
Fitzgerald et al., 2005	17	16	↓ 50% HCS	47	25
Hoffman et al., 2005	27	23	↓ 50% HCS	52	17
Vercammen et al., 2009	12	12	↓ 30% AHRS	33	25
Blumberger et al., 2012	17	17	↓ 30% PSYRATS	13	7
Bais et al., 2014	16	16	↓ 3 points sur AHRS fréquence	31	19

AHRS : Auditory Hallucinations Rating Scale ; HCS : Hallucination Change Score ; Nb : nombre ; PSYRATS : Psychotic Symptom Rating Scale.

II.2.1. Influence de l'âge et du sexe

Il a été montré que l'âge et le sexe influençaient l'effet de la rTMS chez le sujet sain (Kossev et al., 2002; Peinemann et al., 2001), chez le sujet souffrant de dépression majeure (Fregni et al., 2006; Kedzior et al., 2014) ainsi que chez les patients atteints de schizophrénie avec HAV (Koops et al., 2018).

Sur cinq études randomisées et contrôlées en double aveugle, les résultats d'une méta-analyse ont montré que l'âge et le sexe étaient deux facteurs prédictifs de la réponse à la rTMS dans le traitement des HAV (Koops et al., 2018). Autrement dit, l'âge et le sexe pourraient être des facteurs sociodémographiques permettant de prédire la bonne efficacité de la rTMS avant sa réalisation. Ainsi, les auteurs prédisent une meilleure amélioration clinique des HAV chez les patients les plus jeunes, probablement en dessous de 40 ans, et chez les femmes. Un âge plus jeune serait associé à une meilleure réponse au traitement par rTMS due en partie à l'absence d'atrophie corticale, laquelle augmente la distance entre la sonde TMS et la cible corticale stimulée (Nahas et al., 2004). De même, un traitement par rTMS serait plus efficace pour chez les femmes. Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par l'augmentation de la plasticité cérébrale chez la femme due à l'influence protectrice des œstrogènes sur le cerveau (Crawford & DeLisi, 2016).

II.2.2. Influence de la latéralité manuelle

La latéralité manuelle des sujets pourrait aussi jouer un rôle dans l'efficacité du traitement par rTMS. Cette problématique a été soulevée dans une récente lettre à l'éditeur de notre équipe (Thomas et al., 2018), dans laquelle nous avons mis en avant plusieurs points par rapport à la question de la latéralité manuelle (**Annexe 4**).

Tout d'abord, la cible privilégiée en rTMS (i.e., la JTP gauche) a été déterminée à partir de résultats en neuroimagerie, lesquels sont établis sur des populations de patients droitiers. Or, des différences d'activations cérébrales liées aux HAV ont été rapportées entre les patients droitiers et gauchers (Dierks et al., 1999). De plus, bien qu'un grand nombre d'études cliniques ait étudié l'efficacité de la rTMS sur les HAV dans la schizophrénie, seules quelques études ont inclus des patients gauchers (Fitzgerald et al., 2005; Vercammen, Knegtering, Liemburg, et al., 2010), qui ont tous été traités de la même façon que les droitiers. Aucune des études cliniques n'a examiné les différences possibles de réponse à la rTMS entre ces deux groupes de patients.

Par ailleurs, il est communément admis que les individus sains gauchers et droitiers présentent des différences de dominance hémisphérique pour certaines fonctions cognitives, et en particulier le langage. Chez les sujets sains ainsi que chez les patients atteints de schizophrénie, une réduction significative de la dominance hémisphérique gauche a été rapportée dans le réseau du langage chez les individus non-droitiers (i.e., les sujets gauchers et ambidextres) comparés aux droitiers (Razafimandimby et al., 2011). De plus, cette réduction était associée avec une sévérité accrue des HAV dans la schizophrénie (Ocklenburg et al., 2013). De ce fait, la latéralité manuelle pourrait donc modifier les activations cérébrales associées aux HAV dans la schizophrénie et pourrait constituer un facteur de variabilité dans la réponse clinique à la rTMS. Un cas clinique soutient cette hypothèse, en montrant une plus grande réduction des HAV après un traitement par rTMS à 1 Hz sur la JTP droite, par rapport au même traitement appliqué sur la JTP gauche, chez un patient gaucher (Sperling et al., 2011).

Nous en avons conclu que la latéralité manuelle est un facteur important affectant la latéralisation hémisphérique, et devrait donc être prise en compte pour les traitements latéralisés tels que la rTMS. La latéralité manuelle pourrait contribuer à une plus grande variabilité de la réponse au traitement par rTMS, et pourrait même constituer un facteur de non-réponse chez les patients gauchers atteints de schizophrénie. À ce jour, les gauchers ont reçu le même traitement par rTMS que les droitiers, mais il pourrait y avoir un traitement plus adapté pour ces patients. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

II.2.3. Influence de la pathologie et du symptôme hallucinatoire

Nous avons vu dans le chapitre 1 de ce document que la schizophrénie ainsi que les HAV sont caractérisées par une hétérogénéité de leur expression. Ainsi, certains facteurs associés à la schizophrénie ou aux HAV pourraient contribuer à la variabilité de la réponse au traitement par rTMS, tels que l'âge d'apparition de la pathologie, la durée de la maladie ou du symptôme, ou encore la résistance aux traitements aux traitements antipsychotiques. Néanmoins, il a été démontré que la durée de l'expérience des HAV au cours de la vie (Koops et al., 2018) et la résistance des HAV aux traitements médicamenteux (Slotema et al., 2012) n'influençaient pas l'efficacité thérapeutique de la rTMS.

Certaines caractéristiques des HAV pourraient aussi être un facteur prédictif de l'efficacité clinique de la rTMS. Une étude a décrit une différence de la réponse clinique selon le degré de saillance attentionnelle des HAV, c'est-à-dire la mesure dans laquelle les HAV retiennent involontairement l'attention par rapport aux autres stimuli de l'environnement et modifient les pensées et comportements du sujet au moment de l'hallucination (Hoffman et al., 2013). Les auteurs ont stimulé à une fréquence de 1 Hz l'aire de Wernicke pendant cinq jours puis la région homologue dans l'hémisphère droit pendant cinq jours, ou inversement (droit puis gauche). Les patients avec une saillance attentionnelle élevée répondaient mieux lorsque la rTMS était d'abord appliquée sur l'aire de Wernicke droite et les patients avec une saillance plus faible présentaient une réduction plus importante des HAV lorsque la rTMS était d'abord délivrée sur l'hémisphère gauche. Un résultat similaire a été rapporté chez un patient traité par tDCS (Dinakaran et al., 2017). Il est possible que ces différences dans le degré de saillance attentionnelle soient sous-tendues par des altérations cérébrales distinctes impliquant davantage l'hémisphère droit et expliquant cet effet de la thérapie.

L'efficacité de la rTMS sur les HAV pourrait également dépendre de la présence concomitante d'hallucinations dans une autre modalité sensorielle, comme par exemple les hallucinations visuelles dont la coexistence avec les hallucinations auditives s'observerait chez environ 84% des sujets souffrant de schizophrénie (Mueser et al., 1990). Des études de connectivité cérébrale ont comparé des sujets avec des hallucinations auditives pures ou audiovisuelles et ont pu montrer des corrélats anatomo-fonctionnels propre à la complexité sensorielle des hallucinations, mais indépendants de la sévérité des hallucinations, des symptômes positifs globaux et de la pathologie (Amad et al., 2014; Rolland et al., 2015). Les

différences de patterns de connectivité anatomo-fonctionnelle seraient d'avantage liées au nombre de modalités sensorielles hallucinatoires. La complexité hallucinatoire pourrait alors constituer un facteur de variabilité de la réponse à la rTMS chez certains patients.

II.2.4. Influence du traitement médicamenteux

Il a été montré qu'un certain nombre de traitements pharmacologiques modifiaient l'excitabilité corticale de la région stimulée. Il est donc possible que ces traitements influencent aussi l'efficacité thérapeutique de la rTMS. Par exemple, des données montrent que l'halopéridol, neuroleptique antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, entraîne une suppression de la plasticité induite par TMS sur le cortex moteur primaire (Korchounov & Ziemann, 2011). D'autres traitements médicamenteux, comme des anticonvulsivants ou des anxiolytiques, peuvent aussi moduler l'excitabilité corticale (Ziemann et al., 2014). Hoffman et al. ont souligné qu'un traitement anticonvulsivant réduisait les effets de la rTMS utilisée pour le traitement des HAV chez des patients atteints de schizophrénie (Hoffman et al., 2000).

Ces résultats suggèrent que l'administration de certains traitements médicamenteux pourrait contribuer à la variabilité interindividuelle de la réponse à la rTMS et constituer un éventuel prédicteur négatif de l'efficacité du traitement.

II.2.5. Influence génétique

Certaines études de rTMS ont mis en évidence que des différences interindividuelles dans l'expression de certains gènes pourraient être un déterminant dans la réponse plastique au traitement et ainsi influencer la variabilité interindividuelle de la réponse aux protocoles de neurostimulation (Chaieb et al., 2014; Cheeran et al., 2008; Hwang et al., 2015; Uhm et al., 2015). En particulier, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (en anglais *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) impacterait la réponse à la stimulation. Le BDNF est une neurotrophine qui joue un rôle important dans la survie neuronale et la plasticité synaptique (i.e., des changements morphologiques et physiologiques des synapses induits par des changements d'activité neuronale). Le niveau de BDNF pourrait refléter une diminution ou une augmentation de l'activité cérébrale et ainsi fournir un facteur prédicteur de l'effet de la rTMS pour le traitement des troubles psychiatriques (pour une revue, voir Brunoni et al., 2008).

Il a aussi été montré que le polymorphisme du BDNF influençait les changements d'excitabilité du cortex moteur mesurés avec la TMS dans une tâche motrice de tapotement de doigt (Kleim et al., 2006). Plus intéressant encore, il a été rapporté que des individus sains porteurs d'un allèle Méthionine (en position 66) seraient moins répondeurs à une stimulation du cortex moteur que les individus porteurs des allèles Valine/Valine, suggérant que le polymorphisme du BDNF Val66Met réduirait la capacité de plasticité cérébrale et influencerait donc la réponse physiologique et comportementale à la rTMS (Cheeran et al., 2008). Plus précisément, ce polymorphisme réduirait la sécrétion de BDNF dépendante de l'activité cérébrale (Egan et al., 2003).

Dans la schizophrénie, plusieurs études ont mis en évidence une réduction du niveau de BDNF dans le plasma sanguin chez des patients chroniques avec un traitement pharmacologique (Grillo et al., 2007; Ikeda et al., 2008; Tan et al., 2005; Toyooka et al., 2002) ainsi que chez des patients avec un premier épisode psychotique et les patients non traités (Buckley et al., 2007; Chen et al., 2009; Pirildar et al., 2004). Cependant, des résultats contradictoires ont aussi été rapportés montrant une augmentation du niveau sérique de BDNF (Reis et al., 2008). De plus, une méta-analyse a rapporté que le polymorphisme Val66Met était associé avec le diagnostic de schizophrénie (Gratacòs et al., 2007). Cette étude a aussi mis en évidence une augmentation du risque de développer la pathologie de 19 % chez les porteurs des allèles homozygotes Met66/Met comparés aux porteurs Val66Met. A notre connaissance, aucune étude n'a encore exploré l'impact du niveau sérique ^{et/ou} du polymorphisme du BDNF sur l'efficacité de la rTMS pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.

II.2.6. Influence de la structure et du fonctionnement cérébral

L'efficacité thérapeutique de la rTMS pourrait aussi dépendre de facteurs biologiques cérébraux. La distance entre le crâne et le cortex varie d'un individu à l'autre. Plus cette distance est importante et plus la quantité de champ magnétique atteignant le tissu neuronal à stimuler diminue. L'augmentation de cette distance scalp-cortex est influencée par les variations de l'épaisseur du crâne ou les effets d'atrophie corticale. La distance scalp-cortex influence l'efficacité de la rTMS dans les études cliniques pour le traitement des HAV (Nathou et al., 2015) ou de la dépression (Nahas et al., 2001). Des méthodes effectives pour adapter l'intensité

de stimulation en fonction de cette distance pourraient assurer une meilleure efficacité du traitement (Nahas et al., 2004; Stokes et al., 2005, 2007, 2013).

L'atrophie corticale joue un rôle dans les effets induits par la rTMS pour trois raisons : (1) elle augmente la distance entre la sonde TMS et la cible corticale, (2) elle induit une augmentation du volume de LCR dans l'espace sous-arachnoïdien, liquide très conducteur qui a tendance à affaiblir les champs magnétiques ou rendre leur distribution moins prédictible et (3) elle correspond à un appauvrissement des neurones générant ^{et/ou} conduisant les effets de la stimulation.

Outre la distance scalp-cortex et l'atrophie corticale, d'autres variables influencent les effets de la rTMS comme l'excitabilité intrinsèque du cortex ciblé (Silvanto et al., 2008; pour une revue, voir Silvanto & Pascual-Leone, 2008) ainsi que le volume et les valeurs de permittivité de chaque couche tissulaire de la tête (e.g., la peau, le crâne, le LCR, la substance blanche et grise) (Wagner et al., 2004). Par conséquent, les méthodes de calcul d'ajustement de l'intensité basée uniquement sur la distance scalp-cortex sont incomplètes. Pour répondre à cette problématique, des modèles biophysiques de tête simulant la distribution du champ électrique induit par la TMS à travers les différents tissus de la tête sont de plus en plus employés pour nous aider à déterminer les paramètres de stimulation les plus appropriés en fonction de chaque patient (pour une revue, voir Wagner et al., 2007; Weise et al., 2020).

L'état d'activité cérébrale de la région corticale ciblée, et des réseaux stimulés, influencent aussi les effets locaux et en réseaux de la rTMS (Isserles et al., 2011; Pasley et al., 2009; Silvanto & Pascual-Leone, 2008). Cependant, cet état est rarement contrôlé lors de la neurostimulation. Il est néanmoins possible de minimiser cette variable au moyen d'enregistrements en EEG ou au moyen de tâches à réaliser au cours de la stimulation avec le but d'uniformiser les états d'activité cérébrale lors de la période de stimulation pour un participant donné et entre les différents participants d'une même étude.

Dans le contexte du traitement des HAV, les effets physiologiques et comportementaux induits par la rTMS pourraient être différents selon si le patient expérimente ou non des HAV au cours de la séance de stimulation. L'émergence des HAV étant associée avec des activités cérébrales spécifiques et des dynamiques entre les réseaux intrinsèques (voir section III du Chapitre 1), l'état d'activité de la région stimulée par rTMS pourrait être différent au moment des HAV et pendant les périodes sans hallucination.

La réponse à la rTMS peut aussi être influencée par les différences interindividuelles de la connectivité structurelle, propageant l'effet de la stimulation depuis la JTP gauche vers d'autres régions des réseaux impliquées (réseau du langage via le faisceau arcuée, réseau pariéto-frontale, DMN) et des différences de la connectivité fonctionnelle qui dépendent en grande partie d'altérations de la connectivité structurelle des faisceaux de substance blanche.

Des propriétés microstructurales des faisceaux de substance blanche dans le réseau fronto-pariétal, impliqué dans la modulation attentionnelle de détection visuelle, a été trouvé inversement corrélé avec l'impact de la rTMS sur les performances visuelles chez des sujets sains (Quentin et al., 2013; Quentin, Chanes, et al., 2015; Quentin, Elkin Frankston, et al., 2015). Les différences interindividuelles dans la connectivité structurelle pourraient constituer un facteur primordial dans la compréhension de la variabilité de la réponse à la rTMS. Ces résultats suggèrent que la connectivité structurelle du cerveau pourrait être un facteur prédictif de la réponse clinique à la rTMS.

En somme, la connaissance des altérations de la connectivité structurelle et aussi fonctionnelle caractérisant chaque patient atteint de schizophrénie pourrait déterminer, du moins en partie, la réponse au traitement des HAV par rTMS. Ces connaissances pourraient être des indicateurs pour prédire la réponse clinique au traitement pour chaque patient.



L'usage de la rTMS pour le traitement des HAV chez des patients atteints de schizophrénie fournit des résultats cliniques prometteurs. A ce jour, la rTMS n'est pas considérée comme un outil thérapeutique valide par les autorités de sante françaises malgré l'existence de recommandations européennes depuis plusieurs années (Lefaucheur et al., 2011, 2014, 2020). Aux Etats-Unis, la Food And Drug Administration recommande la rTMS dans le traitement de la dépression. Aucune recommandation n'est proposée pour le traitement des HAV dans la schizophrénie. La raison principale de ce constat est le haut niveau de variabilité de réponse à la rTMS chez le sujet sain ainsi que chez des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Pourtant, la capacité de modulation de réseaux cérébraux intrinsèques de la rTMS en fait un outil thérapeutique de grand intérêt dans les pathologies présentant un trouble de la connectivité cérébrale comme la schizophrénie. L'optimisation de cette thérapie est donc un domaine de recherche essentiel à développer. Par ailleurs, l'amélioration de l'efficacité clinique

de la rTMS pourrait passer par la recherche de marqueurs biologiques, ou biomarqueurs, prédicteurs de la réponse à cette thérapie.



III. A la recherche de biomarqueurs de la réponse à la rTMS

III.1. Pourquoi chercher des biomarqueurs de la réponse à la rTMS ?

Un biomarqueur est une caractéristique biologique, objectivement mesurable, évaluant un processus biologique normal ou pathologique (Atkinson et al., 2001; Strimbu & Tavel, 2010). Il peut être prédictif de la réponse à une intervention thérapeutique et permettre ainsi d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de la thérapie. Un biomarqueur devrait être à la fois sensible (i.e., être observé chez les patients répondeurs et pas chez les patients non-répondeurs, ou inversement) et spécifique (i.e., être capable de distinguer les non-répondeurs des répondeurs, ou inversement). Autrement dit, il devrait être capable de discriminer les patients répondeurs chez qui le biomarqueur est « présent » des patients non-répondeurs chez qui le biomarqueur est « absent ».

Dans le contexte d'un traitement par rTMS, l'identification d'un biomarqueur doit permettre de prédire l'effet de la stimulation afin de distinguer les patients pour lesquels la rTMS offrirait une réelle opportunité de traitement. De plus, l'identification de biomarqueurs prédictifs fiables permettrait de développer des stratégies thérapeutiques par rTMS optimales et individualisées pour chaque patient, ou profil de patients, et ainsi augmenter son efficacité clinique dans les études et *a fortiori* chez les patients souffrant d'HAV, résistantes ou non.

La distinction des patients répondeurs et non-répondeurs avant même le début du traitement éviterait, d'une part, l'engagement des patients dans un processus thérapeutique nécessitant des déplacements quotidiens dans un service hospitalier ou clinique pratiquant la rTMS et ce pendant plusieurs jours, et d'autre part, préserverait d'une éventuelle frustration à la suite d'un traitement inefficace. Du point de vue de la recherche, cela réduirait le nombre de participants nécessaires à inclure dans les études pour montrer la supériorité thérapeutique de la rTMS active comparée au traitement placebo.

En outre, prédire la réponse permettrait également de déterminer des facteurs de non-réponse à la rTMS chez les sujets non-répondeurs. Ceci donnerait des pistes de recherche potentielles pour de nouvelles stratégies thérapeutiques, particulièrement pour les sujets non-répondeurs. Ces derniers pourraient présenter une activité ou une connectivité cérébrale différentes des patients répondeurs pour une même symptomatologie, expliquant l'inefficacité de la rTMS dans ce groupe. Ceci ouvrirait alors la possibilité d'envisager une autre stratégie thérapeutique pour ces patients non-répondeurs, soit en ciblant une autre région cérébrale (e.g., la JTP droite), soit en proposant une autre thérapie (neurostimulation non-invasive, thérapie psychosociale, neurofeedback, thérapie par avatar, précédemment évoquées dans la section IV du chapitre 1).

Enfin, l'optimisation de l'usage de la rTMS pour proposer des thérapies plus efficaces réduirait l'impact financier de cette thérapie. Des études économiques sur la rentabilité de la rTMS pour le traitement de la dépression résistante ont montré que la rTMS était plus efficace en termes de coût-efficacité que les traitements antidépresseurs (Nguyen & Gordon, 2015; Voigt et al., 2017). A notre connaissance, aucune étude coût-efficacité n'a été publiée dans le contexte des HAV chez des patients avec un diagnostic de schizophrénie.

Plusieurs études ont montré un intérêt grandissant de l'imagerie cérébrale pour évaluer l'impact et prédire la réponse au traitement par rTMS. Des mesures de neuroimagerie pourraient servir de biomarqueurs prédictifs de la réponse clinique à la rTMS dans le traitement des HAV dans la schizophrénie. Ceci permettrait de proposer une thérapie par rTMS aux patients les plus susceptibles de bénéficier des effets de la rTMS et d'adapter les paramètres de rTMS aux patients initialement non-répondeurs en modifiant, par exemple, la cible corticale à moduler.

En outre, des modèles computationnels biophysiques basés sur les images IRM des patients pourraient nous aider à vérifier un possible rôle prédictif de variables cérébrales anatomiques ou structurelles de la tête, du crâne et du cerveau sur l'efficacité thérapeutique de la rTMS.

III.2. Des biomarqueurs cérébraux pour prédire la réponse à la rTMS

Depuis plusieurs années, une attention particulière a été portée aux mesures issues de la neuroimagerie pour identifier des potentiels biomarqueurs de la réponse clinique à un traitement pharmacologique ou non en psychiatrie (Borgwardt & Fusar-Poli, 2012). Ces mesures renseignent sur la structure, l'activité fonctionnelle ainsi que sur la connectivité cérébrale.

III.2.1. Influence de la structure cérébrale sur la réponse à la rTMS

Des études de rTMS chez le sujet sain ont suggéré que des caractéristiques anatomiques cérébrales pourraient moduler l'effet de la rTMS (Quentin et al., 2013; Quentin, Chanes, et al., 2015; Quentin, Elkin Frankston, et al., 2015; Voineskos et al., 2010) et ainsi influencer la réponse thérapeutique. Peu d'études ont exploré cette question en psychiatrie, et notamment pour le traitement des HAV.

Une récente étude a investigué la relation entre les caractéristiques anatomiques de la région ciblée en rTMS et l'efficacité clinique de la thérapie sur les HAV chez 15 patients atteints de schizophrénie (Nathou et al., 2015). Les auteurs ont identifié le point de projection orthogonale à partir de la partie postérieure du sillon temporal supérieur gauche, proche du gyrus de Heschl et de la JTP gauche. Ils ont montré que la réduction du score de l'AHRS après quatre séances consécutives de rTMS à 20 Hz était corrélée avec la distance entre le scalp et le cortex et la densité de substance grise de la cible corticale. Ainsi, plus la distance entre le scalp et le cortex était courte et plus la densité de substance grise de la région temporale stimulée était élevée, plus l'amélioration clinique des HAV était plus importante (**Figure 20**).

A ce jour, aucune étude n'a rapporté un lien entre la connectivité structurelle et l'effet de la rTMS pour le traitement des HAV dans la schizophrénie. Néanmoins, des anomalies plus sévères dans plusieurs faisceaux de fibres de substance blanche, comme le corps calleux, ont été retrouvées chez des patients non-répondeurs aux traitements antipsychotiques comparés aux patients répondeurs, suggérant indirectement que l'intégrité des connexions de la substance blanche pourrait moduler la réponse aux traitements antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie (Reis Marques et al., 2014).

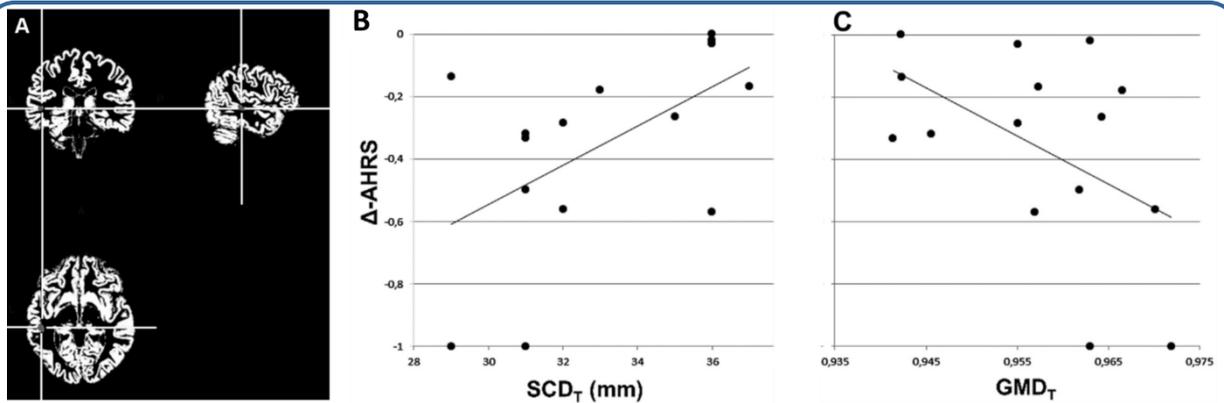


Figure 20. Influence de caractéristiques cérébrales anatomiques sur l'efficacité d'un traitement par rTMS pour les HAV.

Quatre séances de rTMS à 20 Hz ont été appliquées sur la partie postérieure du sillon temporal supérieur gauche (A). La réduction des HAV post-rTMS était corrélée négativement avec la distance entre le scalp et le cortex cérébral (B) et positivement avec la densité de substance grise de la région stimulée (C). Noter que Δ -AHRS correspond à l'amélioration clinique des HAV selon la formule ((post moins pré)/pré), donc plus Δ -AHRS est négatif, plus la réduction des HAV est importante. SCD_T correspond à la distance entre le scalp et la ROI ciblée en rTMS en mm et GMD_T correspond à la densité de substance grise dans la ROI ciblée en rTMS. Figure extraite de Nathou et al., 2015.

III.2.2. Influence du fonctionnement cérébral sur la réponse à la rTMS

Outre l'anatomie et la connectivité cérébrale, le fonctionnement et la connectivité fonctionnelle du cerveau pourraient aussi prédire l'efficacité thérapeutique de la rTMS. Cependant, le constat est le même concernant le faible nombre d'études qui s'est intéressé aux mesures de neuroimagerie fonctionnelle en tant que potentiel biomarqueur de la réponse clinique dans le traitement des HAV par rTMS.

En s'intéressant à la modification métabolique induite par rTMS chez des patients atteints de schizophrénie, Horacek et al. ont également exploré la relation entre le métabolisme cérébral du glucose au repos mesuré par la TEP au ¹⁸FDG et l'efficacité thérapeutique de la rTMS pour le traitement des HAV (Horacek et al., 2007). Les auteurs ont rapporté que des niveaux de métabolisme cérébral plus élevés dans le gyrus temporal inférieur gauche, le gyrus parahippocampique gauche et le gyrus précentral droit étaient un facteur prédictif positif de l'efficacité de la rTMS appliquée sur la JTP gauche (mesurée avec l'échelle AHRS). En

revanche, un métabolisme plus élevé dans l'aire de Broca était un prédicteur négatif de la réponse clinique à la rTMS.

Homan et al. ont réalisé une première étude en ouvert dans laquelle ils ont cherché à discriminer les patients répondeurs des patients non-répondeurs à un traitement des HAV résistantes par rTMS en utilisant la perfusion cérébrale au repos (Homan et al., 2012). Plus précisément, ils ont utilisé la perfusion par marquage de spins artériels (ASL, pour *arterial spin labeling* en anglais), une technique IRM de quantification du débit sanguin tissulaire. Les patients étaient soumis à un examen IRM puis recevaient une séance de rTMS sur 10 jours consécutifs à 90% du seuil moteur au repos. Les patients étaient alloués de façon aléatoire à un traitement à 1 Hz (n = 24) ou à un traitement par TBS (n= 24). Ce dernier était une variante de la TBS définie par Huang et al. (Huang et al., 2005) et consistait en trois impulsions à 30 Hz, répétés avec un intervalle de 100 ms sur l'aire temporo-pariétale sylvienne, localisée dans la scissure de Sylvius, à la limite entre le cortex temporal et pariétal. Les auteurs ont rapporté une amélioration clinique de la sévérité des HAV après thérapie, sans différence entre les deux groupes de stimulation. La réponse à la rTMS était définie comme une diminution d'au moins 50% sur l'échelle d'HCS. Neuf patients étaient classés comme répondeurs dont 4 ayant reçu le protocole à 1 Hz et 5 ayant reçu le protocole de TBS. Leurs résultats montrent un débit sanguin cérébral dans le gyrus temporal supérieur gauche plus élevé chez les patients répondeurs que chez les non-répondeurs avant la stimulation. De plus, les niveaux de débit sanguin dans cette région étaient corrélés avec le pourcentage d'amélioration clinique des HAV. Toutefois, cette corrélation était observée qu'avec l'HCS et pas avec la PANSS ou des sous-scores de l'AHRS (fréquence, réalité et volume sonore). Cette étude suggère que le débit sanguin au repos dans les aires du langage pourrait influencer l'efficacité de la rTMS. L'étude n'incluant pas de groupe placebo, les résultats devraient être interprétés avec précaution.

Ces auteurs ont poursuivi leurs travaux en réalisant trois IRM additionnelles, à 36 heures, puis à quatre et huit semaines après rTMS (Homan et al., 2013). Ces évaluations post-rTMS révèlent l'absence de modification du débit sanguin dans la région stimulée malgré une amélioration clinique des HAV. Ceci suggère que le traitement par rTMS n'affecterait pas cette mesure biologique. Ce résultat s'oppose à une diminution du glucose au sein du gyrus temporal supérieur gauche, suite à 10 jours de rTMS (Horacek et al., 2007).

Synthèse du chapitre 3

La rTMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive utilisée comme alternative non-pharmacologique pour le traitement des HAV résistantes aux antipsychotiques. Les résultats issus des études cliniques et des méta-analyses sont prometteurs et montrent une efficacité thérapeutique significative, bien que modérée, de la rTMS active comparée au traitement placebo. Par ailleurs, l'absence d'efficacité chez certains patients soulève des interrogations concernant sa réelle efficacité.

Cependant, la capacité de la rTMS à moduler de façon non-invasive la connectivité au sein de réseaux cérébraux intrinsèques en fait un dispositif médical de grand intérêt pour le traitement des HAV, lesquelles sont associées à des perturbations de la connectivité cérébrale. L'optimisation de cette thérapie est donc un domaine de recherche essentiel à développer. Dans ce chapitre, nous avons soulevé deux principaux aspects qui influenceraient la réponse au traitement : les paramètres de stimulation et les caractéristiques propres à chaque individu.

L'identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de la rTMS pour les HAV fournirait de nouvelles informations pour proposer des protocoles de stimulations optimisés selon les caractéristiques individuelles des patients et ainsi obtenir un effet thérapeutique plus robuste pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.

Objectifs et hypothèses de recherche

Au regard de la littérature, nous pouvons constater que plusieurs études se sont appliquées à réduire les HAV chez des patients atteints de schizophrénie grâce à la rTMS et identifier les changements de cérébraux associés à cette amélioration clinique. Cependant, beaucoup de questions persistent encore, notamment concernant la variabilité interindividuelle de la réponse clinique à la rTMS et l'influence de ce traitement sur la connectivité fonctionnelle chez ces patients.

Les objectifs de notre recherche ont donc été de mieux caractériser la réponse clinique au traitement par rTMS et son impact sur le cerveau en étudiant en parallèle la connectivité structurelle et la connectivité fonctionnelle au sein de réseaux neuronaux impliqués dans le phénomène des HAV chez des patients atteints de schizophrénie. Pour répondre à ces objectifs, nous avons divisé notre travail de recherche en trois parties.

Dans la première partie (**Etude 1**), nous avons établi un profil clinique, principalement axé sur la symptomatologie hallucinatoire, un profil cognitif et un profil des altérations cérébrales observées dans notre échantillon de patients.

Dans la deuxième étude (**Etude 2**), nous nous sommes focalisés sur le traitement des HAV par rTMS. Dans une première partie (**Etude 2A**), l'objectif était d'identifier de potentiels marqueurs cérébraux associés à la réponse clinique au traitement par rTMS. Pour cela, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux éventuelles différences de connectivité cérébrale, à la fois structurelle et fonctionnelle, avant l'application d'un traitement par rTMS qui pourraient distinguer les patients répondeurs des patients non-répondeurs au traitement. Nous avons supposé que des différences interindividuelles dans les patterns de connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle pourraient être à l'origine d'une variabilité de la réponse clinique au traitement par rTMS chez des patients atteints de schizophrénie. Par conséquent, nous nous attendons à observer des différences entre les patients qui vont présenter une amélioration clinique et les patients qui ne présenteront pas d'amélioration.

Dans une seconde partie (**Etude 2B**), l'objectif était d'évaluer l'impact du traitement par rTMS en mettant en évidence des changements de la connectivité cérébrale fonctionnelle chez les patients répondeurs au traitement comparés aux patients non-répondeurs. Nous avons supposé que la rTMS modulerait la plasticité cérébrale en augmentant la connectivité

fonctionnelle entre la JTP gauche, région ciblée par la rTMS, et ses connections cérébrales dans le lobe frontal et dans le DMN.

Dans une troisième étude (**Etude 3**), nous avons utilisé une méthode de modélisation pour analyser la distribution spatiale du champ électrique induit par la TMS dans des modèles de tête réalistes créés à partir des volumes acquis en IRM dans notre échantillon de patients atteints de schizophrénie. L'objectif était de voir si l'amélioration clinique chez ces patients pouvait être expliquée par la distribution du champ électrique induit par TMS. Nous avons supposé que cette distribution pouvait être différente selon la morphologie cérébrale de chaque individu et expliquer le statut Répondeur ou Non-Répondeur au traitement par rTMS.

PARTIE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE 4

Méthodologie générale

Contenu du chapitre

I. Design de l'étude.....	127
II. Population.....	128
II.1. Les critères d'inclusion.....	129
II.2. Les critères de non-inclusion.....	129
II.3. Les critères de sortie de l'étude.....	130
II.4. Analyse des données sociodémographiques.....	131
III. Outils d'évaluation clinique.....	131
III.1. Echelles d'hétéro-évaluation.....	132
III.1.1. Echelle des hallucinations auditives d'Hoffman (AHRS).....	132
III.1.2. Score de modification des hallucinations (HCS).....	132
III.1.3. Echelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS).....	133
III.1.4. Echelle de cotation des symptômes psychotiques (PSYRATS).....	134
III.1.5. Echelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS).....	134
III.1.6. Echelle de dépression de Calgary.....	135
III.2. Analyses des données cliniques.....	135
IV. Protocole par rTMS.....	136
IV.1. Randomisation des participants et double aveugle.....	136
IV.2. Le traitement par rTMS.....	137
IV.3. La condition placebo.....	138
IV.4. Définition de la réponse au traitement par rTMS.....	139
V. Données d'imagerie cérébrale.....	139
V.1. Acquisition des données d'imagerie cérébrale.....	140
V.1.1. Acquisition des images structurelles.....	140
V.1.2. Acquisition des données fonctionnelles au repos.....	140
V.1.3. Acquisition des données de diffusion.....	141
V.2. Analyses des données d'imagerie cérébrale.....	141
V.2.1. Régions d'intérêt (ROI).....	142
V.2.2. Analyse de connectivité structurelle.....	143
V.2.3. Analyse de connectivité fonctionnelle au repos.....	144
V.2.4. Mesure et analyse de l'épaisseur corticale et de l'index de gyrification locale.....	145
V.2.5. Correction pour les comparaisons multiples.....	146
VI. Outils d'évaluation neuropsychologique.....	146
VI.1. Tests neuropsychologiques.....	146
VI.1.1. Trail Making Test A et B.....	147
VI.1.2. Test de Stroop.....	147

VI.1.3. Wisconsin Card Sorting Test	148
VI.1.4. California Verbal Learning test	150
VI.2. Analyses des données neuropsychologiques.....	151
VII. Modélisation du champ électrique induit par rTMS	152
VII.1. Création des modèles de tête	152
VII.2. Modélisation du champ électrique induit par rTMS	153
VII.3. Mesures anatomiques	155
VII.4. Analyses des données.....	156

La méthodologie employée pour ce travail de thèse s’appuie sur un protocole de recherche validé par les autorités compétentes françaises (Comité de Protection des Personnes et l’Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de Santé) qui a fait l’objet d’une publication scientifique dans le journal *Trials* en 2019 (Thomas et al., 2019) (**Annexe 3**). Dans ce chapitre, nous décrirons uniquement les procédures et les outils utilisés pour ce travail afin de répondre à nos objectifs de recherche.

I. Design de l’étude

Nous avons réalisé une étude monocentrique, randomisée et contrôlée en double aveugle. Les participants inclus dans le protocole ont reçu un traitement par rTMS à basse fréquence pendant une période de deux semaines consécutives. Les sujets ont été assignés soit au groupe recevant le traitement actif soit au groupe recevant le traitement placebo.

Des évaluations cliniques et neuropsychologiques ont été réalisées avant le début de la thérapie par rTMS (semaine 0, S0), la semaine suivant la fin du traitement (semaine 3, S3) puis à un mois (semaine 7, S7) et trois mois (semaine 15, S15) après la dernière séance de rTMS. Pour explorer la structure et le fonctionnement cérébral des participants, un examen par IRM a été réalisé en S0 et en S3 (**Figure 21**).

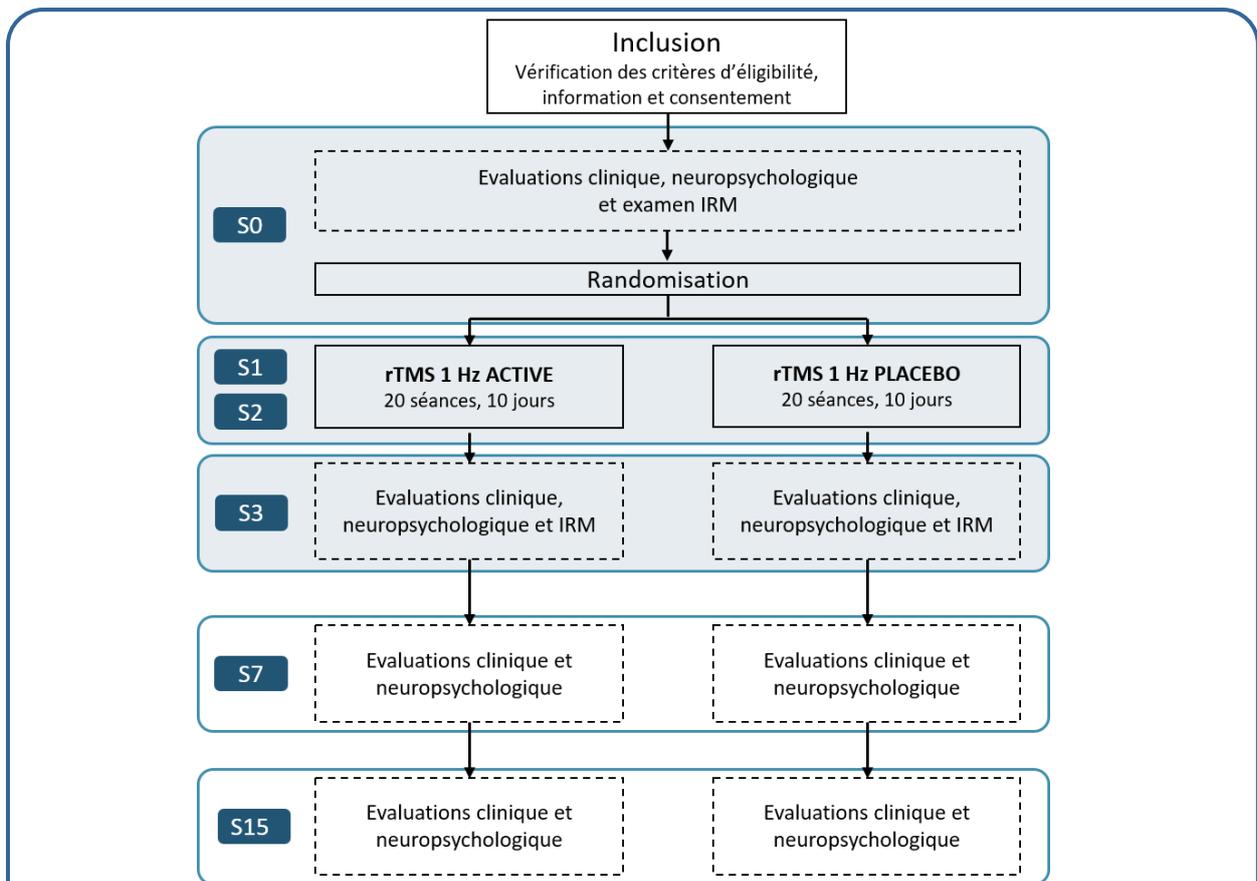


Figure 21. Flow-chart du design de l'étude.

Avant d'inclure un participant dans l'étude, les critères d'éligibilité ont été vérifiés, le patient a été informé de l'objectif et des modalités de la recherche et son consentement éclairé écrit a été recueilli. Les patients inclus dans l'étude ont eu plusieurs évaluations avant rTMS (S0) : une évaluation clinique, une évaluation neuropsychologique et un examen IRM. Les participants ont ensuite été assignés de façon aléatoire soit au bras actif de rTMS soit au bras placebo. Le traitement par rTMS était composé de 20 séances, réparties sur deux semaines consécutives (S1 et S2). La semaine suivant la dernière séance de rTMS, les évaluations cliniques, neuropsychologiques et de neuroimagerie ont été réalisées de nouveau (S3). Des évaluations cliniques et neuropsychologiques de suivies à un mois (S7) et trois mois (S15) après la fin du traitement ont été effectuées.

II. Population

Pour définir les caractéristiques de la population de notre étude, nous avons sélectionné des critères d'inclusion et de non-inclusion communément retenus dans les études proposant une thérapie par rTMS à des individus atteints de schizophrénie et effectuant au moins un examen par IRM.

II.1. Les critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients ont dû rencontrer les critères suivants :

- Homme ou femme ;
- Agés de 18 à 65 ans ;
- Avoir reçu un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-5 ;
- Présenter des HAV résistant aux traitements médicamenteux.
- Être cliniquement stable depuis au moins trois mois ;
- Être droitier ;
- Avoir une connaissance suffisante de la langue française ;
- Signer le formulaire de consentement éclairé.

La résistance aux traitements médicamenteux a été définie comme l'échec d'un traitement à deux antipsychotiques différents, dont au moins un est atypique, délivrés à doses efficaces, pendant une durée supérieure ou égale à six semaines. Les patients et leurs médecins ont été fortement avisés de ne pas modifier le traitement pharmacologique avant et pendant toute la durée de la participation à l'étude.

L'inventaire de latéralité d'Edinburgh a été utilisé pour déterminer le degré de latéralité manuelle de chaque participant lors de l'inclusion (Oldfield, 1971). Ce questionnaire est composé de 10 items énonçant une activité, tel que « *Ecrire* » ou « *Tenir une cuillère* », pour lequel le participant rapporte s'il utilise uniquement une main (droite ou gauche) ou les deux pour réaliser l'activité. Un coefficient de latéralité a ensuite été calculé permettant d'estimer un pourcentage de latéralité manuelle allant de -100 à + 100 %. Une personne avec une latéralité manuelle à droite a un score supérieur ou égal à + 40 %.

II.2. Les critères de non-inclusion

Les participants présentant au moins un des critères suivants n'ont pas pu être inclus dans l'étude :

- Présenter un (ou des) trouble(s) psychiatrique(s) majeur(s) autre(s) que la schizophrénie selon les critères du DSM 5 ;
- Présenter une addiction (alcool, substances psychoactives) au cours des 12 derniers mois ;
- Avoir bénéficié d'un traitement par rTMS au cours des 12 derniers mois ;
- Participer à un protocole de recherche en parallèle ;
- Avoir des antécédents de crises d'épilepsie ;
- Présenter une contre-indication à la rTMS :
 - Être épileptique,
 - Avoir eu une chirurgie cérébrale ou un traumatisme crânien,
 - Être porteur de pacemaker ou d'agrafes chirurgicales sur le cuir chevelu ;
- Présenter une contre-indication propre à l'IRM :
 - Être enceinte ou en cours d'allaitement (un test de grossesse négatif sera exigé si la patiente est une femme en âge de procréer qui n'utilise pas de moyen contraceptif),
 - Être porteur de pacemaker et/ou d'objets métalliques chirurgicaux oculaires ou cérébraux susceptible d'interférer avec le champ magnétique,
 - Avoir un trouble neurologique ou des anomalies cérébrales (traumatisme crânien)
 - Souffrir de claustrophobie ne permettant pas de passer l'examen d'imagerie cérébrale ;
- Être porteur d'implants cochléaires ;
- Avoir une maladie cardiovasculaire grave ;
- Recevoir un traitement médicamenteux diminuant le seuil épileptique (bupropion, méthadone et/ou théophylline) ;
- Être en soins psychiatriques sur décision du Représentant de l'Etat (SDRE), les patients en soin psychiatriques à la demande d'un tiers (SDT).

II.3. Les critères de sortie de l'étude

Un patient sortait de l'étude si les conditions suivantes étaient rencontrées :

- Si le participant souhaitait cesser sa participation et ce à tout moment de l'étude, comme cela est spécifié dans le consentement écrit et en informant l'investigateur ;
- Si le participant ne pouvait pas réaliser le premier examen par IRM ;

- Si le participant ne complétait pas la totalité des séances de rTMS prévues ;
- Si le patient présentait une aggravation de son état clinique ;
- En cas d'apparition d'évènements indésirables graves, somatiques ou psychiatriques.

En cas de sortie prématurée du protocole, l'investigateur a du remplir un formulaire de sortie d'étude présent dans le cahier d'observation de chaque participant et y notifier la raison de l'arrêt.

Les participants de notre étude ont été comparés à une population de sujets sains issus d'une autre recherche scientifique. Les caractéristiques de cette population ont été décrites dans l'étude 1.

II.4. Analyse des données sociodémographiques

Les données sociodémographiques ont été comparées entre les patients et les sujets sains en utilisant un test t de Student ou un test χ^2 . Des tests non-paramétriques ont été utilisés pour comparer à baseline les patients Répondeurs et Non-Répondeurs à la rTMS avec un test de Wilcoxon ou un test exact de Fisher.

La normalité de la distribution des données (test de Shapiro-Wilk) et l'égalité des variances (test de Levene) ont été vérifiées au préalable. Toutes les données ont été présentées sous forme de moyenne (écart-type ou SD). Pour tous les tests, la signification statistique a été fixée à $p \leq 0,05$.

III. Outils d'évaluation clinique

L'évaluation clinique des participants a été réalisée par un médecin psychiatre lors d'un entretien semi-structuré. Pour ce faire, plusieurs échelles d'hétéro-évaluation, complétées par le médecin lors de l'entretien, a permis d'évaluer différentes dimensions symptomatologiques de la schizophrénie.

Toutes ces échelles cliniques ont été réalisées avant (S0) et à plusieurs étapes après la fin du traitement par rTMS (S3, S7 et S15). Elles ont été utilisées pour suivre l'évolution de la

symptomatologie de la schizophrénie dans l'ensemble de cette étude et pour étudier l'impact du traitement par rTMS sur les HAV.

Dans les sections suivantes, nous avons décrit les échelles cliniques utilisées dans ce travail.

III.1. Echelles d'hétéro-évaluation

III.1.1. Echelle des hallucinations auditives d'Hoffman (AHRS)

L'AHRS (en anglais *Auditory Hallucinations Rating Scale*) est une échelle clinique communément utilisée pour évaluer la présence et la sévérité des HAV dans la schizophrénie à travers sept items (Hoffman et al., 2003). Ces items évaluent différentes caractéristiques phénoménologiques propres aux HAV :

- la fréquence des voix (de *rare* -1 à 5 fois par jour- à *presque ininterrompue*),
- le degré de réalité des voix (de *indiscernable des pensées* à *très réelles comme un véritable discours*),
- le volume sonore de la voix prédominante, si plusieurs voix (de *trop faible pour être entendue correctement* à *cri/hurllement*),
- le nombre de voix entendues (de *aucune voix* à *plus de 5*),
- la longueur du contenu (de *aucune voix/seulement des marmonnements* à *un flot continu*),
- le degré de saillance attentionnelle portée aux voix (de *aucune voix/elles ne me touchent pas du tout* à *les seules choses importantes auxquelles je fais attention sont mes voix*) et
- le degré de pénibilité ressentie par le patient (de *aucune voix/pas pénibles, presque agréables* à *elles produisent souvent une véritable peur ou une anxiété*).

Le score de l'AHRS est compris entre 0 et 42.

III.1.2. Score de modification des hallucinations (HCS)

L'HCS (en anglais *Hallucination Change Score*) est associée à l'AHRS et permet d'évaluer le pourcentage de changement dans la symptomatologie hallucinatoire entre deux

évaluations, par exemple avant et après une thérapie par rTMS (Hoffman et al., 2000). Sur une échelle de 0 à 20, un score initial de 10 est attribué à la description narrative des HAV du participant avant le début du traitement par rTMS (en S0). Pour la réévaluation des HAV après thérapie, le score est réévalué, et un score inférieur à 10 est attribué si la sévérité des HAV est réduite (avec un score de 0 correspondant à une absence totale des HAV), alors qu'un score supérieur à 10 est attribué si la sévérité des HAV s'aggrave (un score de 20 sur l'HCS indique que la sévérité des HAV est deux fois plus importante qu'à baseline).

Le système de cotation de l'HCS permet d'estimer un pourcentage de modification des HAV après rTMS. Un score de 3 sur l'échelle, attribuée par le médecin évaluateur, à S3 indique une amélioration de 70 % des HAV.

L'AHRS et l'HCS ont été employés pour évaluer la sévérité des HAV et l'efficacité de la thérapie par rTMS à chaque temps d'évaluation de l'étude (S0, S3, S7 et S15).

III.1.3. Echelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)

La PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) est une échelle de 30 items, largement utilisée pour évaluer la sévérité globale de la pathologie schizophrénique (Kay et al., 1987). Pour chaque item, un degré de sévérité est proposé allant de 1 (absence) à 7 (extrême). La PANSS se divise en trois échelles ou dimensions symptomatologiques :

- l'échelle des symptômes positifs,
- l'échelle des symptômes négatifs,
- l'échelle de psychopathologie générale.

L'échelle des symptômes positifs permet l'évaluation de la sévérité de sept dimensions des symptômes psychotiques : les idées délirantes, la désorganisation conceptuelle, l'activité hallucinatoire (toutes modalités confondues), l'excitation, les idées de grandeur, la méfiance/la persécution et l'hostilité.

L'échelle des symptômes négatifs comprend également sept items évaluant la dimension négative de la schizophrénie. Ceux-ci sont l'émoussement de l'expression des émotions, le retrait affectif, un mauvais contact, un repli social passif ou apathique, des difficultés d'abstraction, l'absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation et enfin les pensées stéréotypées.

L'échelle de psychopathologie générale comprend 16 items non spécifiques de la schizophrénie, telles que les préoccupations somatiques, le degré d'anxiété, les sentiments de culpabilité, le ralentissement psychomoteur, le manque d'attention ou encore le manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.

Le score total pour l'échelle des symptômes positifs et celui pour les symptômes négatifs est compris entre 7 et 49. Le score total pour l'échelle de psychopathologie générale est compris entre 16 et 112. En sommant ces trois sous-scores, on obtient un score total pour la PANSS compris entre 30 et 210.

III.1.4. Echelle de cotation des symptômes psychotiques (PSYRATS)

La PSYRATS (*Psychotic Symptom Rating Scale*) est également largement employée pour évaluer les symptômes psychotiques de la schizophrénie (Haddock et al., 1999). Elle comprend deux parties évaluant les hallucinations auditives et les idées délirantes. Ici, nous avons utilisé uniquement la première partie de l'échelle concernant les hallucinations auditives. Elle est composée de 11 items cotés de 0 à 4. Ces items évaluent la fréquence, la durée, la localisation, l'intensité sonore, la croyance concernant les origines des voix, la proportion de contenu négatif, le degré de contenu négatif, le degré de souffrance, l'intensité de souffrance, le retentissement des voix sur la vie quotidienne et la capacité à contrôler les voix. Le score varie de 0 à 44.

III.1.5. Echelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS)

La SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) est une échelle de 25 items utilisée pour l'évaluation des symptômes négatifs de la schizophrénie (Andreasen, 1989). Cette échelle est divisée en cinq parties :

- 8 items concernent le retrait ou la pauvreté affective,
- 5 items investiguent l'alogie (pauvreté du discours, de la pensée),
- 4 items évaluent l'avolition (manque de motivation),
- 5 items concernent l'anhédonie et le retrait social et,
- 3 items sont alloués à l'évaluation de l'attention.

Pour chaque item, l'évaluateur reporte l'intensité de sévérité en cotant de 0 (absence) à 5 (sévère/grave). Le score total de la SANS est compris en 0 et 125.

III.1.6. Echelle de dépression de Calgary

Cette échelle évalue les symptômes dépressifs dans la population schizophrénique (Addington et al., 1993). Elle se compose de neuf items évaluant la dépression, le désespoir, l'autodépréciation, les idées de référence associées à la culpabilité, la culpabilité pathologique, la dépression matinale, l'éveil précoce, le suicide et la dépression observée basée sur l'ensemble de l'entretien médical. Chaque item est coté de 0 (absent) à 3 (sévère) pour un score total compris entre 0 et 27.

III.2. Analyses des données cliniques

Les données cliniques ont été traitées différemment selon les études. Dans l'étude 1, les données ont été analysées de manière descriptive puisque le groupe contrôle était une population de sujets sains n'ayant pas de troubles psychiatriques. L'analyse statistique des données cliniques a concerné principalement l'étude 2 (parties A et B). La taille de notre échantillon ne nous a pas permis de faire des tests paramétriques, des tests non-paramétriques ont donc été utilisés.

Dans la première partie de l'étude 2 (partie A), les données issues des échelles cliniques à baseline ont été comparées entre les patients Répondeurs et les patients Non-Répondeurs au traitement actif par rTMS à l'aide d'un test non-paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney. Cette analyse permettait de distinguer des possibles différences cliniques entre les deux groupes de patients avant de commencer les séances de rTMS.

Dans la seconde partie de l'étude 2 (partie B), nous avons évalué dans un premier temps l'effet à court terme du traitement actif par rTMS. Ainsi, nous avons comparé les données cliniques obtenues avant (S0) et juste après le traitement par rTMS (S3). Pour cela, la différence entre le score obtenu à S3 et le score à S0 ($\Delta S3-S0$) a été calculée pour chaque groupe

(Répondeur et Non-Répondeur) puis comparée entre les groupes (Répondeur vs. Non-Répondeur) à l'aide d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney. Cette comparaison permettait d'observer une éventuelle différence entre avant (S0) et après (S3) thérapie par rTMS.

Dans un second temps, nous avons évalué l'efficacité à long terme du traitement actif par rTMS. Nous avons utilisé le test de Friedman (test non-paramétrique sur k échantillons appariés) sur les scores aux échelles cliniques en fonction du temps (S0/S3/S7/S15) pour chaque groupe (Répondeur et Non-Répondeur). Le test de Friedman ne permet pas de comparer deux groupes entre eux comme le groupe Répondeur et groupe Non-Répondeur ; seule l'évolution des scores cliniques au cours du temps au sein de chaque groupe a pu être analysée. Si le test de Friedman était significatif ($p \leq 0,05$), un test post-hoc de Nemenyi a été réalisé. Ce test prend en compte la correction de type *Family Wise Error* (FWE) donc il n'était pas nécessaire de corriger la valeur de p obtenue à ce test avec une correction de Bonferroni, par exemple.

Toutes les données ont été présentées sous forme de moyenne (SD). Pour tous les tests, la signification statistique a été fixée à $p \leq 0,05$.

Le très faible nombre de patients inclus dans le groupe Placebo à ce jour ne nous a pas permis de réaliser des analyses statistiques pour le comparer au groupe Actif. Néanmoins, une description de ce groupe est proposée dans l'étude 2B.

IV. Protocole par rTMS

IV.1. Randomisation des participants et double aveugle

L'étude a prévu d'inclure un total de 45 patients atteints de schizophrénie randomisés en deux groupes : un groupe Actif comprenant 35 patients (78 % de l'échantillon total) et un groupe Placebo comprenant 10 patients (22 %). Nous avons privilégié l'assignement des patients dans le groupe actif afin d'obtenir un nombre suffisant de patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement actif par rTMS pour réaliser les analyses statistiques.

La randomisation des participants a été réalisée en blocs avec une stratification sur le sexe afin d'obtenir un nombre égal d'hommes et de femmes dans les deux groupes (Actif/Placebo). La randomisation a été effectuée en cinq blocs de neuf participants. Chaque bloc était constitué de sept patients dans le groupe Actif et de deux patients dans le groupe Placebo. La randomisation a été effectuée lors de la période avant traitement (à S0). Afin d'éliminer les biais de mesure, aucun évaluateur de l'étude n'a eu connaissance du type de traitement par rTMS reçu par le patient, à l'exception du soignant réalisant les séances. A la fin du traitement par rTMS (en S3), le médecin évaluateur a interrogé le participant pour recueillir son avis concernant son assignement au bras actif ou au bras placebo.

IV.2. Le traitement par rTMS

Les participants ont été répartis aléatoirement entre le groupe de rTMS actif (n = 35 patients) et le groupe Placebo (n = 10). Quel que soit le groupe, les patients ont reçu 20 séances de rTMS à raison de deux séances par jour sur une période de deux semaines consécutives (jours ouvrés, du lundi au vendredi). Chaque séance durait 20 minutes et deux séances étaient espacées d'une heure.

Les séances de rTMS ont été réalisées en utilisant une bobine *figure-en-huit* standard de 70 mm de diamètre (sonde active Air Film, Magstim, Pays de Galles, Royaume-Uni), attachée à un stimulateur Magstim Rapid2 (Magstim, Pays de Galles, Royaume-Uni).

Les paramètres de rTMS employés étaient les suivants : une fréquence de 1 Hz (1 impulsion par seconde), à une intensité de 100 % du seuil moteur (SM), correspondant à 1200 impulsions par séance délivrées en continu (soit 2400 impulsions par jour et 24000 impulsions au total sur l'ensemble du traitement). Le SM a été déterminé pour chaque sujet avant la première séance de rTMS. Il est défini comme l'intensité minimale d'une impulsion simple de stimulation par TMS, appliquée sur le cortex moteur primaire, requise pour obtenir des potentiels évoqués moteurs (PEM) d'amplitude supérieur à 50 μ V dans au moins 5 des 10 essais consécutifs. Les PEM ont été mesurés à l'aide d'électrodes de surface électromyographiques (EMG) placées sur le premier muscle interosseux dorsal (FDI) de la main au repos.

La sonde TMS a été appliquée sur la région du cuir chevelu la plus proche (distance euclidienne) de la JTP de l'hémisphère gauche. Cette aire corticale a été définie en utilisant les coordonnées spatiales précédemment établies dans l'étude de Hoffman et al. pour l'aire de

Wernicke inclus dans la JTP gauche : $x = -69$, $y = -41$, $z = 11$ (coordonnées stéréotaxiques dans l'espace commun MNI) (Hoffman et al., 2013). Un marquage de cette région cérébrale a été fait sur un rendu en 3 dimensions du volume anatomique acquis en IRM pour chaque patient. La sonde a été positionnée sur le cuir chevelu des participants, tangentielle à la JTP gauche, à l'aide d'un système de neuronavigation basé sur l'IRM (séquence T1) individuelle pour chaque sujet (Brainsight, Rogue Research Inc., Montréal, Canada) (Figure 22).

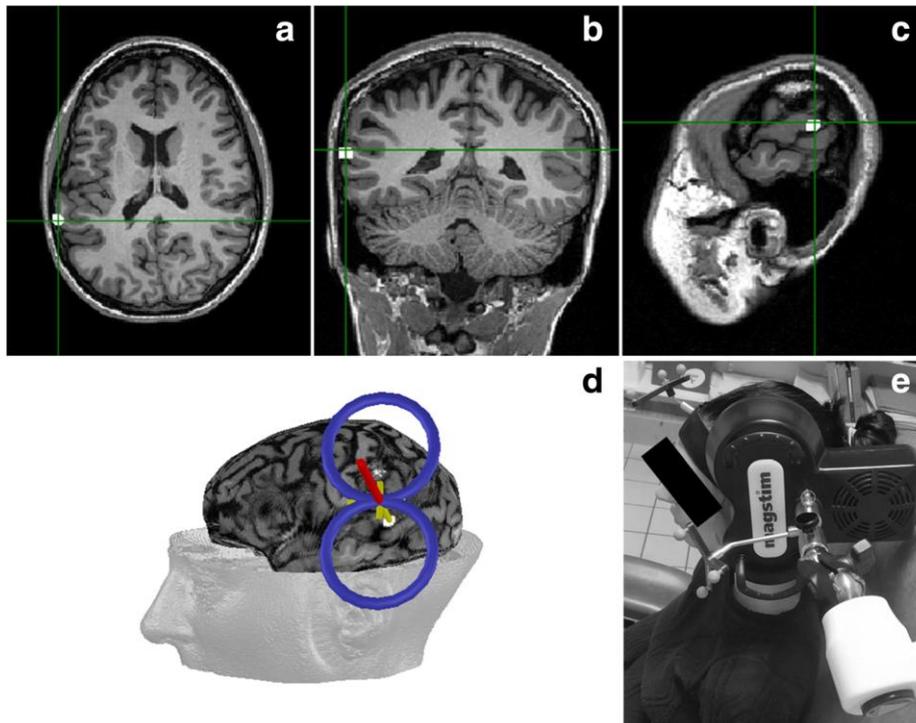


Figure 22. Région corticale ciblée en rTMS et placement de la sonde.

La JTP gauche était localisée en utilisant des coordonnées spatiales ($x = -69$, $y = -41$, $z = 11$), établies pour l'aire de Wernicke située dans la JTP gauche, dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute) et extraites de l'étude d'Hoffman et al., 2013. Les vues axiale (a), coronale (b) et sagittale (c) d'une coupe IRM représentatif d'un sujet indiquent la localisation de la cible rTMS, marquée par une sphère blanche. Cette aire corticale était marquée sur un rendu 3D de la séquence T1 obtenue en IRM pour chaque participant. La sonde TMS était positionnée au niveau du marquage, tangentielle à la région du cuir chevelu assurant la distance la plus courte, en utilisant un système de neuronavigation stéréotaxique.

IV.3. La condition placebo

La condition placebo était strictement identique à la condition active du traitement grâce à l'utilisation d'une bobine de stimulation placebo (bobine placebo Air Film, Magstim, Pays de

Galles, UK). La bobine placebo était indiscernable en termes d'apparence et de forme générale par rapport à une bobine active, et capable de simuler un bruit périodique et des sensations tactiles sur le cuir chevelu semblables à celles produites par la sonde active de rTMS (Rossi et al., 2007). De plus, cette bobine placebo possédait un blindage réduisant la diffusion d'un champ magnétique très faible sous sa surface, stimulant uniquement les récepteurs cutanés du cuir chevelu ou quelques fibres de muscles les plus superficiels de la tête, sans induire d'effet physiologique transcrânien significatif sur le cerveau.

Les deux conditions de rTMS ont été réalisées en parallèle ne permettant pas aux patients et aux évaluateurs de distinguer les séances de stimulation effectuées en actif ou en placebo.

IV.4. Définition de la réponse au traitement par rTMS

Dans les essais cliniques portant sur la rTMS, la définition de la réponse clinique est variable, allant d'une réduction de 50 % du score des HAV à une réduction de 30 % afin de prendre en compte les répondeurs partiels. Pour notre étude, la réponse clinique à la rTMS a été définie comme la réduction de 30 %, ou plus, du score de l'échelle HCS entre l'évaluation avant (S0) et juste après thérapie (S3). Cette échelle serait plus sensible aux effets de la rTMS sur les HAV (Tranulis et al., 2008).

V. Données d'imagerie cérébrale

Chaque participant de cette étude a bénéficié de deux examens d'imagerie cérébrale avant (en S0) et après le traitement par rTMS (en S3). L'écart de temps entre les deux examens était en moyenne de 19,65 (\pm 5,42) jours. Ces acquisitions étaient obtenues avec un imageur IRM de 3 Teslas (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Ces examens comprenaient chacun trois séquences permettant d'extraire des informations différentes et obtenues dans l'ordre suivant :

- Une séquence d'acquisition structurelle
- Une séquence d'acquisition fonctionnelle
- Une séquence de diffusion.

V.1. Acquisition des données d'imagerie cérébrale

V.1.1. Acquisition des images structurelles

L'examen d'IRM commençait toujours par l'acquisition des images anatomiques permettant, d'une part, de caractériser la structure du cerveau et d'autre part d'utiliser cette acquisition pour la neuronavigation en rTMS.

Nous avons enregistré des volumes cérébraux tridimensionnels, pondérés en T1 et en haute résolution spatiale en utilisant une séquence réalisée en écho de gradient (*TurboFLASH*, séquence en écho de gradient ultra rapide). Cette séquence durait environ 8 minutes. Pour tous les participants, ces volumes étaient acquis avec les paramètres suivants : 176 coupes sagittales contiguës (taille de la matrice = $256 \times 240 \times 176$ mm), champ de vue (*Field Of View*, FOV) = 256 mm, taille d'un voxel isotrope = $1 \times 1 \times 1$ mm, temps de répétition (TR) = 2 300 ms et temps d'écho (TE) = 2,98 ms.

V.1.2. Acquisition des données fonctionnelles au repos

La deuxième séquence réalisée était l'acquisition des volumes d'imagerie pondérés en T2* afin d'étudier la connectivité fonctionnelle. Lors de cette acquisition, les participants étaient à l'état de repos et les yeux fermés. Nous leur avons demandé de se détendre, de se relaxer, de rester immobile et de ne pas s'endormir.

Nous avons enregistré ces volumes fonctionnels en utilisant une séquence en écho de gradient (ep2d_pace). Le terme PACE (*Prospective Acquisition CorrEction*) indique une correction des mouvements éventuels du sujet que lors de l'acquisition. La durée de cette séquence était d'environ 8 minutes. Tous les volumes fonctionnels étaient acquis avec les paramètres suivants : 45 coupes contiguës avec une orientation transversale et coronale (taille de la matrice = $192 \times 192 \times 162$ mm), un espace inter-coupes = 20% (soit 0,6 mm), FOV = 192 mm, taille du voxel isotrope = $3 \times 3 \times 3$ mm, un angle de bascule (flip angle) = 80° , TR = 2500 ms et TE = 30 ms.

A la fin de l'examen IRM, un entretien avec le participant nous permettait de documenter si celui-ci a fait l'expérience d'hallucinations lors de l'examen. Nous lui avons aussi demandé dans quelle modalité ces hallucinations ont eu lieu et à quel moment de l'examen.

V.1.3. Acquisition des données de diffusion

Enfin, la dernière acquisition réalisée était une séquence pondérée en diffusion nous permettant d'explorer la connectivité structurelle chez les participants de l'étude.

Pour ce faire, nous avons enregistré des images dites pondérées en diffusion avec les paramètres suivants : 60 coupes transversales continues (taille de la matrice = $104 \times 104 \times 84$), FOV = 208 mm, taille du voxel isotrope = $2 \times 2 \times 2$ mm, un angle de bascule (flip angle) = 90° , TR = 3800 ms et TE = 86 ms.

Le protocole d'encodage des gradients de diffusion incluait 60 volumes avec un gradient de facteur $b = 1500$ s/mm² et 6 volumes avec $b = 0$ s/mm². Ces derniers volumes sans pondération de diffusion étaient moyennés et utilisés comme volume de référence. Ils permettaient d'améliorer le ratio signal sur bruit (SNR) du volume de référence. Pour les volumes pondérés en diffusion, les gradients de diffusion étaient acquis dans 60 directions non-colinéaires différentes. Ces directions étaient d'abord encodées dans la direction antéro-postérieure puis dans la direction postéro-antérieure (inversement de la polarité des gradients) afin de corriger les distorsions spatiales causées par les inhomogénéités du champ magnétique. Chaque séquence d'encodage (antéro-postérieure ou postéro-antérieure) durait environ 5 min.

V.2. Analyses des données d'imagerie cérébrale

Pour atteindre les objectifs de cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux patients ayant reçu la thérapie active par rTMS. Ces patients ont été classés en Répondeurs ou en Non-Répondeurs, selon la définition précédemment énoncée ($\geq 30\%$ de diminution du score de l'HCS entre S0 et S3, soit avant et juste après rTMS).

Les données de connectivité structurelle et de connectivité fonctionnelle ont été traitées de deux manières différentes. Premièrement, nous avons comparé les mesures obtenues avant thérapie (S0) entre les patients Répondeurs et les patients Non-Répondeurs au traitement actif par rTMS afin d'identifier des potentiels biomarqueurs cérébraux associés à la réponse thérapeutique. Deuxièmement, nous avons comparé ce même type de données, avant et après traitement actif par rTMS, entre les groupes de patients Répondeurs et de Non-Répondeurs afin de déterminer de potentiels marqueurs explicatifs de l'amélioration des HAV induite par rTMS.

Pour les deux étapes, nous avons cherché à montrer une différence significative entre le groupe de patients Répondeurs et le groupe de patients Non-Répondeurs.

V.2.1. Régions d'intérêt (ROI)

La ROI sphérique correspondant à la cible rTMS (JTP gauche) a été générée en utilisant la toolbox MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>) (Brett et al., 2002). Afin de s'assurer que la sphère comprenne la substance blanche sous-jacente à la surface corticale, la sphère a été décalée sur l'axe des x vers l'intérieur du cerveau par rapport aux coordonnées de la cible utilisées pour les séances de rTMS ($x = -69, y = -41, z = 11$). Cette sphère était donc centrée aux coordonnées MNI suivantes : $x = -55, y = -41, z = 11$ et avait un rayon de 5 mm. L'espace MNI correspond à un repère anatomique commun standardisé permettant de comparer différents cerveaux dans un même espace partageant les mêmes coordonnées spatiales.

Des atlas MNI ont été utilisés pour définir les ROI contenant les régions du DMN (cortex cingulaire postérieur/précunéus, cortex préfrontal médian, cortex pariétal inférieur, gyrus hippocampique) et celles pour le réseau du langage (gyri inférieur frontal gauche et droit). Des masques pour ces régions ont été extraits de l'atlas PickAtlas de l'Université de Wake Forest (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>). Un masque du corps calleux a été dessiné manuellement sur un modèle de cerveau standard MNI pondéré en T1 à l'aide du logiciel Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) (FSL 5.0.9, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Pour les analyses de tractographie, ces ROI ont été dénormalisées de l'espace du MNI vers l'espace natif de chaque sujet en utilisant la transformation inverse obtenue à partir de la toolbox VBM de SPM (version 8).

V.2.2. Analyse de connectivité structurelle

Les images de diffusion ont été prétraitées à l'aide du logiciel FSL, puis traitées pour la tractographie de diffusion probabiliste avec le logiciel MRtrix3 (<http://www.mrtrix.org/>). Les volumes de diffusion ont été corrigés pour tenir compte du mouvement et des distorsions géométriques induits par les courants de Foucault. La méthode de déconvolution sphérique contrainte a été utilisée pour estimer la fonction de distribution de l'orientation des fibres (ODF) avec MRtrix3 (Tournier et al., 2007). Dans l'espace natif de chaque sujet, une analyse « *seed-to-target* » a été réalisée pour reconstruire le faisceau arqué gauche et le corps calleux.

Des cartes de suivi des fibres ont été créées pour chaque sujet à l'aide des logiciels FSL (prétraitement des données) et MRtrix3 (images de diffusion) (Tournier et al., 2007). En utilisant un modèle de diffusion par voxel (modèle Q-ball), la solution de maximum de vraisemblance pour l'orientation de la fibre dans chaque voxel était représentée par une fonction de distribution de l'orientation (en anglais *orientation distribution function*, ODF) sur l'emplacement de la trajectoire de la fibre. L'ODF caractérise la dépendance de l'orientation de la fonction de densité de probabilité de diffusion des molécules d'eau dans plusieurs directions possibles pour chaque voxel. Ce modèle peut être utilisé pour suivre des configurations complexes de fibres. L'information ODF obtenue à partir de la déconvolution sphérique contrainte a été utilisée avec un algorithme de suivi de fibre approprié pour déduire la connectivité au niveau des croisements de fibres. Nous avons utilisé un algorithme de tractographie probabiliste avec l'ODF entier comme fonction de densité de probabilité (seuil de l'ODF = 0,1 ; pas = 0,5 mm x la taille du voxel ; rayon de courbure = 1 mm ; sur-échantillonnage des images pondérées en diffusion (DWI), données à 1 mm). Dans l'espace individuel natif, nous avons effectué une analyse « *seed-to-target* » à partir des ROI précédemment créées (voir la section Régions d'intérêt). Ces régions incluaient la JTP gauche, les gyri frontaux inférieurs et le corps calleux. L'algorithme de tractographie a calculé le nombre de fibres (streamlines) reliant un voxel de départ (seed) à un voxel cible (target) en échantillonnant 1 million de tirages pour chaque fibre reliant le point de départ à la cible. Ceci permettait de reconstruire les tracts du faisceau arqué gauche et du corps calleux reliant l'aire de Broca à sa région homotopique dans l'hémisphère droit. Le terme « *tract* » correspond à la reconstruction virtuelle, via l'imagerie cérébrale, des faisceaux de substance blanche du cerveau.

Une fois les tracts reconstruits, les valeurs d'anisotropie fractionnelle (AF) ont été mesurées le long de ces deux tracts. Les mesures d'AF le long des tracts ont été obtenues sur la base d'un ré-échantillonnage B-spline des fibres et en calculant la moyenne des valeurs d'AF pour chaque fibre individuelle à un endroit donné (modèle élastique avec 42 segments dans l'espace à des endroits anatomiques analogues chez chaque individu) (Colby et al., 2012). Le nombre de segments le long des tracts où la valeur d'AF était mesurée, a été déterminé en fonction de la longueur moyenne des fibres des tracts (longueur moyenne du tract divisée par 2). Afin de minimiser les comparaisons multiples, un nombre identique de 42 segments a été choisi pour les deux tracts d'intérêt.

Pour le faisceau arqué gauche, la ROI de la JTP gauche a été définie comme la région de départ tandis que la ROI de l'aire de Broca a été définie comme la région cible. Les valeurs moyennes d'AF ont donc été calculées en 42 segments le long de l'axe des y de la JTP gauche à l'aire de Broca (direction postéro-antérieure).

Pour le corps calleux, nous avons reconstruit le tract allant de l'aire de Broca dans l'hémisphère gauche à la région homotopique dans l'hémisphère droit (i.e., le gyrus frontal inférieur droit) en passant par le corps calleux. Les valeurs moyennes d'AF ont été calculées en 42 segments le long de l'axe des x.

Un modèle linéaire à effets mixtes (LME) a été appliqué pour chaque tract et des méthodes de permutation ont été effectuées pour ajuster les valeurs p et contrôler l'erreur de type 1. L'âge et le sexe des sujets ont été pris en compte en covariables dans le modèle.

V.2.3. Analyse de connectivité fonctionnelle au repos

Le traitement des données fonctionnelles a été réalisé avec le logiciel Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF ; <http://www.restfmri.net>) (Yan, 2010), basé sur le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, Royaume-Uni ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). DPARSF a permis de réaliser le prétraitement des volumes fonctionnels. Les images fonctionnelles ont été interpolées dans le temps (slice timing) pour corriger le décalage temporel entre les coupes fonctionnelles, puis réalignées spatialement. L'image anatomique pondérée en T1 et les images fonctionnelles réalignées pour chaque sujet ont ensuite été normalisées à un espace standard commun en utilisant le modèle MNI (DARTEL, Ashburner, 2007). Les données fonctionnelles ont été lissées spatialement avec un filtre gaussien de 4 mm de largeur à mi-hauteur (FWHM) et filtrées temporellement (période de 128 s) avec un filtre passe-haut à 0,01-0,08 Hz pour supprimer les

basses fréquences associées aux bruits physiologiques (cardiaques et respiratoires). Pour réduire les effets des mouvements de la tête et des fluctuations du signal BOLD non neuronales, six paramètres de mouvement, le signal du LCR et de la substance blanche ont été supprimés par une analyse de régression avant l'analyse de connectivité fonctionnelle.

Une analyse de la connectivité fonctionnelle a ensuite été effectuée (Biswal et al., 1995; Fox et al., 2005; Fransson, 2005; Greicius et al., 2003). Les fluctuations à basse fréquence du signal BOLD au cours du temps reflèteraient les variations de l'activité hémodynamiques dans les régions cérébrales, associées aux demandes métaboliques des neurones lors de leur activité. Une synchronisation (ou corrélation) de ces fluctuations spontanées dans le temps entre des régions distantes traduirait donc une activation simultanée de ces régions cérébrales. Ces fluctuations sont dans un intervalle de fréquence compris entre 0,01 et 0,08 Hz et sont distinctes des effets physiologiques cardiaques et respiratoires. Le décours temporel moyen dans les ROI préalablement définies (le cortex cingulaire postérieur pour le DMN et la JTP gauche pour le réseau du langage) a été extrait et des analyses de corrélations basées sur les voxels ont été réalisées afin de générer des cartes de connectivité fonctionnelle entre deux ROI. Les cartes de coefficients de corrélation ainsi créées ont ensuite été converties en carte Z en utilisant la transformée r-to-Z de Fisher pour améliorer la normalité (Rosner, 2006). Ainsi, nous avons obtenu une carte pour le réseau du langage (connectivité entre la JTP gauche et l'aire de Broca) et une carte pour le DMN (connectivité entre la JTP gauche et le cortex cingulaire postérieur). Enfin, une analyse de second niveau a été effectuée en utilisant un test *t* bilatéral à deux échantillons sur les cartes de scores Z pour montrer les différences de groupes (patients vs. sujets sains pour l'étude 1 et patients Répondeurs vs. Non-Répondeurs pour l'étude 2A).

Un modèle factoriel flexible (« *flexible factorial design* » dans SPM12) a été utilisé sur les cartes de scores Z pour mettre en évidence des différences de connectivité fonctionnelle entre avant et après rTMS entre les deux groupes de patients (Etude 2B). Ce modèle analysait l'interaction entre la variable groupe (Répondeurs vs. Non-Répondeurs) et la variable temps (avant vs. après rTMS) en prenant en compte la variabilité intra-sujet entre les deux examens d'IRM.

V.2.4. Mesure et analyse de l'épaisseur corticale et de l'index de gyrification locale

L'épaisseur corticale et l'index de gyrification ont été calculés sur le cerveau entier en utilisant une extension de SPM12, la Computational Anatomical Toolbox (CAT12 ;

<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>). Nous avons utilisé une méthode automatisée permettant d'obtenir ces valeurs et de reconstruire la surface centrale en une seule étape (Dahnke et al., 2013). Cette méthode permettait d'obtenir des cartes d'épaisseur corticale et d'index de gyrification locale (Luders et al., 2006). Pour les comparaisons entre sujets, ces cartes ont ensuite été ré-échantillonnées dans un espace normalisé et lissées en utilisant un filtre gaussien (FWHM) de 15 mm pour les données d'épaisseur corticale et de 20 mm pour les données de gyrification (paramètres recommandés). Enfin, une analyse de second niveau a été effectuée en utilisant un test *t* bilatéral sur les cartes d'épaisseur et de gyrification corticales afin d'explorer les différences entre les patients et les sujets sains (Etude 1) et entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs (Etude 2A).

Afin d'obtenir la valeur de l'épaisseur dans la région ciblée en rTMS, nous avons utilisé un autre logiciel, BCB toolkit (<http://www.bcblab.com/>) permettant de mesurer l'épaisseur corticale dans une ROI donnée (Foulon et al., 2018). Cette ROI était centrée au coordonnées de la cible en rTMS ($x = -69$, $y = -41$, $z = 11$) et avait un rayon de 6 mm. Pour chaque sujet, nous avons vérifié la position de la ROI dans la substance grise.

V.2.5. Correction pour les comparaisons multiples

Nous avons appliqué une correction TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) avec 500 permutations pour les comparaisons multiples avec un seuil corrigé (FWE) à $p \leq 0,05$ pour l'ensemble des analyses de connectivité fonctionnelle, d'épaisseur et de gyrification corticales.

VI. Outils d'évaluation neuropsychologique

VI.1. Tests neuropsychologiques

Des évaluations neuropsychologiques investiguant les performances dans plusieurs domaines cognitifs ont été réalisées pour chaque participant avant et après thérapie. Les données recueillies à baseline ont été utilisées pour évaluer les troubles cognitifs des patients et identifier des potentiels marqueurs cognitifs associés à la réponse à la rTMS. Réalisée dans la période

post-TMS, cette évaluation permettait d'étudier l'impact d'un traitement par rTMS sur deux semaines sur les fonctions cognitives étudiées.

L'évaluation comprenait les tests suivants : le Trail Making Test A et B, le test de Stroop, le Wisconsin Card Sorting Test et le California Verbal Learning test. Les trois premiers tests cités évaluent des fonctions exécutives, qui sont des fonctions cognitives de haut niveau. Le dernier test évalue la mémoire épisodique verbale. Tous ces tests ont été réalisés avant (S0) et à la fin du traitement par rTMS (S3). Le test de Stroop et le Trail Making Test ont été réalisés lors des évaluations de suivi à un mois (S7) et à trois mois (S15) après la fin du traitement.

VI.1.1. Trail Making Test A et B

Le Trail Making Test (TMT) (Godefroy & Grefex, 2008) est une tâche très utilisée pour évaluer la flexibilité mentale, c'est-à-dire la capacité à changer de stratégie mentale ou de passer d'une opération cognitive à une autre. Cette capacité nous permet de nous adapter aux nouveautés et aux changements. En plus de la flexibilité mentale, ce test évalue la vitesse de traitement et l'attention visuelle.

Le TMT est constitué de deux parties. Dans le TMT A, il est demandé au participant de relier le plus rapidement possible une série de nombres, répartis aléatoirement sur une feuille, dans l'ordre croissant (de 1 à 25) sans lever le crayon de la feuille. Dans le TMT B, la feuille contient des nombres (de 1 à 13) et des lettres (de A à L), répartis aléatoirement sur la feuille. Le sujet a pour consigne de relier le plus rapidement possible le premier chiffre (1) avec la première lettre (A) au deuxième chiffre (2) avec la deuxième lettre (B) et ainsi de suite. Le temps et le nombre d'erreurs ont été comptabilisés lors de la passation.

Les scores normés calculés et utilisés dans nos études étaient le temps de passation pour la partie A, la différence entre les temps de passation des parties A et B et la différence du nombre d'erreurs entre les parties A et B.

VI.1.2. Test de Stroop

Le test de Stroop (Golden, 1978) permet d'évaluer les capacités d'attention sélective et d'inhibition. L'attention sélective est la capacité à sélectionner des informations pertinentes en présence de distracteurs et l'inhibition est une capacité cognitive permettant, entre autres,

d'empêcher les informations non pertinentes de perturber une tâche, et de supprimer les informations automatiques précédemment pertinentes. Dans la dernière planche de ce test (planche interférence couleur-mot), les participants doivent inhiber l'action d'une tâche plus automatique (ici, la lecture de mots) en faveur d'une seconde tâche moins automatique (ici, la dénomination de couleur).

Ce test est divisé en trois planches. La première planche contient 100 mots répartis en 5 colonnes. Ces mots sont des noms de couleurs (« rouge », « vert » et « bleu ») écrits à l'encre noire. Les participants ont pour consigne de lire ces mots, en colonne, le plus rapidement possible et sans se tromper (planche Lecture). La deuxième planche contient 100 couleurs symbolisées par des « XXXX » (rouges, verts et bleus) réparties également en 5 colonnes. Les participants doivent dénommer la couleur des « XXXX », en colonne, le plus rapidement possible et sans se tromper (planche Couleur ou Dénomination). Sur la troisième et dernière planche, les noms des couleurs sont écrits dans une encre de couleur différente de celle indiquée par le nom. Par exemple, le mot « rouge » est écrit en bleu ou en vert, mais pas en rouge. Le participant doit nommer la couleur de l'encre dans laquelle les mots sont imprimés (planche Interférence). Si le mot « rouge » est écrit en bleu, le participant devra dire « bleu ». La passation de chacune de ces planches dure 45 secondes.

Les scores calculés étaient le nombre de mots lus correctement en 45 secondes pour les trois planches et le score d'interférence, lequel reflète la capacité d'inhibition. Ce score était égal au nombre de mots lus correctement lors de la planche Interférence (CM) moins le nombre de mots prédits pour cette planche ($CM_{prédit}$).

$$Interférence = CM - CM_{prédit} \quad \text{avec} \quad CM_{prédit} = \frac{C \times M}{C + M}$$

Dans l'équation ci-dessus, C correspond au nombre de mots lus correctement à la planche Couleur, M représente le nombre de mots lus correctement à la planche Lecture, CM se réfère au nombre de mots lus correctement à la planche Interférence et enfin $CM_{prédit}$ correspond au nombre de mots attendus pour la planche Interférence.

VI.1.3. Wisconsin Card Sorting Test

Le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) est un test neuropsychologique couramment utilisé pour évaluer les capacités de raisonnement abstrait et la flexibilité mentale (Godefroy &

Grefex, 2008). Plus précisément, ce test mesure la faculté du sujet à apprendre et maintenir une stratégie de résolution de problème appropriée pour atteindre un but ainsi que la capacité à changer de stratégies en fonction de nouvelles informations.

L'objectif de ce test est de classer des cartes selon différentes catégories. Il comprend quatre cartes de référence et 48 cartes réponses. Sur ces cartes figurent des formes géométriques (rond, étoile, triangle, croix) variant en couleur (rouges, vertes, jaunes ou bleues) et en nombre (de 1 à 4). La forme, la couleur et le nombre constituent des catégories.

Au début du test, les quatre cartes de référence sont placées en ligne devant le sujet. Ces cartes représentent respectivement un triangle rouge, deux étoiles vertes, trois croix jaunes et quatre ronds bleus. Le sujet doit associer les cartes réponse aux cartes de référence selon une règle (une catégorie) qu'il devra choisir. Une fois la carte de réponse associée à la carte de références choisie, l'évaluateur indique si la règle est correcte ou incorrecte. En fonction de cette indication, le sujet doit maintenir ou changer la règle. La première catégorie choisie par le sujet est toujours considérée comme correcte.

Après avoir classé six cartes dans une même catégorie (la couleur, la forme ou le nombre), le sujet est informé que la règle change et qu'il doit, à présent, trouver une autre règle de classement. Les trois catégories doivent être faites puis renouvelées dans le même ordre (sans en informer le sujet). Par exemple, le sujet peut choisir de classer les six premières cartes selon la couleur, les six suivantes selon le nombre et les six suivantes selon la forme géométriques. Il devra donc de nouveau classer les cartes selon la couleur, le nombre puis la forme pour les trois derniers classements. Le test se termine lorsque les six catégories sont réalisées ou lorsque les 48 cartes réponses sont épuisées.

Les scores calculés étaient le nombre de catégories réussies (classification de six cartes à la suite selon une catégorie), le nombre d'erreurs sur l'ensemble du test et le nombre d'erreurs persévératives, c'est-à-dire lorsque le sujet ne changeait pas de règle ou revenait sur une catégorie précédente alors que l'évaluateur lui avait signalé un changement de règle ou une réponse incorrecte.

VI.1.4. California Verbal Learning test

Le California Verbal Learning test (CVLT) évalue la mémoire épisodique verbale (Poitrenaud et al., 2007).

Pour la réalisation de ce test, l'évaluateur lit une liste de mots (liste A) au participant dans un ordre fixe. Cette liste contient 16 mots appartenant à des catégories sémantiques distinctes (outils de bricolage, vêtements, épices/herbes et fruits). Le sujet a pour consigne de rappeler autant de mots de cette liste que possible dans n'importe quel ordre. L'évaluateur peut relancer le sujet s'il ne fournit pas de réponse pendant 10 à 20 secondes. De nouveau, l'évaluateur répète cette même liste de mots et demande au participant de rappeler autant de mots de la liste que possible. Ces essais sont réitérés cinq fois au total.

Le test se poursuit en proposant une nouvelle liste de mots (liste B) à apprendre au sujet. Cette nouvelle liste est une liste d'interférence proactive. Elle contient également 16 mots répartis en quatre catégories sémantiques (ustensiles de cuisine, poissons, épices/herbes et fruits) dont deux sont identiques aux catégories de la première liste (épices/herbes et fruits). Le sujet a pour consigne de rappeler autant de mots de cette liste que possible dans n'importe quel ordre.

Puis, l'évaluateur demande au participant de rappeler les mots de la liste A. Le rappel est d'abord libre (sans indication particulière) puis indicé où l'évaluateur demande de rappeler les mots correspondant à une catégorie sémantique de la liste.

Après une période de 15 minutes, le rappel libre et indicé à long terme est réalisé. Enfin, un test de reconnaissance est réalisé. L'évaluateur lit une liste de 44 mots et le sujet doit reconnaître si les mots appartiennent à la première liste.

Les scores calculés étaient les scores de performance à l'essai 1 de la liste A, aux essais 1 à 5 de la liste A, à la liste B et au test de reconnaissance. Le score à l'essai 1 de la liste A informe sur les capacités d'apprentissage initial du sujet, le score aux essais 1 à 5 renseigne sur la courbe d'apprentissage au cours des cinq essais, le score à la liste B indique le degré de sensibilité à l'interférence proactive (i.e., les informations encodées lors de l'apprentissage de la liste A perturberaient les informations nouvellement encodés lors de la liste B) et enfin le score au test de reconnaissance correspond à la capacité de reconnaissance à long terme.

VI.2. Analyses des données neuropsychologiques

Les scores obtenus aux tests neuropsychologiques pour tous les patients ont été transformés en score Z selon des normes préétablies. Le calcul du score Z se fait comme suit :

$$Z = \frac{\text{score de l'individu} - \text{moyenne théorique}}{\text{écart type théorique}}$$

Quatre catégories de performance aux tests cognitifs ont été définies à partir de scores seuils des scores Z obtenus par les patients. Les valeurs seuils étaient les suivantes : -1,65 correspondant au 5 % de la population de référence avec les scores les plus faibles, -0,66 correspondant au 25 % de la population la plus faible et +0,69 correspondant au 25 % de la population ayant les meilleures performances aux tests. Ainsi, les catégories de performances étaient les suivantes :

- un score $Z < -1,65$ correspond à une performance au test déficitaire et pathologique,
- un score Z compris entre -1,64 et -0,66 correspond à une performance au test faible,
- un score Z compris entre -0,65 et 0,69 correspond à une performance au test dans la moyenne,
- un score $Z > 0,70$ correspond à une performance au test supérieure à la moyenne théorique.

Pour le sous-score *reconnaissance* du test du CVLT, les normes nous permettaient uniquement de déterminer un seuil pathologique ou non selon l'âge du patient et le score obtenu (donnée brute, non standardisée en score Z). Le seuil pathologique était défini comme tel :

- nombre de mots reconnus ≤ 13 pour les personnes âgées de moins de 40 ans,
- nombre de mots reconnus ≤ 11 pour les personnes âgées de 40 ans ou plus.

Pour les tests du TMT et les sous-scores *erreurs totales* et *persévérance* du test du WCST, les scores étaient inversés. Ainsi, des valeurs de score Z plus positives traduisaient des performances moindres à ces tests.

Les données issues des tests neuropsychologiques ont été traitées de la même façon que les données cliniques. Dans l'étude 1, les données ont été analysées de manière descriptive

puisque le groupe contrôle n'a pas réalisé ces évaluations cognitives. Dans cette étude, nous avons établi le profil des performances des patients atteints de schizophrénie selon les quatre catégories décrites précédemment (déficiente, faible, dans la moyenne et supérieur à la moyenne théorique). Des corrélations de Spearman ont été réalisées entre les scores aux tests présentant un seuil pathologique sur l'échantillon et les scores de la symptomatologie négative de la schizophrénie (avec la SANS) et les scores de dépression (avec l'échelle de Calgary).

L'analyse statistique des données cognitives concernait principalement l'étude 2 (parties A et B) et était similaires aux analyses utilisées pour les données cliniques. Pour comparer les patients Répondeurs et Non-Répondeurs à baseline, des tests de Wilcoxon Mann-Whitney ont été réalisés sur les scores Z issus des différents tests (Etude 2A). Pour évaluer l'impact à court terme du traitement actif par rTMS sur les fonctions cognitives, la différence entre le score obtenu à S3 et le score à S0 ($\Delta S3-S0$) a été calculée pour chaque groupe (Répondeur et Non-Répondeur) puis comparée entre les groupes (Répondeur vs. Non-Répondeur) à l'aide d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney (Etude 2B). L'impact à long terme a été évalué grâce à un test de Friedmann suivi d'un test de Nemenyi uniquement pour le test de Stroop et du TMT, réalisées à un mois et à trois mois après la fin du traitement par rTMS (Etude 2B).

Toutes les données dans ce document ont été présentées sous forme de moyenne (écart-type). Pour tous les tests, la signification statistique a été fixée à $p \leq 0,05$.

VII. Modélisation du champ électrique induit par rTMS

La troisième étude de ce travail de thèse proposait de modéliser le champ électrique induit par la stimulation pour mieux appréhender ses effets. Il est possible calculer le champ électrique induit par la TMS grâce à des logiciels de modélisation tel que SimNIBS (<https://simnibs.drcmr.dk/>). Ce logiciel permet de simuler l'effet d'une stimulation par TMS sur un modèle de tête d'un individu généré à partir d'images structurelles acquises en IRM.

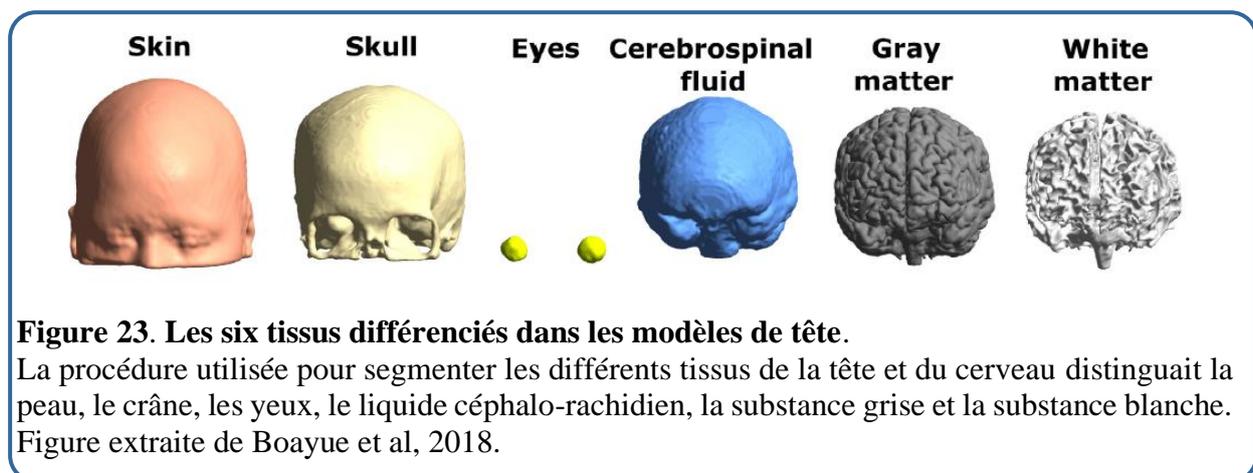
VII.1. Création des modèles de tête

Dans un premier temps, un modèle individuel de la tête pour chaque sujet a été généré à partir du volume pondéré en T1 acquis lors de l'examen IRM à S0 en utilisant la fonction

« *headreco* » de SimNIBS (version 3.0.7). Pour cela, une segmentation tissulaire automatisée a été réalisée. Cette procédure utilisait SPM12 pour assigner chaque voxel à un tissu spécifique (la peau, le crâne, les yeux, le liquide céphalo-rachidien, la substance grise ou la substance blanche) traversé par les impulsions magnétiques avant d'atteindre la cible corticale (**Figure 23**). Une reconstruction des surfaces corticales de la substance grise et de la substance blanche a été générée en utilisant la toolbox CAT12 (Computational Anatomy Toolbox) fournie avec SPM. Ensuite, la méthode des éléments finis (MEF) a été utilisée pour générer des maillages (ou *mesh* en anglais) tétraédriques pour chaque couche tissulaire afin de reconstruire numériquement la tête de chaque sujet (Windhoff et al., 2013).

La MEF (ou FEM pour *finite element method* en anglais) permet de calculer numériquement le comportement de certains systèmes physiques. Le logiciel SimNIBS utilise cette méthode pour simuler la distribution et la force du champ électrique induit par TMS, à partir de l'IRM structurelle de chaque sujet, en prenant en compte les caractéristiques de conductivité électrique des différents tissus cérébraux et extra-cérébraux (peau, os) et les propriétés propres à la stimulation (type de sonde et de stimulateur TMS).

Ces modèles de tête ont été créés dans le but de simuler la distribution du champ électrique induit par TMS pour chaque sujet (Thielscher et al., 2015).



VII.2. Modélisation du champ électrique induit par rTMS

Pour chaque modèle de tête créé correspondant aux patients stimulés, la bobine TMS était positionnée aux coordonnées MNI utilisées pour la neuronavigation ($x = -69$, $y = -41$, $z = 11$) et

orientée en postérieur (vers P5). La **figure 24** illustre le positionnement de la sonde TMS pour un sujet. La distance entre la surface de la sonde et la surface de la tête était estimée à 1 mm (pour prendre en compte l'épaisseur des cheveux). La vitesse de variation du courant passant dans la sonde dI/dt était aussi paramétrée dans SimNIBS. Cette valeur dépend des modèles de stimulateur et de sonde TMS utilisés ainsi que de l'intensité de l'impulsion délivrée. Dans notre cas, la valeur dI/dt était estimée à 102 A/ μ s.

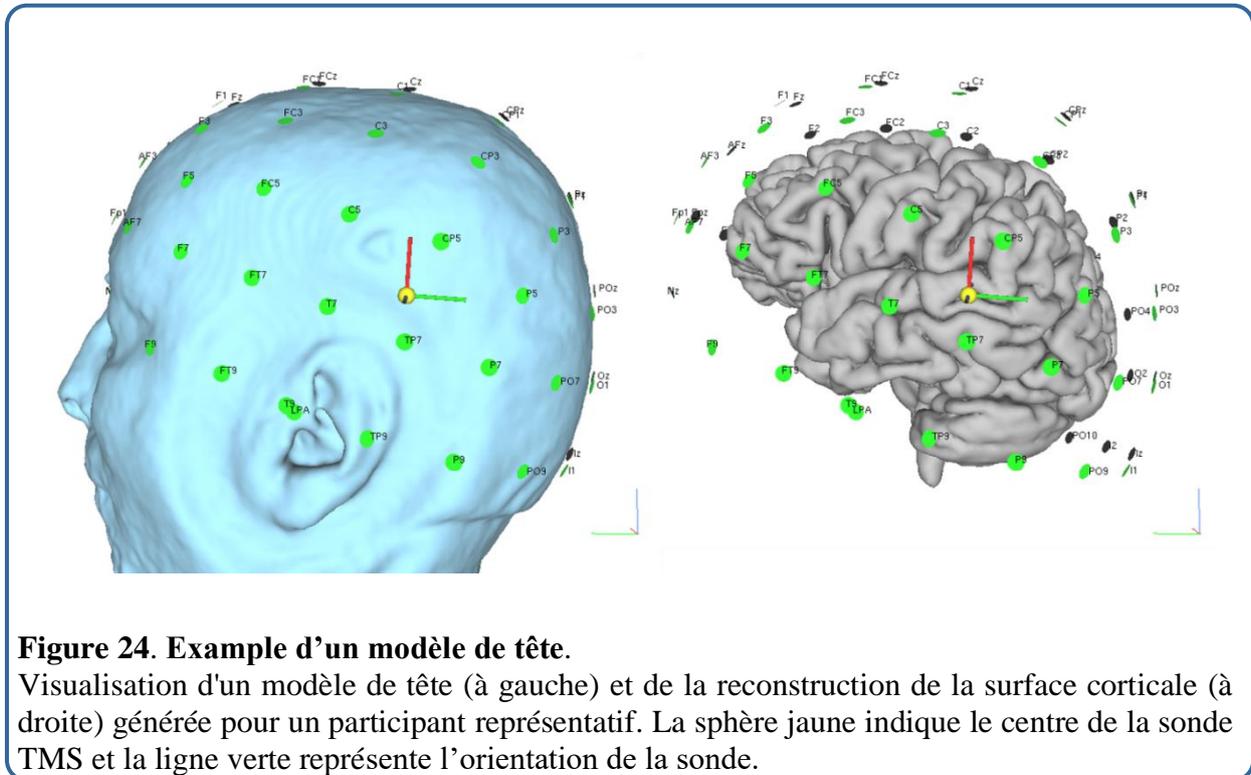


Figure 24. Exemple d'un modèle de tête.

Visualisation d'un modèle de tête (à gauche) et de la reconstruction de la surface corticale (à droite) générée pour un participant représentatif. La sphère jaune indique le centre de la sonde TMS et la ligne verte représente l'orientation de la sonde.

La conductivité tissulaire est la propriété des tissus biologiques à conduire le courant électrique, c'est-à-dire à laisser circuler les charges électriques à travers le tissu. Dans notre étude, les valeurs de conductivités tissulaires utilisées par défaut (en S/m) étaient conservées et étaient les suivantes : 0,465 pour la peau ; 0,01 pour le crâne ; 0,5 les yeux ; 1,654 pour le liquide céphalo-rachidien ; 0,275 pour la substance grise et 0,126 pour la substance blanche.

Le champ électrique est un vecteur, appelé E , avec une norme représentant la force ou l'amplitude du champ) et une direction dans l'espace (**Figure 25** ; Saturnino et al., 2019). La direction du vecteur E peut se décomposer en une composante normale et une composante tangentielle. La composante normale est perpendiculaire à la surface corticale et représente le courant électrique circulant perpendiculairement à la surface corticale. La composante

tangentielle est parallèle à la surface et représente donc le courant électrique circulant parallèlement à la surface. La force du champ électrique (« $normE$ ») et la composante normale du champ électrique (« $E.normal$ ») ont été calculées pour chaque patient dans leur modèle de tête natif.

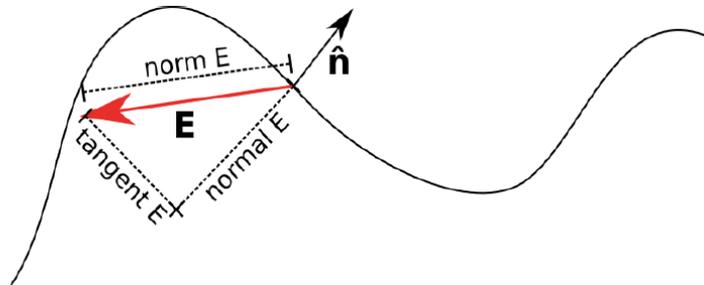


Figure 25. Décomposition du vecteur E par rapport à une surface.

La figure est un schéma représentant un gyrus cortical exposé à un courant électrique induit par une impulsion TMS. La norme (« $normE$ ») correspond à la longueur du vecteur, c'est-à-dire à la force de E . Le vecteur E est constitué d'une composante normale et d'une composante tangentielle à la surface. La composante normale (« $E.normal$ ») du vecteur est dans le même axe que le vecteur normal \hat{n} , perpendiculaire au plan de la surface. La composante normale de E peut être positive ou négative. Si elle est positive alors le champ électrique est entrant. Si la composante normale est négative, le champ est sortant de la surface. Figure extraite de Saturnino et al., 2019.

VII.3. Mesures anatomiques

Pour déterminer l'influence de caractéristiques anatomiques sur la force du champ électrique induit par TMS, nous nous sommes focalisés sur six mesures anatomiques : l'épaisseur de l'os crânien, la distance entre le scalp et le cortex cérébral, la distance entre le scalp et l'os crânien, l'épaisseur corticale de la région stimulée par rTMS, l'épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal supérieur gauche et le volume de LCR mesuré au niveau du gyrus temporal supérieur gauche (couches tissulaires traversées par le champ magnétique). L'épaisseur corticale et le volume du liquide céphalo-rachidien sont deux mesures qui peuvent influencer l'amplitude et la distribution du champ magnétique et donc du courant électrique induit par la TMS. L'épaisseur corticale et le volume du liquide céphalo-rachidien ont été calculés en utilisant CAT12. Ces deux mesures ont été obtenues pour des régions d'intérêt spécifiques avec l'atlas *Neuromorphometrics*. La distance scalp/crâne était définie comme la distance euclidienne entre le centre de la sonde TMS placé sur le cuir chevelu et l'interface

crâne/LCR. La distance scalp/cortex était estimée comme la distance euclidienne entre le centre de la sonde TMS placé sur le cuir chevelu et l'interface LCR/cortex. La distance euclidienne est la mesure de longueur universelle et correspond à la longueur la plus courte entre deux points. Cette distance était mesurée en utilisant le logiciel Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

VII.4. Analyses des données

Des analyses de corrélation de Spearman ont été réalisées entre les valeurs de la force du champ électrique induit (« *normE* ») et les mesures neuroanatomiques extraites des IRM individuelles des patients. Les mesures neuroanatomiques étaient l'épaisseur de l'os crânien, la distance entre le cuir chevelu (ou scalp) et le cortex cérébral, la distance entre le scalp et l'os crânien, l'épaisseur corticale de la région stimulée en rTMS, l'épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal supérieur gauche et le volume de LCR mesuré au niveau du gyrus temporal supérieur gauche.

Ces mêmes analyses ont été réalisées pour les valeurs de la composante normale du champ électrique induit (« *E.normal* »).

Enfin, nous avons cherché à déterminer si l'amélioration clinique des HAV dans notre échantillon de patients ayant reçu le traitement actif de rTMS (Etude 2) était associée à la distribution corticale et à la force maximale du champ électrique induit par TMS sur la région ciblée ou à des mesures anatomiques individuelles issues des acquisitions en IRM. Pour cela, l'amélioration clinique était définie par le pourcentage d'amélioration relative issu du score de modification des hallucinations (HCS), lequel nous a permis de classer un patient comme Répondeur ou Non-Répondeur au traitement par rTMS, avec la formule suivante : % amélioration = ((Après rTMS – Avant rTMS) / Avant rTMS), autrement dit $((S3 - S0) / S0)$.

PRESENTATION DES RESULTATS

CHAPITRE 5

Etude 1 : Profil des patients atteints de schizophrénie avec des HAV pharmaco-résistantes

Objectifs

Dans cette première étude, nous cherchons à établir un profil clinique, principalement axé sur la symptomatologie hallucinatoire, un profil cognitif et un profil des altérations cérébrales présents dans notre échantillon de patients atteints de schizophrénie avec des HAV résistantes aux traitements antipsychotiques.

Résultats

1. Description de l'échantillon

Un diagramme du processus de recrutement des participants pour ce protocole de recherche est présenté en annexe (**Annexe 10**). Au cours de cette étude, 44 patients ont été évalués lors d'un entretien de pré-inclusion afin de vérifier les critères d'éligibilité de l'étude. Vingt-trois patients n'ont pas pu être inclus car ils ne rencontraient pas tous les critères d'inclusion (n = 9), ne souhaitaient pas participer au protocole de recherche (n = 8) ou n'étaient plus joignables après ce premier entretien (n = 6). Vingt-un patients ont été inclus dans l'étude. Sur ces 21 patients, quatre ont été exclus : deux n'ont pas réussi à compléter le premier examen d'IRM due à une angoisse causée par les HAV, un participant n'a pas complété les 20 séances de rTMS et un patient a arrêté sa participation pour raison personnelle (reprise d'une activité professionnelle). Dix-sept participants ont donc complété la thérapie par rTMS et les évaluations post-thérapie. Sur ces 17 patients, 12 ont complété entièrement l'étude en réalisant les dernières évaluations à un mois et à trois mois de suivi. Cinq patients sont sortis avant la fin de l'étude dû à une recrudescence des HAV (n = 3), ou pour cause de perdus de vue (n = 2).

Tableau 3.*Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon.*

Caractéristiques	Patients (n = 17)	Contrôles (n = 22)
SOCIODEMOGRAPHIQUE		
Age (années)	41,47 (8,83)	37,68 (11,12)
Sexe n (% hommes)	10 (58,82)	11 (50)
Niveau d'éducation (années)	13,29 (3,46)	-
Fumeur n (%)	4 (23,53)	-
Durée de la maladie (années)	12,82 (8,06)	-
TRAITEMENTS		
Eq CPZ (mg/jour)	502,79 (332,09)	-
AP typique (n)	2	-
AP atypique (n)	11	-
AP typique + atypique (n)	4	-
Clozapine (n)	2	-
CLINIQUE		
AHRS	24,18 (7,06)	-
<i>Fréquence</i>	4,41 (3,43)	-
<i>Réalité</i>	3,59 (1,37)	-
<i>Intensité</i>	2,59 (1,12)	-
<i>Nombre</i>	2,29 (1,76)	-
<i>Longueur</i>	3,24 (1,03)	-
<i>Saillance attentionnelle</i>	4,53 (1,66)	-
<i>Pénibilité</i>	3,53 (1,01)	-
PSYRATS HA	26,94 (6,37)	-
PANSS		
<i>Positive</i>	16,41 (4,65)	-
<i>HA (item P3)</i>	4,35 (1,22)	-
<i>Négative</i>	19,53 (7,46)	-
<i>Général</i>	35,94 (7,30)	-
<i>Total</i>	71,88 (16,42)	-
SANS	41,73 (23,58)	-

Les données sont représentées en moyenne (SD). AP : Antipsychotique ; Eq CPZ : Equivalent en chlorpromazine. AHRS : Auditory Hallucinations Rating Scale ; HA : Hallucination ; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale ; PSYRATS HA : Psychotic Symptom Rating Scale ; SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

La moyenne d'âge des 17 patients inclus est de 41,47 (8,83) ans. L'échantillon se compose de 41,18 % de femmes et de 58,82 % d'hommes. La moyenne du niveau d'éducation est de 13,29 (3,46) ans. La durée moyenne de la maladie est de 12,82 (8,06) ans. Sur ces 17 patients, 23,53 % consomment du tabac, à raison de 10 à 20 cigarettes par jour.

Afin de pouvoir établir des différences potentielles au niveau cérébral, nous avons comparé notre échantillon de patients à une population de sujets sains contrôles (n = 22) provenant d'une autre étude (Méneret et al., 2017; Welniarz et al., 2017, 2019). Les sujets

contrôles ont réalisé un examen d'IRM sur la même machine et avec les mêmes paramètres d'acquisition que ceux utilisés pour la population de patients. Ce groupe contrôles est constitué à 50 % d'hommes ($n = 11$) et l'âge moyen est de 37,68 (11,12) ans.

Aucune différence significative n'est trouvée entre ces deux populations pour l'âge ($t(37) = 1,15$, $p = 0,257$) et le sexe ($\chi^2(1, N = 39) = 0,05$, $p = 0,823$). Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients et des sujets contrôles sont résumés dans le **tableau 3**.

2. Profil clinique des patients avec des HAV résistantes

L'échelle AHRS est utilisée pour caractériser l'expérience des HAV chez des patients atteints de schizophrénie. La moyenne et l'écart-type des sept items constituant cette échelle sont présentés dans le **tableau 3**. Dans l'échantillon de patients, nous observons en moyenne des HAV fréquentes (plusieurs fois par heure) (Moyenne \pm SD : $4,41 \pm 3,43$), avec une perception proche de la réalité ($3,59 \pm 1,37$), entendues à un niveau sonore proche d'une voix normale ($2,59 \pm 1,12$) et entraînant une pénibilité modérée voire, pour certains patients, une détresse ($3,53 \pm 1,01$). Les patients rapportent entendre en moyenne deux voix ($2,29 \pm 1,76$) prononçant des phrases complètes ($3,24 \pm 1,03$) et pour lesquelles ils se sentent obligés de les écouter et modifient leurs pensées ou comportements en conséquence ($4,53 \pm 1,66$).

Afin d'obtenir un profil plus détaillé de l'expérience des HAV dans notre cohorte de patients, nous avons analysé la répartition des scores pour les sept items de l'AHRS (**Figure 26**). La fréquence des HAV est très hétérogène : 8 (47 %) patients ont peu d'HAV, entre 1 à 10 fois par jour, 3 (18 %) patients rapportent des HAV entre 3 à 6 fois par heure environ et 6 (35 %) patients expérimentent très fréquemment des HAV, de 21 à 50 fois par heure à une fréquence presque interrompue (**Figure 26A**). Pour la majorité des patients (65 %), les HAV sont perçues comme réelles ou proche de la réalité ; pour les autres au contraire les voix sont perçues comme peu réelles (**Figure 26B**). Les HAV sont entendues avec une intensité douce ou égale à une voix haute normale pour 65 % des sujets. Un patient (6 %) rapporte entendre des cris ou des hurlements lorsqu'il expérimente des HAV et trois patients (18 %) entendent des voix chuchotées mais claires (**Figure 26C**). Près de la moitié des patients (47 %) rapporte n'entendre qu'une seule voix, tandis que l'autre moitié entend plusieurs voix. Deux patients rapportent entendre plus de 5 voix différentes (**Figure 26D**). Dans 76 % des cas, les patients entendent des

phrases complètes jusqu'à une conversation en continue ; aucun patient ne rapporte entendre un mot isolé (**Figure 26E**).

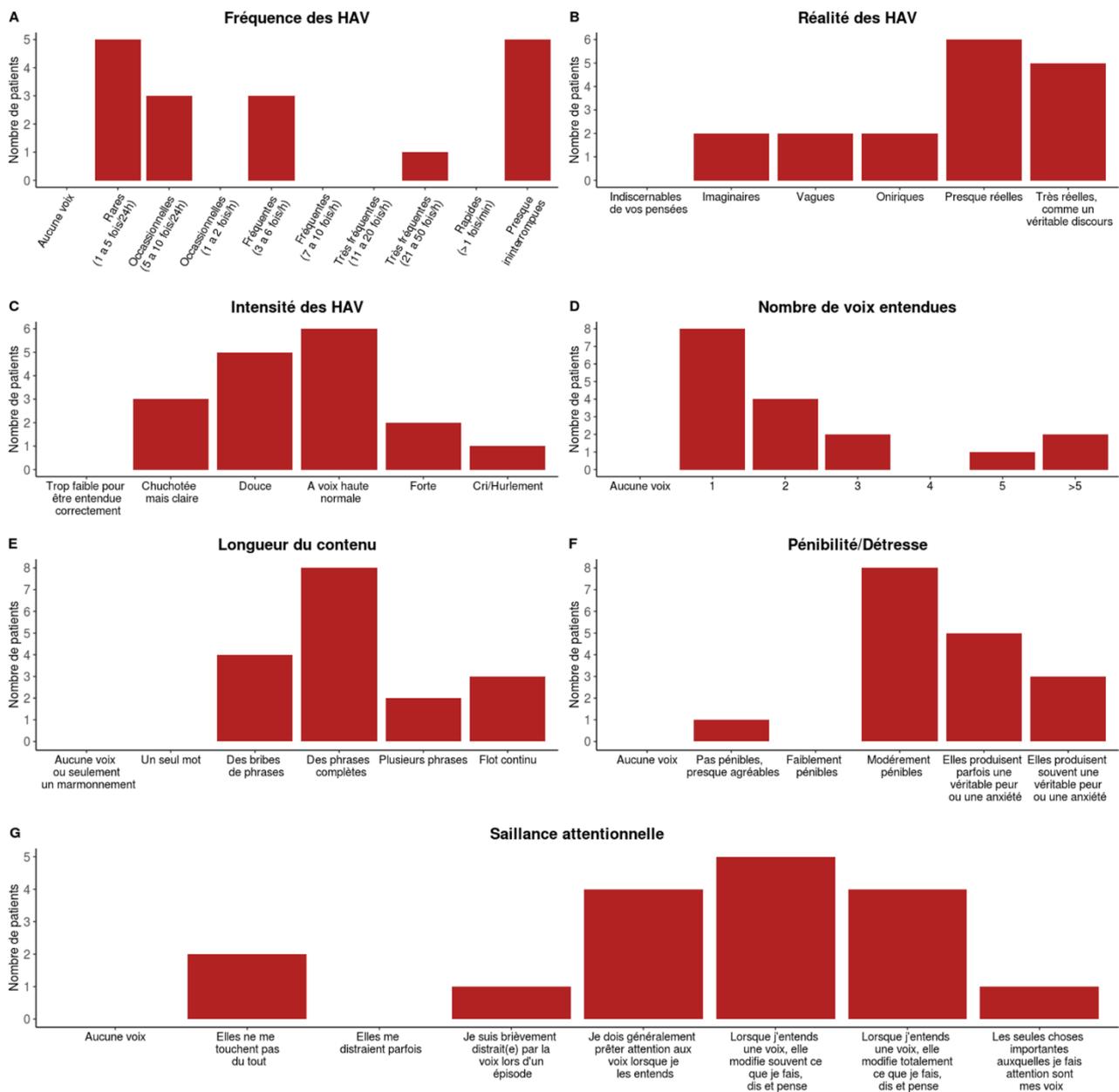


Figure 26. Description de l'expérience des HAV dans notre échantillon de patients.

Répartition des scores aux sept items de l'AHRS évaluant les HAV chez les patients atteints de schizophrénie inclus dans l'étude. (A) Fréquence des HAV, (B) Réalité, (C) Intensité sonore, (D) Nombre de voix entendues, (E) Longueur du contenu des HAV, (F) Pénibilité engendrée par les HAV et (G) Saillance attentionnelle accordée aux HAV.

Globalement, les patients rapportent une détresse et une pénibilité modérée (47 %) à importante (47 %) associée aux HAV (**Figure 26F**). Seul un patient (6 %) ne ressent pas de pénibilité par

rapport à ses HAV. Enfin, la grande majorité des patients (82 %) rapporte devoir prêter attention à leurs HAV lorsqu'elles sont présentes, entraînant des modifications psychologiques et comportementales. Trois patients (18 %) ne sont pas distraits ou touchés par leurs HAV (**Figure 26G**).

3. Profil neurocognitif des patients

Pour l'ensemble des patients, nous observons une moyenne du score Z correspondant à un seuil pathologique pour les tests suivants : CVLT *essais A1-5* ($-1,73 \pm 2,35$), WCST *catégorisation* ($-2,27 \pm 3,26$), WCST *persévération* ($2,08 \pm 3,21$) et aux sous-scores du TMT *temps A* ($2,58 \pm 3,44$), *temps B-A* ($3,85 \pm 5,86$) et *erreurs B-A* ($2,08 \pm 4,78$).

Nous observons une moyenne du score Z correspondant à des performances faibles aux tests suivants : CVLT *essai A1* ($-0,76 \pm 1,89$) et *essai B* ($-0,76 \pm 1,69$), WCST *erreurs* ($1,59 \pm 1,83$), et au test de Stroop *Mot* ($-1,39 \pm 1,23$) et *Couleur* ($-1,24 \pm 1,27$).

La moyenne du score Z au sous-score *Interférence* du test de Stroop indique un seuil égal à la moyenne de l'échantillon de référence ($0,00 \pm 0,49$).

Pour la reconnaissance de mots au CVLT, seuls quatre patients atteignent le seuil pathologique.

Ces résultats indiquent des performances plus faibles dans notre échantillon de patients, excepté pour le score d'Interférence du test de Stroop et pour le test de reconnaissance de mots. Pour chaque test, la moyenne et l'écart-type du score Z pour l'ensemble des patients est reportée dans le **tableau 4**.

Afin d'obtenir un profil neurocognitif plus détaillé de notre échantillon, nous indiquons également le nombre de patients inclus dans chaque catégorie de performance (i.e., pathologique, faible, moyen et supérieur à la moyenne théorique). Nous observons ainsi que certains patients ont des performances cognitives égales, voire supérieures, à la moyenne théorique pour l'ensemble des tests proposés dans cette étude (**Tableau 4**). Les performances de chaque patient sur les différents tests cognitifs sont résumés dans l'**annexe 11** du document.

Les performances aux essais 1 à 5 du test du CVLT sont négativement corrélées avec les symptômes négatifs de la schizophrénie évalués avec la SANS ($n = 14$, $\rho = -0,65$; $p = 0,012$) (**Figure 27**). Ainsi, les patients avec une symptomatologie négative plus élevée ont des

capacités d'apprentissage verbal plus faibles au CVLT. Aucune corrélation n'est rapportée entre les scores au WCST (catégorisation et persévération) et au TMT (temps A, temps B-A et erreurs B-A) et les symptômes négatifs et dépressifs de la pathologie (**Annexe 12**).

Tableau 4.

Performances aux tests neurocognitifs pour l'ensemble des patients atteints de schizophrénie.

Tests neurocognitifs	n	Moyenne (SD) [min ; max]	Catégories de performance (n)	
CVLT				
<i>essai A1 (score Z)</i>	16	-0,76 (1,89) [-3,55 ; 2,27]	Pathologique : 5 Faible : 4	Moyen : 2 Supérieur à la moyenne : 5
<i>essais A1-5 (score Z)</i>	16	-1,73 (2,35) [-6,44 ; 1,13]	Pathologique : 7 Faible : 3	Moyen : 4 Supérieur à la moyenne : 2
<i>essai B (score Z)</i>	16	-0,76 (1,69) [-2,83 ; 2,68]	Pathologique : 6 Faible : 5	Moyen : 2 Supérieur à la moyenne : 3
<i>reconnaissance (nombre)</i>	15	14,13 (1,92) [11 ; 16]	Pathologique : 4	Non pathologique : 11
WCST				
<i>catégorisation (score Z)</i>	16	-2,27 (3,26) [-10,34 ; 0,30]	Pathologique : 7 Faible : 2	Moyen : 7 Supérieur à la moyenne : 0
<i>erreurs (score Z)</i>	16	1,59 (1,83) [-0,81 ; 4,90]	Pathologique : 9 Faible : 1	Moyen : 5 Supérieur à la moyenne : 1
<i>persévération (score Z)</i>	16	2,08 (3,21) [-0,66 ; 10,88]	Pathologique : 7 Faible : 2	Moyen : 7 Supérieur à la moyenne : 0
TMT				
<i>temps A (score Z)</i>	16	2,58 (3,44) [-0,71 ; 12,33]	Pathologique : 8 Faible : 3	Moyen : 4 Supérieur à la moyenne : 1
<i>temps B-A (score Z)</i>	16	3,85 (5,86) [-2,68 ; 20,63]	Pathologique : 9 Faible : 2	Moyen : 2 Supérieur à la moyenne : 3
<i>erreurs B-A (score Z)</i>	16	2,08 (4,78) [-7,96 ; 11,27]	Pathologique : 8 Faible : 0	Moyen : 6 Supérieur à la moyenne : 2
Stroop				
<i>vitesse mot (score Z)</i>	16	-1,39 (1,23) [-3,00 ; 0,31]	Pathologique : 6 Faible : 3	Moyen : 7 Supérieur à la moyenne : 0
<i>vitesse couleur (score Z)</i>	16	-1,24 (1,27) [-3,00 ; 2,20]	Pathologique : 7 Faible : 5	Moyen : 3 Supérieur à la moyenne : 1
<i>interférence (score Z)</i>	16	0,00 (0,49) [-0,90 ; 0,82]	Pathologique : 0 Faible : 1	Moyen : 13 Supérieur à la moyenne : 2

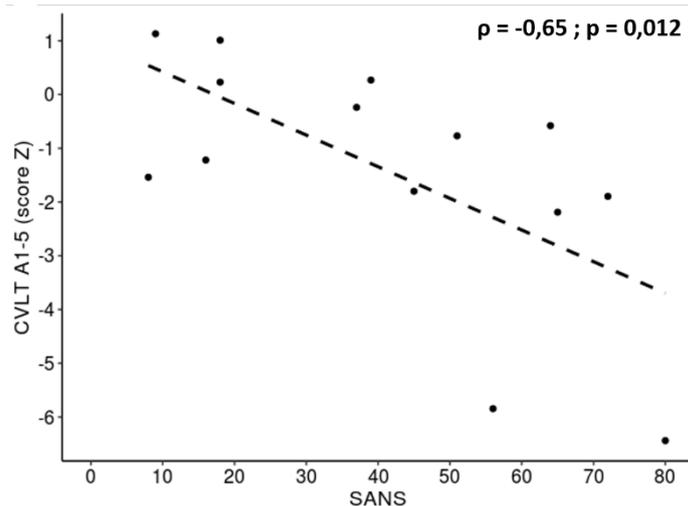


Figure 27. Corrélation entre les performances neuropsychologiques et les symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie.

Une corrélation négative statistiquement significative est retrouvée entre les scores Z au test du California Verbal Learning test (CVLT) essais A1-5 et les symptômes négatifs de la schizophrénie évalués avec l'échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS) ($\rho = -0,65$; $p = 0,012$). La ligne en pointillés représente la droite de régression linéaire.

4. Profil cérébral des patients

4.1. Epaisseur corticale

Une diminution d'épaisseur corticale est retrouvée chez les patients atteints de schizophrénie comparée aux sujets contrôles dans le gyrus lingual gauche, le gyrus temporal supérieur gauche, le gyrus frontal inférieur droit (*pars triangularis*), le gyrus temporal moyen gauche, le gyrus postcentral et le gyrus frontal supérieur gauche (seuil non-corrigé, $p < 0,001$) (**Figure 28A** ; **Tableau 5**). Nous rapportons une diminution de l'épaisseur corticale au niveau du gyrus temporal supérieur gauche s'étendant jusqu'au gyrus supramarginal gauche chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets contrôles après correction TFCE (correction au seuil FWE, $p < 0,05$) et ajuster sur l'âge (**Figure 28B**). La réduction d'épaisseur corticale est estimée à 15 % pour le gyrus temporal supérieur gauche et à 85 % au sein du gyrus supramarginal gauche en comparant la valeur moyenne de l'épaisseur corticale entre les deux groupes. Aucune corrélation n'est retrouvée entre l'épaisseur corticale du gyrus temporal supérieur gauche et les scores cliniques sur l'AHRS ($r = -0,13$; $p = 0,610$), sur la PSYRATS HA ($r = 0,09$; $p = 0,723$), au sous-score de la PANSS positive ($r = 0,13$; $p = 0,623$) et au score total de la PANSS ($r = 0,17$; $p = 0,525$).

Tableau 5.

Résultats de l'analyse d'épaisseur corticale en cerveau entier pour le contraste Contrôles > Patients (seuil non-corrige, $p < 0,001$).

Régions	Taille du cluster (vertices)	Coordonnées MNI (pic du vertex)			Valeur de p
		x	y	z	
Gyrus lingual gauche	101	-11	-54	-2	< 0,001
Gyrus temporal supérieur gauche	286	-43	-38	22	< 0,001
Gyrus frontal inférieur (<i>pars triangularis</i>) droit	35	54	27	10	< 0,001
Gyrus temporal moyen gauche	44	-52	-48	3	< 0,001
Gyrus postcentral gauche	33	-33	-18	42	< 0,001
Gyrus frontal supérieur gauche	10	-30	34	37	0,001

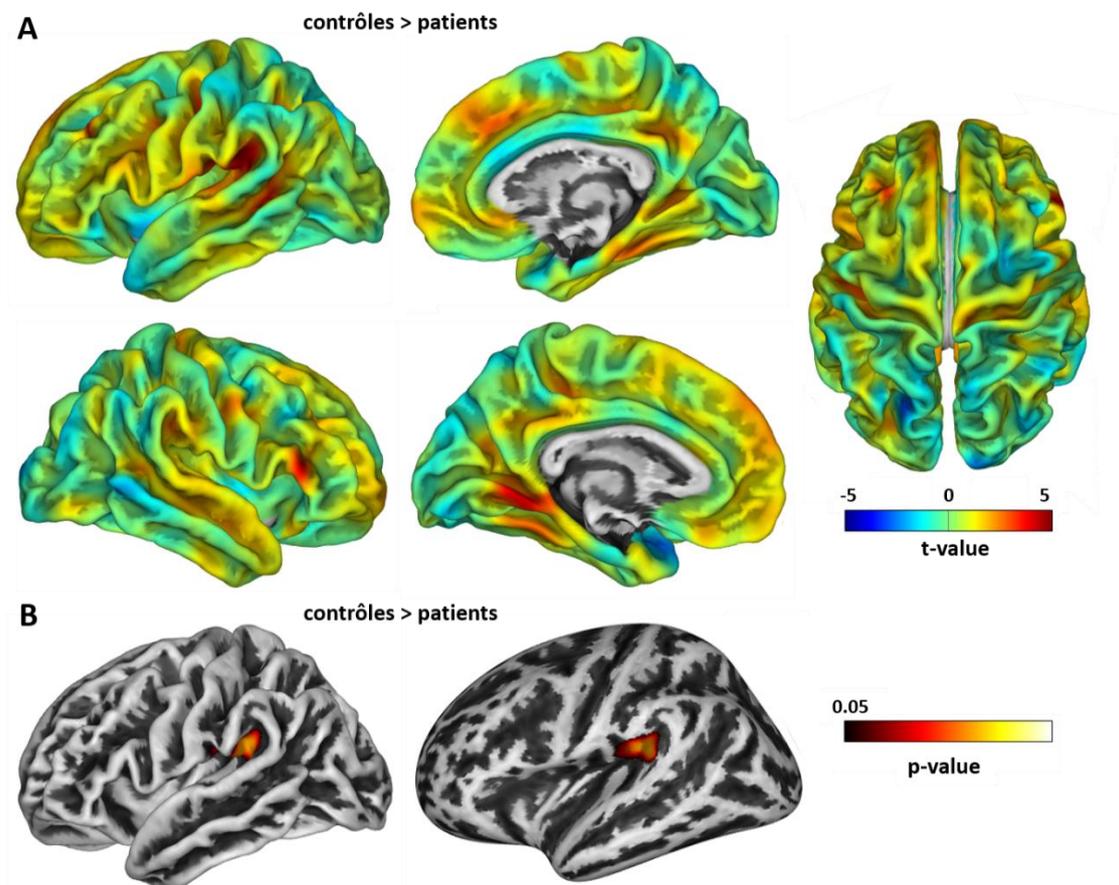


Figure 28. Différences d'épaisseur corticale entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets contrôles sains.

(A) Représentation spatiale des cartes de valeur de t sans correction de seuil ($p < 0,001$) chez les contrôles comparés aux patients et (B) représentation d'un cluster statistiquement significatif chez les contrôles comparés aux patients après correction TFCE (seuil corrigé FWE ; $p < 0,05$; taille du cluster : 337 vertices).

4.2. Gyrification corticale

Des différences de gyrification corticale sont observées entre les patients et les contrôles. Les patients présentent une gyrification moins importante au niveau du cortex temporal supérieur de l'hémisphère droit comparés aux sujets contrôles (seuil non corrigé, $p < 0,001$) (**Figure 29A**). En revanche, une gyrification corticale plus élevée chez les patients est retrouvée dans le cortex temporal inférieur gauche, le cortex frontal inférieur gauche (*pars opercularis*), le cortex frontal moyen bilatéral et le précunéus gauche (seuil non corrigé, $p < 0,001$) (**Figure 29B**). Ces différences ne sont pas retrouvées après correction TFCE. Le **tableau 6** résume les régions présentant des différences de gyrification corticale significatives entre les patients et les contrôles.

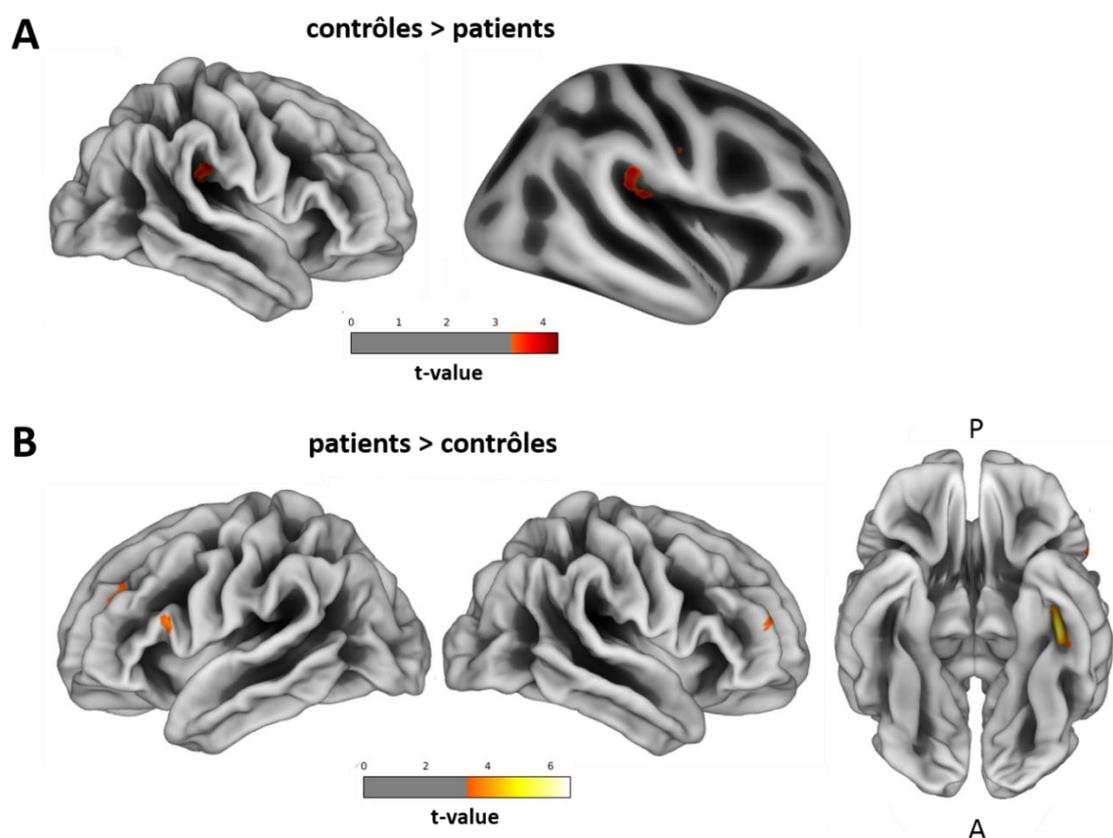


Figure 29. Différences de gyrification corticale entre les patients et les contrôles.

(A) Les sujets contrôles sains présentent une gyrification plus importante que les patients atteints de schizophrénie au niveau de la région temporo-pariétale droite (seuil non corrigé, $p < 0,001$; représentation « centrale » à gauche et « inflée » à droite). (B) Les patients présentent une gyrification plus importante que les contrôles au sein de la région temporo-pariétale inférieure gauche (B, panel de droite), du cortex frontal inférieur gauche (*pars opercularis*) et du frontal moyen gauche (B, panel de gauche), du cortex frontal moyen droit (B, panel central) et du précunéus gauche (non visible) (seuil non corrigé, $p < 0,001$). Les barres de couleur indiquent la valeur du test t . P : postérieur, A : antérieur.

Tableau 6.

Résultats de l'analyse de gyrification corticale en cerveau entier entre les patients et les contrôles (seuil non-corrigé, $p < 0,001$).

Régions	Taille du cluster (vertices)	Coordonnées MNI (pic du vertex)			Valeur de p
		x	y	z	
Contrôles > Patients					
Temporal supérieur droit	141	47	-31	4	< 0,001
Patients > Contrôles					
Temporal inférieur gauche	87	-43	-8	-35	< 0,001
Frontal inférieur gauche (<i>pars opercularis</i>)	14	-50	13	7	< 0,001
Frontal moyen gauche	36	-28	28	26	< 0,001
Frontal moyen droit	19	32	34	31	< 0,001
Précunéus gauche	4	-14	-53	40	0,001

4.3. Analyse de tractographie

La mesure d'anisotropie fractionnelle (AF) moyenne et pondérée sur le volume du tract ne diffère pas entre les patients et les contrôles pour le faisceau arqué gauche ($t(30) = -1,41$, $p = 0,167$) et le corps calleux antérieur reliant l'aire de Broca et sa région homotopique dans l'hémisphère droit ($t(35) = -0,98$, $p = 0,332$).

Des modèles à effets mixtes révèlent des différences significatives d'AF, mesurée en 42 segments le long de chaque tract, entre les deux groupes. L'âge et le sexe sont pris en compte dans ces modèles. Pour le faisceau arqué gauche, nous observons des différences intergroupes aux segments 31 à 34 (segment 31, $p = 0,033$; segment 32, $p = 0,008$; segment 33, $p = 0,006$; segment 34, $p = 0,022$), correspondant à la zone du tract située avant le changement de direction vers la région de Broca (**Figure 30A et B**). Dans cette région du faisceau arqué gauche, les valeurs d'AF sont significativement plus faibles chez les patients comparés aux sujets contrôles (**Figure 30C**).

Pour la partie antérieure du corps calleux, les différences entre les patients et les contrôles se situent le long du tract aux segments 8 à 10, 18, 25 à 27 et 34 à 36 (segment 8, $p = 0,002$; segment 9, $p < 0,001$; segment 10, $p = 0,016$; segment 18, $p = 0,014$; segment 25, $p = 0,029$; segment 26, $p = 0,043$; segment 27, $p = 0,049$; segment 34, $p < 0,001$; segment 35, $p < 0,001$; segment 36, $p = 0,001$), correspondant aux parties latérales et médianes du tract (**Figure 31A et B**). Au niveau des régions latérales du tract (segments 8 à 10 et segments 34 à 36), les patients présentent des valeurs d'AF plus faibles que les contrôles. En revanche, dans les régions

médianes du tract (segment 18 et segments 25 à 27), les valeurs d'AF sont plus élevées dans le groupe de patients comparés au groupe de sujets sains contrôles (**Figure 31C**).

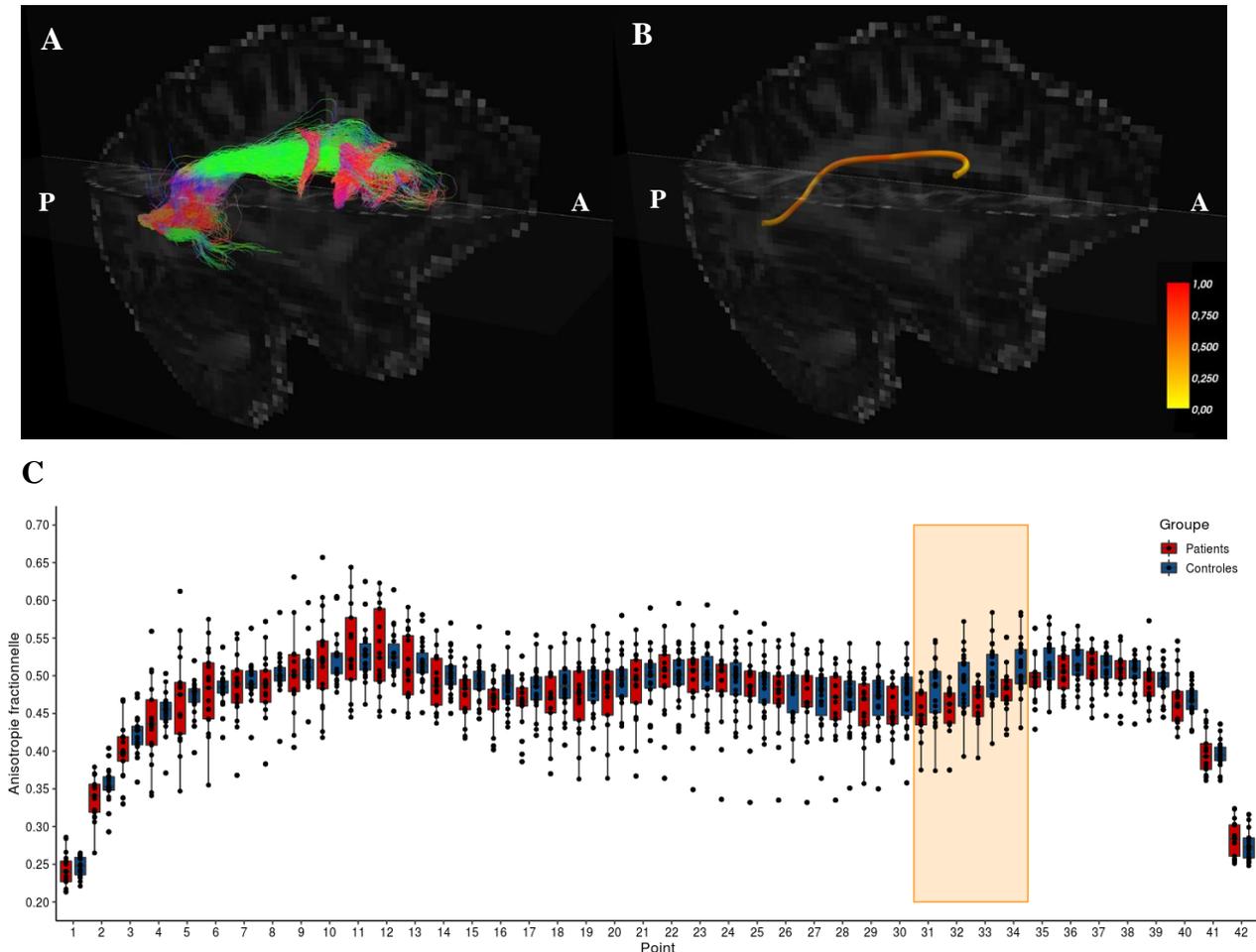


Figure 30. Intégrité du faisceau arqué gauche chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets sains.

Reconstruction des fibres du faisceau de substance blanche du faisceau arqué de l'hémisphère gauche (A) et représentation du tract moyen (B) chez un patient représentatif, affichées en vue sagittale et antérieure de l'hémisphère gauche. Les tracts (panels A et B) sont superposés sur le volume de diffusion acquis lors de l'examen d'IRM pondéré en diffusion. Sur le panel gauche (A), les couleurs représentent la direction des streamlines reconstruites (vert : axe antéro-postérieur ; rouge : axe gauche-droite ; bleu : axe rostro-caudal). Sur le panel droit (B), la barre de couleur représente les valeurs d'anisotropie fractionnelle (AF), comprises entre 0 et 1. Les boîtes à moustaches représentent les valeurs d'AF mesurée en 42 segments le long du tract chez les patients (en rouge) et chez les sujets contrôles (en bleu). L'encadré en orange indique les segments pour lesquels des différences statistiquement significatives d'AF sont retrouvées entre les patients et les contrôles. Le segment 1 correspond à la région du gyrus temporal supérieur postérieur gauche (ROI utilisée comme cible rTMS dans la suite de nos travaux) et le segment 42 correspond à l'aire de Broca (C). A : antérieur ; P : postérieur.

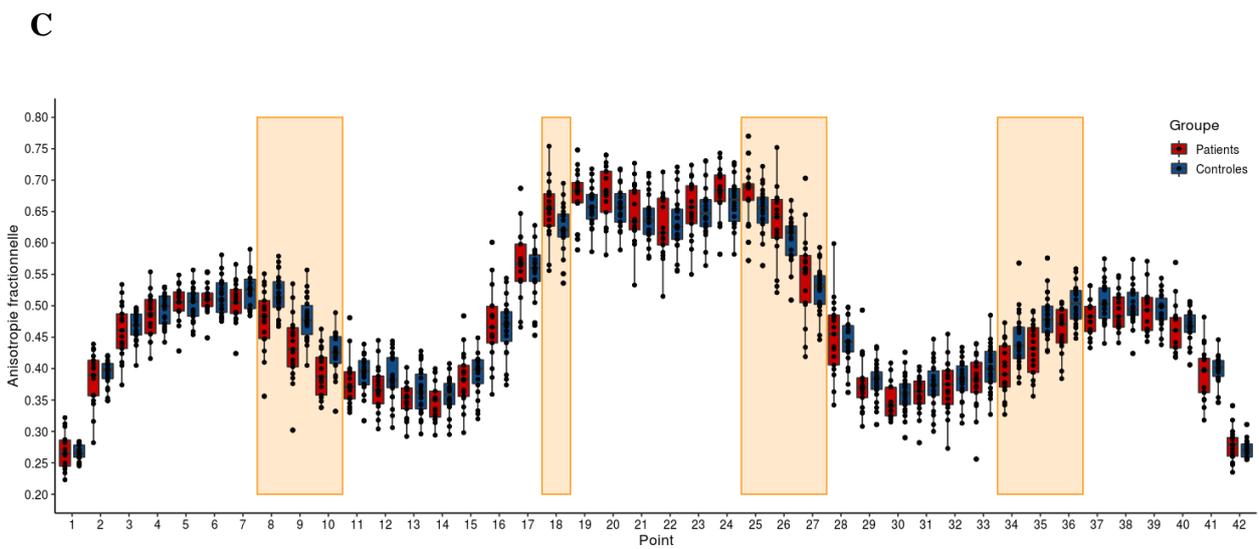
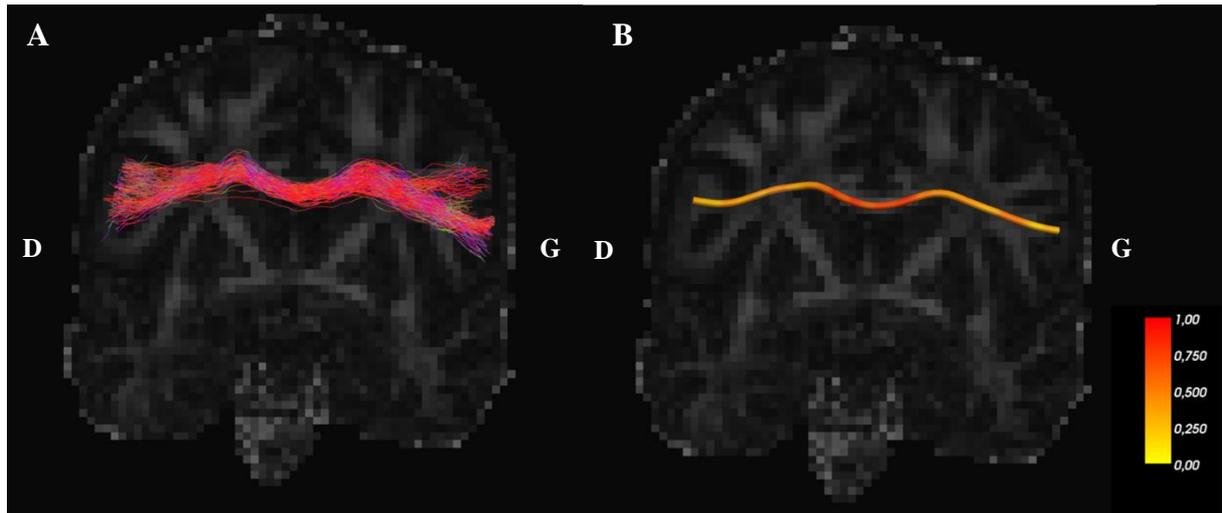


Figure 31. Intégrité des fibres interhémisphériques traversant le genou du corps calleux chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets sains.

Reconstruction des fibres des faisceaux de substance blanche du corps calleux reliant la région de Broca et son homotope dans l'hémisphère droit (A) et représentation du tract moyen (B) chez un patient représentatif, affichées en vue coronale antérieure. Les tracts (A et B) sont superposés sur le volume de diffusion acquis lors de l'examen d'IRM pondéré en diffusion. Sur le panel gauche (A), les couleurs représentent la direction des streamlines reconstruites (vert : axe antéro-postérieur ; rouge : axe gauche-droite ; bleu : axe rostro-caudal). Sur le panel droit (B), la barre de couleur représente les valeurs d'anisotropie fractionnelle (AF), comprises entre 0 et 1. Les boîtes à moustaches représentent les valeurs d'AF mesurée en 42 segments le long du tract chez les patients (en rouge) et chez les sujets contrôles (en bleu). L'encadré en orange indique les segments pour lesquels des différences statistiquement significatives d'AF sont retrouvées entre les patients et les contrôles. Le segment 1 correspond à l'aire de Broca et le segment 42 correspond à la région homotopique de l'aire de Broca dans l'hémisphère droit (C). D : hémisphère droit ; G : hémisphère gauche.

4.4. Analyse de connectivité fonctionnelle au repos

4.4.1 Réseau du langage

Nous retrouvons une connectivité fonctionnelle au repos plus faible entre l'aire de Wernicke et l'aire de Broca dans l'hémisphère gauche chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets contrôles (seuil corrigé TFCE FWE, $p < 0,05$) (**Figure 32**). Les patients ne présentent pas de connectivité fonctionnelle plus élevée dans le réseau du langage comparés aux sujets contrôles.

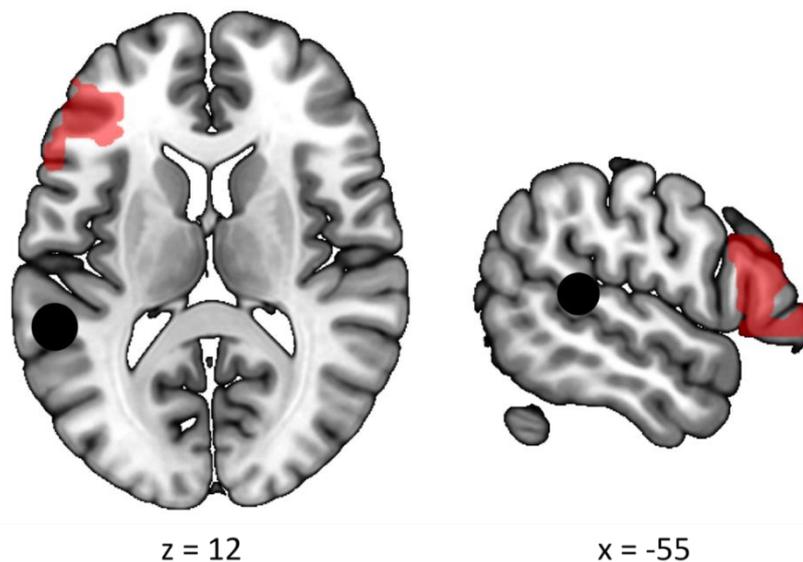


Figure 32. Différence de connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau du langage entre les patients et les contrôles.

Connectivité fonctionnelle au repos entre l'aire de Wernicke (cercle noir) et la *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur (en rouge) dans l'hémisphère gauche chez les sujets contrôles comparés aux patients avec un diagnostic de schizophrénie (seuil corrigé TFCE FWE, $p < 0,05$). Les activations fonctionnelles sont représentées sur un modèle du cerveau en vue axiale à $z = 12$ (panel de gauche) et en vue sagittale gauche à $x = -55$ (panel de droite).

4.4.2 Réseau DMN

Une connectivité fonctionnelle plus élevée est retrouvée chez les sujets contrôles comparés aux patients au sein des régions postérieures du DMN au niveau du précunéus bilatéral, le gyrus pariétal inférieur bilatéral et le gyrus postcentral bilatéral. Aucune différence n'est rapportée entre les deux groupes au niveau des régions frontales médianes, appartenant également au DMN, (seuil corrigé TFCE FWE, $p < 0,05$) (**Figure 33 ; Tableau 7**). Les patients

ne présentent pas de connectivité fonctionnelle plus élevée au sein du DMN comparés aux sujets contrôles.

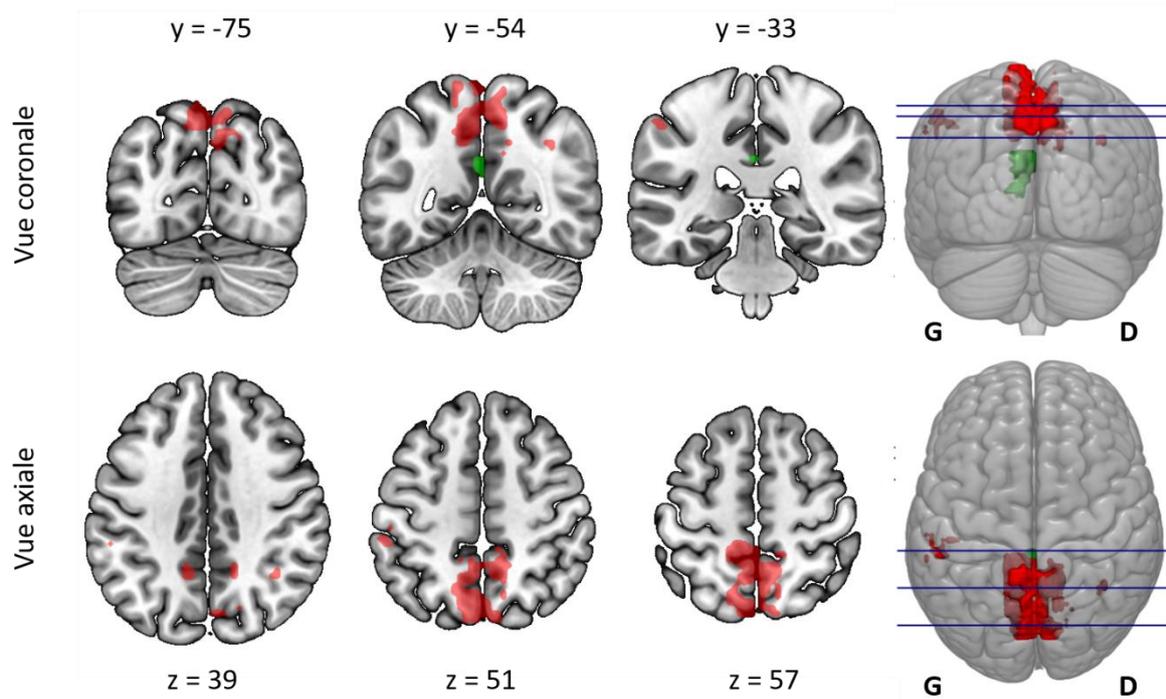


Figure 33. Différence de connectivité fonctionnelle dans le DMN entre les patients et les contrôles.

Connectivité fonctionnelle au repos au sein du DMN chez les sujets contrôles comparés aux patients avec un diagnostic de schizophrénie (seuil corrigé TFCE FWE, $p < 0,05$). En haut, les activations fonctionnelles (en rouge) sont représentées sur un modèle du cerveau en vue coronale (trois premières colonnes) avec une représentation en 3D (4^{ème} colonne). En bas, le résultat de l'analyse est affiché sur un modèle du cerveau en vue axiale (trois premières colonnes) avec une représentation en 3D (4^{ème} colonne). La région en vert représente la ROI de départ pour l'analyse de connectivité fonctionnelle et correspond au gyrus cingulaire postérieur gauche, appartenant au DMN. G : gauche ; D : droite.

Tableau 7.

Résultats de l'analyse de connectivité fonctionnelle au repos pour le DMN pour le contraste Contrôles > Patients (seuil corrigé TFCE FWE, $p < 0,05$).

Régions	Taille du cluster (voxels)	Coordonnées MNI			p
		x	y	z	
Précunéus gauche	612	-6	-75	57	0,002
Gyrus pariétal inférieur droit	6	36	-54	39	0,021
Gyrus postcentral gauche	25	-54	-33	51	0,029
Précunéus droit	1	21	-66	42	0,034
Gyrus postcentral droit	1	12	-45	75	0,045
Gyrus pariétal inférieur gauche	2	-60	-36	42	0,049

Discussion de l'étude 1

L'objectif de cette première étude était d'établir un profil à la fois clinique, neuropsychologique et cérébral de notre échantillon de patients atteints de schizophrénie et expérimentant des HAV pharmaco-résistantes. Nos résultats ont montré une hétérogénéité de l'expression des HAV dans le groupe de patients, notamment pour la fréquence et le nombre de voix entendues. De plus, nous avons mis en évidence des atteintes neurocognitives, lesquelles pouvaient être associées à la symptomatologie négative de la schizophrénie. Enfin, nous avons rapporté des différences cérébrales structurelles et fonctionnelles entre les patients et les sujets contrôles. Ces différences indiquent des perturbations dans des régions cérébrales impliquées dans le traitement du langage et dans le DMN (un résumé des résultats est proposé en Annexe 13).

Diversité dans l'expression des HAV

Dans un premier temps, la description de l'expérience hallucinatoire vécue par les patients inclus dans notre étude montre des résultats similaires à ceux rapportées par des études phénoménologiques sur les HAV (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996), notamment pour la longueur du contenu, l'intensité, la réalité, et la pénibilité engendrée par les HAV. Majoritairement, les patients avec des HAV entendent des phrases complètes, à voix haute, très proches de la réalité et vécues comme une expérience désagréable et anxiogène. Moins souvent, les HAV peuvent aussi être vécues comme agréables et positives, ce que nous avons observé chez un des patients de notre échantillon. Dans la présente étude, la plupart des patients accordaient de l'importance à leurs HAV et modifiaient leurs pensées et leurs comportements en conséquence. Cet aspect des HAV (*saillance attentionnelle*) n'a cependant pas été exploré dans les précédentes études phénoménologiques des HAV (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996; Stephane et al., 2003).

En revanche, nous avons observé une hétérogénéité de la distribution des individus concernant la fréquence d'apparition des HAV. Deux groupes pouvaient être distingués : un groupe de patients ayant peu d'HAV, à raison de quelques fois par jour, selon l'échelle AHRS et un groupe ayant des HAV très fréquentes, à raison de plusieurs fois par heure à presque

ininterrompue. Ce pattern de distribution n'est pas retrouvé dans les études précédentes (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996). Toutefois, les échelles de temps entre ces études et la nôtre n'ont pas le même ordre de grandeur, ce qui rend difficile une comparaison entre les résultats. La fréquence d'apparition des HAV était évaluée sur une semaine (McCarthy-Jones et al., 2014) ou sur une journée mais avec un découpage temporel moins précis que l'AHRS (Nayani & David, 1996). McCarthy-Jones et al. ont montré que près de la moitié de leur échantillon (48%) entendait constamment des HAV tandis que Nayani et David ont rapporté que la majorité des patients entendaient des voix plusieurs fois dans la journée (36 %) ou la plupart du temps (37%), et une proportion moindre de patients entendait leurs HAV toute la journée (15%). Alors que ces auteurs ont rapporté une fréquence d'apparition des HAV à une ou deux fois par jour de 12 % (Nayani & David, 1996) et de 16 % (McCarthy-Jones et al., 2014), nos résultats ont montré une proportion de patients plus importante (47 %).

Concernant le nombre de voix entendues, nous avons rapporté un nombre moyen de voix égal à deux, lequel est inférieur aux données de la littérature rapportant une moyenne de trois à quatre voix perçues par les patients (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que nous incluons uniquement des patients stabilisés et ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antipsychotique, lesquels ont probablement induit une amélioration de la symptomatologie hallucinatoire, incluant une réduction du nombre de voix entendues, même si les HAV persistent.

Atteintes neurocognitives et association avec les symptômes négatifs de la schizophrénie

Dans cette première étude, nous avons également mis en évidence des déficits cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie. Les altérations cognitives les plus sévères étaient retrouvées dans les capacités de mémoire épisodique verbale, dans les fonctions exécutives, telles que l'abstraction et la flexibilité mentale, ainsi qu'un ralentissement idéomoteur. Ces résultats sont en accord avec d'autres études montrant des déficits dans plusieurs fonctions cognitives, incluant la vitesse de traitement, les fonctions exécutives et l'apprentissage verbal (Keefe et al., 2006; Reichenberg & Harvey, 2007; Schaefer et al., 2013; Seidman et al., 2002; Wobrock et al., 2009).

De plus, une corrélation négative entre les capacités d'apprentissage au test du CVLT (essais 1 à 5 de la liste A) et la symptomatologie négative de la schizophrénie était observée dans notre échantillon. Les déficits cognitifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie ont souvent été corrélés ensemble (pour des revues, voir de Gracia Dominguez et al., 2009; Harvey et al., 2006). Dans une revue de la littérature, Harvey et al. se sont intéressés à la nature de la relation entre ces deux troubles (Harvey et al., 2006). Plus particulièrement, ils ont précisé que la relation entre les déficits cognitifs et les symptômes négatifs dépendrait de la définition des symptômes négatifs, qui comprennent parfois l'évaluation de troubles cognitifs. Dans notre étude, la SANS évalue les symptômes négatifs et comprend aussi l'évaluation de l'alogie (i.e., pauvreté du discours et de son contenu) et de l'attention. Ici, une pauvreté du discours pourrait constituer un risque de rappeler moins d'éléments verbaux lors de la passation du CVLT, ce qui expliquerait la forte corrélation retrouvée entre les scores du CVLT et de la SANS. Plus intéressant encore, la relation entre les déficits cognitifs et les symptômes négatifs n'était observée que pour le CVLT, seul test où le patient devait générer des mots à partir de sa mémoire. Le test de Stroop, nécessitant aussi la parole, demandait seulement de nommer des couleurs ou de lire des mots. Toutefois, nous n'avons pas exploré la relation entre les performances au test de Stroop et les symptômes négatifs ; le score Z moyen pour le groupe de patients n'atteignant pas le seuil pathologique.

Les performances faibles aux essais 1 à 5 de la liste A du CVLT et l'absence de déficits dans la reconnaissance de mots soulignent une atteinte dans la récupération de l'information stockée en mémoire et une préservation des capacités d'encodage ou de stockage de la mémoire verbale. Dans une méta-analyse, Aleman et al. ont mis en évidence des atteintes des processus mnésiques dans le rappel immédiat, différé et la reconnaissance dans la schizophrénie (Aleman et al., 1999). Toutefois, les atteintes dans le processus de récupération étaient plus sévères que dans la reconnaissance, ce qui pourrait s'expliquer par la différence de difficulté entre les tests de rappel et de reconnaissance. Les données de la littérature sur les performances de reconnaissance dans la schizophrénie sont hétérogènes montrant ou non des déficits (Gold et al., 1992; Paulsen et al., 1995).

D'autre part, les résultats obtenus au test de Stroop indiquaient un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (Stroop Mot et Stroop Couleur) mais une capacité d'inhibition préservée chez les patients. En effet, la quasi-totalité des patients (15 sur 16) avait des performances égales ou supérieures à la moyenne théorique à la planche interférence du test de Stroop. L'absence de déficit d'inhibition dans la population schizophrénique est

contradictoire avec les données sur l'effet d'interférence de Stroop dans la schizophrénie (Boucart et al., 1999; Westerhausen et al., 2011).

Les planches Mot et Couleur reflètent la vitesse de traitement idéatoire. Cette vitesse de traitement correspond à la rapidité à laquelle nous traitons une information. Les informations traitées de manière automatique, comme la lecture de mots, sont traitées plus rapidement que des informations nouvelles ou non habituelles, comme la dénomination de couleur. Pour la planche interférence, les processus d'inhibition sont sollicités pour nommer la couleur de l'encre du mot au détriment de la lecture du mot. Un déficit pour traiter l'information de façon automatique induirait une moindre sensibilité à l'effet d'interférence et donc de bonnes performances à la planche interférence au test de Stroop. Par ailleurs, un déficit dans les capacités de vitesse de lecture pourrait expliquer, en partie, ce résultat. Cette hypothèse est supportée par des performances légèrement moins bonnes à la planche mot qu'à la planche couleur.

Altérations cérébrales structurelles

Nos résultats ont aussi mis en évidence des altérations cérébrales structurelles chez les patients atteints de schizophrénie comparés à un groupe de sujets sains. Ces perturbations étaient principalement localisées dans les régions impliquées dans la perception et la production du langage.

Une réduction de l'épaisseur corticale était trouvée au niveau du gyrus temporal supérieur gauche étendue jusqu'au gyrus supramarginal. Ces deux régions sont impliquées dans les processus de perception et de compréhension du langage (Paulesu et al., 1993; Price, 2010; Vigneau et al., 2006). Une réduction de l'épaisseur corticale au sein du gyrus temporal supérieur gauche a été montrée chez des patients atteints de schizophrénie et souffrant d'HAV (Oertel-Knöchel et al., 2013; van Swam et al., 2012; Walton et al., 2017). Ce résultat est en accord avec les études rapportant une diminution du volume de substance grise au sein de cette région (Barta et al., 1990; Flaum et al., 1995; Modinos et al., 2013; Onitsuka et al., 2004). Une association entre la réduction du gyrus temporal supérieur gauche et la sévérité des symptômes positifs de la schizophrénie (Walton et al., 2017) et notamment des HAV (Modinos et al., 2013; Oertel-Knöchel et al., 2013) a été rapportée dans la littérature. En revanche, dans la présente étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'épaisseur corticale de ce gyrus et la sévérité des symptômes positifs ou des HAV.

D'autre part, une réduction de la gyrification corticale au niveau du sillon temporal supérieur droit était retrouvée chez les patients comparés aux sujets sains. Ce résultat est en accord avec de précédentes études montrant une atteinte du sillon temporal supérieur bilatéral dans la schizophrénie (Cachia et al., 2008; Plaze et al., 2011). Plus particulièrement, des altérations de la morphométrie de cette région dans l'hémisphère droit ont été associées avec certains aspects des HAV dans la schizophrénie, comme la localisation spatiale (Plaze et al., 2011) et l'attribution de la source des voix (Plaze et al., 2015).

En outre, nous avons rapporté une hypergyrification au niveau du sillon temporal inférieur gauche, de l'aire de Broca, du gyrus frontal moyen bilatéral et du précunéus gauche chez les patients comparés aux contrôles. Ces résultats sont en désaccord avec la littérature qui montre principalement des réductions de gyrification corticale chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets sains (Cachia et al., 2008; Kubera et al., 2018; Plaze et al., 2011). Cependant, ces résultats ont été retrouvés à des seuils de signification statistique non corrigés et nécessitent d'être répliqués sur une cohorte plus large de participants pour être confirmés.

Nous avons également exploré la structure des connexions reliant les régions cérébrales impliquées dans le traitement du langage. Nos résultats n'ont pas montré de différences significatives des valeurs d'AF moyennes sur l'ensemble du faisceau arqué gauche et de la partie antérieure du corps calleux entre les patients et les contrôles, contrairement aux données de la littérature (de Weijer et al., 2011; Geoffroy et al., 2014; Hubl et al., 2004; McCarthy-Jones et al., 2015; Seok et al., 2007).

Bien qu'aucune différence n'ait été observée sur l'ensemble des faisceaux, nos résultats ont montré des différences significatives d'AF le long de ces deux faisceaux entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets contrôles sains. Les patients présentaient une réduction significative des valeurs d'AF dans une région spécifique le long du faisceau arqué gauche, proche de l'aire prémotrice et du gyrus précentral. Une étude a rapporté des résultats similaires en montrant une réduction d'AF au sein du faisceau arqué gauche proche de l'aire motrice primaire et de l'aire motrice supplémentaire chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets contrôles sains (Abdul-Rahman et al., 2012). Des anomalies de l'intégrité du faisceau arqué, proche des régions motrices et prémotrices, pourraient entraîner des altérations des processus top-down entre l'aire de Broca et les régions motrices et prémotrices. Nous faisons l'hypothèse que ces altérations pourraient alors aboutir à un défaut de copie

d'efférence/décharge corollaire et induire des déficits du *self-monitoring*. Plusieurs travaux ont suggéré que les HAV seraient la conséquence d'un défaut du *self-monitoring*, ne permettant pas aux patients de distinguer correctement la source de leurs HAV (Feinberg, 1978; Ford, 2007, 2016; Frith & Done, 1988; Snyder, 1974). Les HAV ne seraient pas reconnues comme provenant de soi mais provenant d'une source externe.

Des différences dans le corps calleux ont aussi été retrouvées chez les patients comparés aux sujets contrôles. Nous avons rapporté une réduction d'AF chez les patients dans les parties latérales des fibres interhémisphériques traversant le genou du corps calleux et, à l'inverse, une augmentation des valeurs d'AF dans les régions médianes du faisceau. Une étude a montré une augmentation d'AF dans le corps calleux, et notamment dans la partie antérieure du faisceau, chez des patients avec des HAV comparés à des patients non hallucinés (Hubl et al., 2004). En revanche, cette région présentait un déficit de connectivité structurelle chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets contrôles sains, indépendamment des HAV (Ellison-Wright et al., 2014). Ces résultats laissent supposer que la prédisposition aux HAV serait associée à une hyperconnectivité dans le genou du corps calleux, tandis que la schizophrénie serait liée à une hypoconnectivité de cette région. Les résultats retrouvés dans notre étude supportent la théorie d'une hyperconnectivité des voies interhémisphériques dans la partie antérieure du corps calleux chez les patients atteints de schizophrénie avec des HAV (Hubl et al., 2004; John et al., 2008; Mulert et al., 2012). A notre connaissance, aucune étude n'a rapporté de différence au niveau des parties latérales des fibres de substance blanche interhémisphériques.

Dans notre étude, nous ne pouvons pas exclure que les différences d'AF observées entre les deux groupes sur les deux faisceaux (arqué et corps calleux) ne soient pas dues à des croisements de fibres de substance blanche, notamment pour les différences observées proche de la région de Broca.

Altérations cérébrales fonctionnelles

En outre, les altérations de connectivité structurelle dans le réseau du langage s'accompagnaient de perturbations de la connectivité fonctionnelle. Une connectivité fonctionnelle réduite entre le gyrus temporal supérieur et le gyrus frontal inférieur dans l'hémisphère gauche était mise en évidence chez les patients atteints de schizophrénie comparés aux sujets contrôles. Ce résultat est en accord avec les perturbations de connectivité fronto-

temporale observées chez des patients avec des HAV (Ćurčić-Blake et al., 2013; Friston & Frith, 1995; Shinn et al., 2013), lesquelles pourraient être causées par des altérations de l'intégrité du faisceau arqué gauche reliant ses régions cérébrales. Dans une étude de connectivité effective, Ćurčić-Blake et al. ont montré une réduction de connectivité de l'aire de Wernicke vers la région de Broca chez des patients atteints de schizophrénie avec des HAV comparés à des sujets sains, suggérant une réduction du flux d'information provenant de l'aire de Wernicke vers l'aire de Broca (Ćurčić-Blake et al., 2013). Cette réduction entraînerait par conséquent une réduction de l'influence du cortex temporal sur le cortex frontal et aboutirait à une augmentation de l'activité de l'aire de Broca et à l'apparition des HAV.

Au regard des résultats obtenus dans cette étude, nous suggérons qu'une réduction de connectivité structurelle au sein du faisceau arqué gauche reliant le gyrus temporal supérieur, incluant l'aire de Wernicke, et le gyrus frontal inférieur, incluant l'aire de Broca, pourrait être à l'origine d'une réduction de connectivité fonctionnelle dans le réseau du langage. Ces anomalies pourraient alors induire une réduction du flux d'information entre ces deux régions comme celles décrites par Ćurčić-Blake et al. (Ćurčić-Blake et al., 2013). Leroux et al. ont montré une corrélation positive entre les valeurs moyennes d'AF et de connectivité fonctionnelle lors d'une tâche d'écoute d'histoires entre un cluster frontal inférieur gauche et un cluster temporal gauche chez des patients atteints de schizophrénie, et pas chez des sujets sains (Leroux et al., 2014). Les auteurs ont alors suggéré qu'un déficit de connectivité structurelle fronto-temporale pourrait être à l'origine d'une réduction de connectivité fonctionnelle dans le réseau du langage. Nos résultats supportent donc l'hypothèse d'une hypoconnectivité fronto-temporale structurelle et fonctionnelle dans l'hémisphère cérébrale gauche chez des patients atteints de schizophrénie.

Par ailleurs, les altérations de la connectivité fonctionnelle entre l'aire de Broca et l'aire de Wernicke pourrait conduire à un défaut de *self-monitoring* (Feinberg, 1978; Frith & Done, 1988; Frith & Done, 1989; Seal, Aleman, & McGuire, 2004). L'étude de la connectivité effective entre l'aire de Wernicke, l'aire de Broca et les régions motrices/prémotrices pourrait confirmer ou non cette hypothèse.

Enfin, une réduction de connectivité fonctionnelle au repos était également observée dans la partie postérieure du DMN chez les patients comparés aux sujets contrôles. Cette réduction était trouvée entre le cortex cingulaire postérieur et le précunéus bilatéral, le gyrus pariétal inférieur bilatéral et le gyrus postcentral bilatéral. Plusieurs études ont montré un rôle du DMN dans la génération des HAV dans la schizophrénie (Alonso-Solís et al., 2015; Jardri et al., 2013;

Lefebvre et al., 2016; Rotarska-Jagiela et al., 2010). Une diminution de la connectivité fonctionnelle dans ce réseau, et plus précisément, entre le cortex cingulaire postérieur et l'hippocampe a été mise en évidence chez des patients atteints de schizophrénie paranoïde avec des antécédents d'HAV (Rotarska-Jagiela et al., 2010) et chez des patients avec des HAV résistantes aux traitements antipsychotiques (Alonso-Solís et al., 2015). D'autres travaux ont rapporté une diminution de connectivité (ou un désengagement) au sein du DMN lors de l'apparition des HAV (Jardri et al., 2013), laquelle résulterait d'une perturbation des interactions fonctionnelles entre le DMN, l'hippocampe, le réseau de saillance (SN) et le réseau de contrôle exécutif (CEN) (Alonso-Solís et al., 2015; Jardri et al., 2009; Lefebvre et al., 2016). Le SN comprend l'insula et le cortex cingulaire et est impliqué dans la sélection de stimuli pertinents afin de générer des réponses comportementales appropriées (Menon & Uddin, 2010). Le CEN comprend le cortex préfrontal et le cortex pariétal postérieur. Ce réseau est recruté lors d'une tâche orientée vers un but (Fox et al., 2005; Menon & Uddin, 2010). Les résultats observés dans notre étude appuient l'hypothèse d'une instabilité du DMN chez les patients hallucinés avec un diagnostic de schizophrénie (Jardri et al., 2013; Lefebvre et al., 2016). Cependant, nous avons observé cette diminution de connectivité uniquement dans la partie postérieure du DMN. Ces résultats suggèrent que les parties antérieures et postérieures du DMN pourraient être altérées différemment dans la schizophrénie. Nous émettons l'hypothèse que des altérations de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN seraient plus marquées dans la partie postérieure que dans la partie antérieure du réseau dans notre échantillon de patients atteints de schizophrénie avec des HAV comparés aux sujets sains. Le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et le lobe pariétal inférieur sont impliqués dans la représentation de soi et la mémoire épisodique autobiographique (Andrews-Hanna, 2012; Andrews-Hanna et al., 2014) et dans la distinction des actions produites par soi de celles générées par autrui (Ruby & Decety, 2001). Un déficit de connectivité dans la partie postérieure du DMN suggérerait un trouble de l'agentivité, cohérent avec un défaut du *self-monitoring*, ainsi que des altérations dans le traitement des souvenirs. Cette dernière supposition pourrait expliquer l'activation spontanée de souvenirs dans la conscience dans l'apparition des HAV comme proposé dans un modèle neurocognitif des HAV (Waters et al., 2006).

Limites

Notre première étude a plusieurs limites qui nécessitent d'être discutées. Premièrement, nos résultats se basent sur une taille d'échantillon relativement restreinte. Toutefois, nous

retrouvons des résultats cohérents avec les données de la littérature. Deuxièmement, les sujets sains contrôles provenant d'une autre étude n'ont pas été appariés sur l'âge et le sexe avec les patients atteints de schizophrénie inclus dans notre étude clinique. Cependant, aucune différence significative n'était trouvée entre les deux groupes pour ces variables démographiques. De plus, l'âge et le sexe ont été utilisés comme covariable dans les analyses de neuroimagerie. Troisièmement, plusieurs caractéristiques des HAV n'ont pas été explorées, comme la localisation des HAV ou l'attribution des voix à une source interne ou externe, pour établir le profil d'expression clinique des HAV. Ces informations peuvent être extraites à partir de l'échelle PSYRATS et devraient être étudiées dans des études futures. Quatrièmement, la corrélation entre les déficits neurocognitifs et la symptomatologie de la schizophrénie a été calculée uniquement pour les tests neuropsychologiques dont les performances atteignaient des seuils pathologiques. Enfin, l'étude de la connectivité structurelle et fonctionnelle n'a pas été spécifiquement associée avec la sévérité des HAV chez les patients. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier si la connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle dans le réseau du langage et dans le DMN diffère selon l'expression des HAV (e.g., entre une fréquence d'apparition des HAV rare et interrompue).

Conclusion

En conclusion, cette première étude a permis d'établir un profil clinique, neurocognitif et cérébral des patients atteints de schizophrénie avec des HAV pharmaco-résistantes. A notre connaissance, cette étude est la première à proposer une investigation de la structure et du fonctionnement cérébral aussi variée chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains. Les altérations de l'épaisseur et de la gyrification corticales suggèrent l'implication de différents aspects de la substance grise dans la schizophrénie. Les perturbations de connectivité cérébrale au sein du réseau du langage et du DMN sont en accord avec la littérature rapportant des perturbations de ces deux réseaux dans l'apparition et la sévérité des HAV dans la schizophrénie. Une connectivité fonctionnelle au repos plus faible dans la partie postérieure du DMN pourrait être associée à des altérations de l'agentivité et de la mémoire autobiographique.

CHAPITRE 6

Etude 2A : L'effet thérapeutique à court terme de la rTMS sur les HAV dans la schizophrénie pourrait être associé à l'intégrité du faisceau arqué gauche

Objectifs

Dans cette deuxième étude, notre objectif est d'identifier des potentiels marqueurs cérébraux associés à la réponse clinique au traitement par rTMS. Pour cela, nous nous intéressons plus particulièrement aux éventuelles différences de connectivité cérébrale, à la fois structurelle et fonctionnelle, avant l'application d'un traitement par rTMS qui pourraient distinguer les patients Répondeurs des patients Non-Répondeurs au traitement. Nous supposons que des différences interindividuelles dans les patterns de connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle pourraient être à l'origine d'une variabilité de la réponse clinique au traitement par rTMS chez des patients atteints de schizophrénie. Par conséquent, nous nous attendons à observer des différences à baseline entre les patients qui présenteront une amélioration clinique des HAV et les patients qui ne présenteront pas d'amélioration.

Résultats

1. Données cliniques et sociodémographiques

Dix-sept patients ont été inclus dans le protocole de recherche proposant un traitement par rTMS pour réduire les HAV. Sur cet échantillon, 13 patients ont reçu le traitement actif et quatre patients ont reçu le traitement placebo. Les patients du groupe placebo étant peu nombreux, ils ne sont pas pris en compte dans les analyses statistiques. Pour répondre aux objectifs de l'étude, nous avons donc comparé uniquement les patients Répondeurs aux patients Non-Répondeurs ayant reçu le traitement actif par rTMS. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon sont détaillées dans le **tableau 8**.

Tableau 8.

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à baseline pour l'ensemble des patients, et pour les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement actif par rTMS

	rTMS ACTIVE			<i>p</i>
	Total	Répondeurs	Non-Répondeurs	
SOCIODEMOGRAPHIQUE				
n (%)	13 (100)	8 (62)	5 (38)	NA
Age (années)	40,54 (7,74)	40,25 (9,32)	41,00 (5,24)	1
Sexe n (% hommes)	8 (62)	5 (62)	3 (60)	1
Niveau d'éducation (années)	13,62 (2,72)	13,62 (3,11)	13,60 (2,30)	0,603
Durée maladie (années)	11,69 (7,25)	12,50 (8,90)	10,40 (3,97)	0,660
Statut fumeur n (%)	3 (23)	0 (0)	3 (60)	0,035 *
TRAITEMENTS				
EQ CPZ (mg/jour)	552,87 (361,69)	603,98 (440,28)	471,11 (196,98)	0,941
AP typique (n)	2	1	1	NA
AP atypique (n)	8	4	4	NA
AP typique + atypique (n)	3	3	0	NA
Clozapine (n)	2	0	2	NA
CLINIQUE				
AHRS	22,92 (7,23)	22,88 (6,56)	23,00 (5,34)	0,766
<i>Fréquence</i>	4,31 (3,45)	3,88 (3,40)	5,00 (3,81)	0,596
<i>Réalité</i>	3,23 (1,36)	3,00 (1,31)	3,60 (1,52)	0,405
<i>Intensité</i>	2,38 (1,19)	2,38 (1,30)	2,40 (1,14)	0,939
<i>Nombre</i>	2,08 (1,66)	2,38 (2,00)	1,60 (0,89)	0,689
<i>Longueur</i>	3,00 (0,91)	2,88 (0,99)	3,20 (0,84)	0,434
<i>Saillance attentionnelle</i>	4,31 (1,75)	4,75 (1,75)	3,60 (1,67)	0,176
<i>Pénibilité</i>	3,62 (1,12)	3,62 (1,30)	3,60 (0,89)	0,759
PSYRATS HA	26,69 (6,93)	26,38 (5,66)	27,20 (9,36)	0,660
PANSS				
<i>Positive</i>	16,00 (4,78)	16,62 (4,66)	15,00 (5,34)	0,658
<i>P3 (Hallucinations)</i>	4,23 (1,36)	4,00 (1,51)	4,60 (1,14)	0,660
<i>Négative</i>	21,00 (7,49)	22,38 (8,28)	18,00 (6,22)	0,341
<i>Général</i>	35,77 (7,21)	37,38 (6,63)	33,20 (8,11)	0,340
<i>Total</i>	72,77 (17,04)	76,38 (16,76)	67,00 (17,65)	0,305
SANS	48,18 (22,46)	54,57 (21,15)	37,00 (22,91)	0,164

Les données présentées sont la moyenne (SD), excepté pour trois variables où nous indiquons le nombre (n) et le pourcentage correspondant (%). Les différences entre les patients Répondeurs et Non-répondeurs sont déterminées avec un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et avec un test exact de Fisher pour les variables qualitatives (sexe et statut fumeur). Les valeurs de $p \leq 0,05$ sont indiquées par un astérisque en gras (*). AP : antipsychotique ; EQ CPZ : Equivalent en chlorpromazine.

Après 10 jours de traitement par rTMS, huit patients (62 %) présentent une réduction des HAV d'au moins 30 % sur l'échelle HCS et sont donc classifiés comme Répondeurs au traitement. Les cinq autres patients (38 %) sont classifiés comme Non-Répondeurs. Ces deux groupes de patients ne sont pas différents pas sur l'âge ($W = 20,5$; $p = 1$), le sexe (test exact de

Fisher ; $p = 1$), le niveau d'éducation ($W = 24$; $p = 0,603$), la durée de la maladie ($W = 23,5$; $p = 0,660$) et le dosage du traitement antipsychotique ($W = 19$; $p = 0,941$). Une différence significative est retrouvée pour la proportion de patients consommant du tabac entre les deux groupes (test exact de Fisher ; $p = 0,035$). Plus précisément, aucun patient ne consomme du tabac dans le groupe Répondeur alors que trois patients sur cinq en consomment quotidiennement dans le groupe des patients Non-Répondeurs, à raison de 10 à 20 cigarettes par jour (**Tableau 8**).

Avant traitement, les patients Répondeurs et Non-Répondeurs ne montrent pas de différence sur la sévérité des HAV mesurée avec l'AHRS ($W = 17,5$; $p = 0,766$) ou la PSYRATS HA ($W = 16,5$; $p = 0,660$). De plus, les sous-items de l'AHRS ne sont pas différents pas entre les deux groupes. Aucune différence significative des scores cliniques de la PANSS (total et sous-scores) ou de la SANS n'est retrouvée entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs à la rTMS active (**Tableau 8**).

2. Données neuropsychologiques

Avant traitement par rTMS, les patients Répondeurs et Non-Répondeurs présentent une différence significative pour le score obtenu lors de la passation des essais 1 à 5 de la liste A du CVLT avec un score Z moyen de $-3,57$ ($2,27$) pour les Répondeurs et de $-0,86$ ($1,01$) pour les Non-Répondeurs ($W = 5$; $p = 0,048$). Les patients Non-Répondeurs ont de meilleures performances d'apprentissage en mémoire épisodique verbale à cette tâche que les patients Répondeurs (**Tableau 9**). Ces scores ne sont pas corrélés avec l'amélioration clinique des HAV mesurées avec l'HCS (corrélation de Spearman, $\rho = -0,38$; $p = 0,229$), l'AHRS ($\rho = 0,15$; $p = 0,646$) ou la PSYRATS HA ($\rho = 0,37$; $p = 0,235$). Aucune différence n'est retrouvée entre les groupes pour les autres tests neurocognitifs (**Tableau 9**).

3. Données d'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle

3.1. Épaisseur corticale

Une analyse en cerveau entier permet d'identifier une possible différence d'épaisseur corticale à baseline (i.e., avant traitement par rTMS) entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au niveau du gyrus cingulaire moyen gauche en prenant en compte l'âge des sujets (coordonnées MNI : $x = -11$, $y = -5$, $z = 42$; seuil non corrigé ; $p < 0,001$).

Tableau 9.

Scores aux tests neuropsychologiques à baseline pour l'ensemble des patients, et pour les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement actif par rTMS

Tests	rTMS ACTIVE			p
	Total	Répondeurs	Non-Répondeurs	
CVLT				
<i>essai A1 (score z)</i>	-1,46 (1,58)	-2,34 (1,11)	-0,23 (1,33)	0,073
<i>essais A1-5 (score z)</i>	-2,44 (2,26)	-3,57 (2,27)	-0,86 (1,01)	0,048 *
<i>essai B (score z)</i>	-1,00 (1,58)	-1,56 (0,99)	-0,20 (2,01)	0,343
<i>reconnaissance (nombre)</i>	13,45 (1,81)	12,50 (1,76)	14,60 (1,14)	0,076
WCST				
<i>catégorisation (score z)</i>	-2,48 (3,53)	-1,12 (1,63)	-4,12 (4,66)	0,309
<i>erreurs (score z)</i>	1,62 (1,68)	1,67 (1,42)	1,56 (2,12)	0,792
<i>persévérance (score z)</i>	1,67 (2,41)	1,86 (2,29)	1,45 (2,80)	0,926
TMT				
<i>temps A (score z)</i>	2,91 (3,85)	3,46 (4,30)	2,15 (3,44)	0,755
<i>temps B-A (score z)</i>	4,26 (6,00)	4,53 (7,26)	3,88 (4,42)	0,530
<i>erreurs B-A (score z)</i>	2,33 (5,46)	1,91 (4,52)	2,91 (7,12)	0,744
Stroop				
<i>vitesse mot (score z)</i>	-1,64 (1,06)	-2,04 (1,00)	-1,08 (0,95)	0,120
<i>vitesse couleur (score z)</i>	-1,33 (1,35)	-1,30 (1,71)	-1,37 (0,77)	0,626
<i>interférence (score z)</i>	-0,11 (0,50)	-0,19 (0,50)	0,01 (0,52)	0,682

Les données présentées sont la moyenne (SD) des scores Z aux différents tests. Les différences entre les patients Répondeurs et Non-répondeurs sont déterminées avec un test de Wilcoxon. Les valeurs de $p \leq 0,05$ sont indiquées par un astérisque en gras (*).

L'épaisseur corticale de cette région est plus fine chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs (**Figure 34**). Une analyse de l'épaisseur corticale de la ROI correspondant à la région corticale stimulée lors du traitement par rTMS ne rapporte pas de différence significative à baseline entre les deux groupes de patients ($W = 29$; $p = 0,222$).

3.2. Gyrification corticale

Les patients Répondeurs montrent aussi une gyrification plus élevée au niveau du gyrus intrapariétal droit (IP2), lequel sépare le lobule pariétal supérieur du lobule pariétal inférieur (MNI : $x = 35$, $y = -48$, $z = 38$) (**Figure 35B**) et une diminution dans le cortex périrhinal gauche, proche du gyrus fusiforme (MNI : $x = -33$, $y = -10$, $z = -35$) comparés aux patients Non-Répondeurs au traitement par rTMS. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution (seuil non corrigé, $p < 0,001$) (**Figure 35A**).

Non-répondeurs > Répondeurs

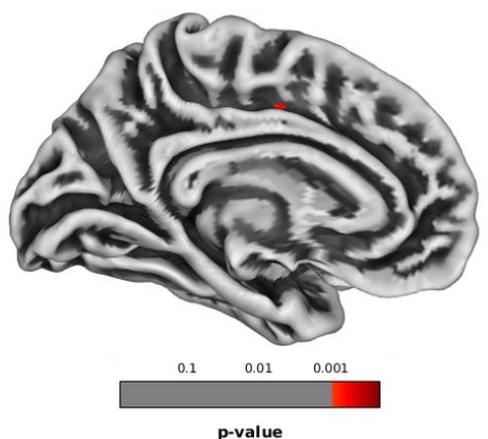
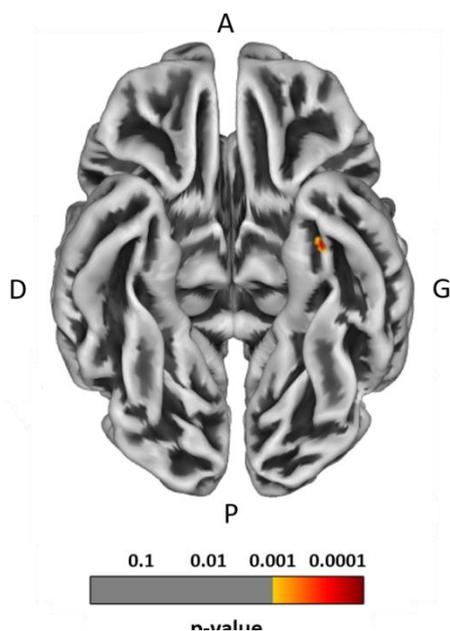


Figure 35. Différence d'épaisseur corticale entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs avant traitement par rTMS. Une analyse non corrigée suggère que les patients Répondeurs présenteraient une épaisseur corticale plus fine dans une très petite région du gyrus cingulaire moyen gauche, indiquée en rouge sur la figure (seuil non corrigé, $p < 0,001$). La barre de couleur représente la valeur de p .

A Répondeurs < Non-Répondeurs



B Répondeurs > Non-Répondeurs

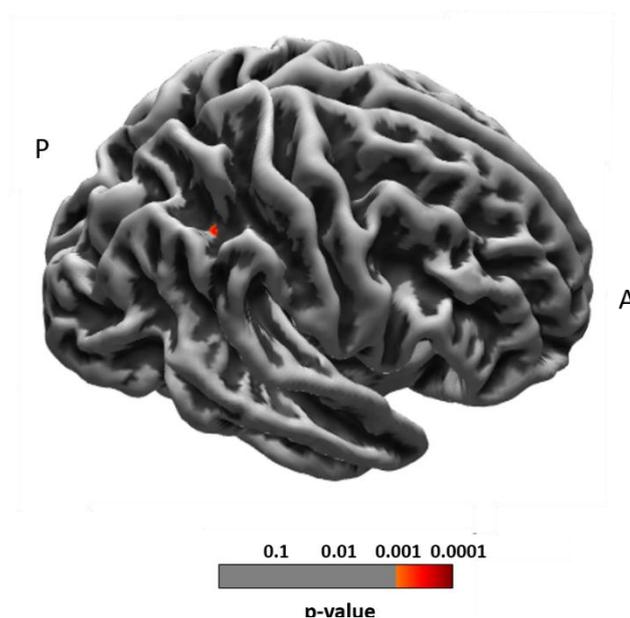


Figure 34. Différences de gyrification corticale entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs avant traitement par rTMS. (A) Une réduction de la gyrification corticale est observée dans le cortex périrhinal gauche chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs (vue axiale du dessous) (seuil non corrigé, $p < 0,001$). (B) Une augmentation de la gyrification est observée dans le gyrus intrapariétal droit chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs (vue latérale de l'hémisphère droit) (seuil non corrigé, $p < 0,001$).

2.3. Analyse de tractographie

L'analyse de tractographie pour le faisceau arqué gauche révèle des différences à baseline des valeurs d'AF le long du faisceau entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs, après ajustement pour l'âge et le sexe des participants (interaction groupe x segment ; $p = 0,024$; **Figure 36**). Ces différences sont localisées au niveau du segment 4, proche de l'aire de Wernicke, et des segments 25 à 27 correspondants à la partie centrale du tract (segment 4 : $p = 0,055$; segment 25 : $p = 0,054$; segment 26 : $p = 0,051$; segment 27 : $p = 0,051$). Les valeurs d'AF sont plus élevées au segment 4 et plus faibles aux segments 25 à 27 chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs (**Figure 37A** ; **Tableau 10**).

Nous observons des corrélations significatives entre les valeurs d'AF aux segments 25 à 27 et le pourcentage d'amélioration clinique des HAV après rTMS (S3) évaluée avec l'AHRS (segment 4 : $\rho = -0,26$; $p = 0,400$; segment 25 : $\rho = 0,69$; $p = 0,009$; segment 26 : $\rho = 0,64$; $p = 0,018$ et segment 27 : $\rho = 0,58$; $p = 0,038$), et aux segments 25 et 26 avec le pourcentage de changement des HAV après rTMS mesurée avec l'HCS (segment 4 : $\rho = 0,41$; $p = 0,160$; segment 25 : $\rho = -0,69$; $p = 0,009$; segment 26 : $\rho = -0,59$; $p = 0,035$ et segment 27 : $\rho = -0,49$; $p = 0,091$) (**Figure 38A et B**). Aucune corrélation n'est retrouvée entre les valeurs d'AF et les scores de l'AHRS à baseline (segment 4 : $\rho = 0,18$; $p = 0,570$; segment 25 : $\rho = 0,35$; $p = 0,240$; segment 26 : $\rho = 0,33$; $p = 0,270$ et segment 27 : $\rho = 0,13$; $p = 0,680$) (**Figure 38C**).

Aucune différence significative n'est montrée entre les deux groupes de patients traités par rTMS active pour les fibres interhémisphériques de substance blanche reliant l'aire de Broca et sa région homotopique dans l'hémisphère droit via le corps calleux (interaction groupe x segment : $p = 0,990$) (**Figure 37B**).

3.2 Analyse de connectivité fonctionnelle

Aucune différence significative de connectivité fonctionnelle sur des enregistrements d'IRMf au repos acquis à baseline (avant traitement par rTMS) n'est observée entre la région ciblée par rTMS (aire de Wernicke dans la JTP gauche) et le reste du cerveau, ni au sein du DMN entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs.

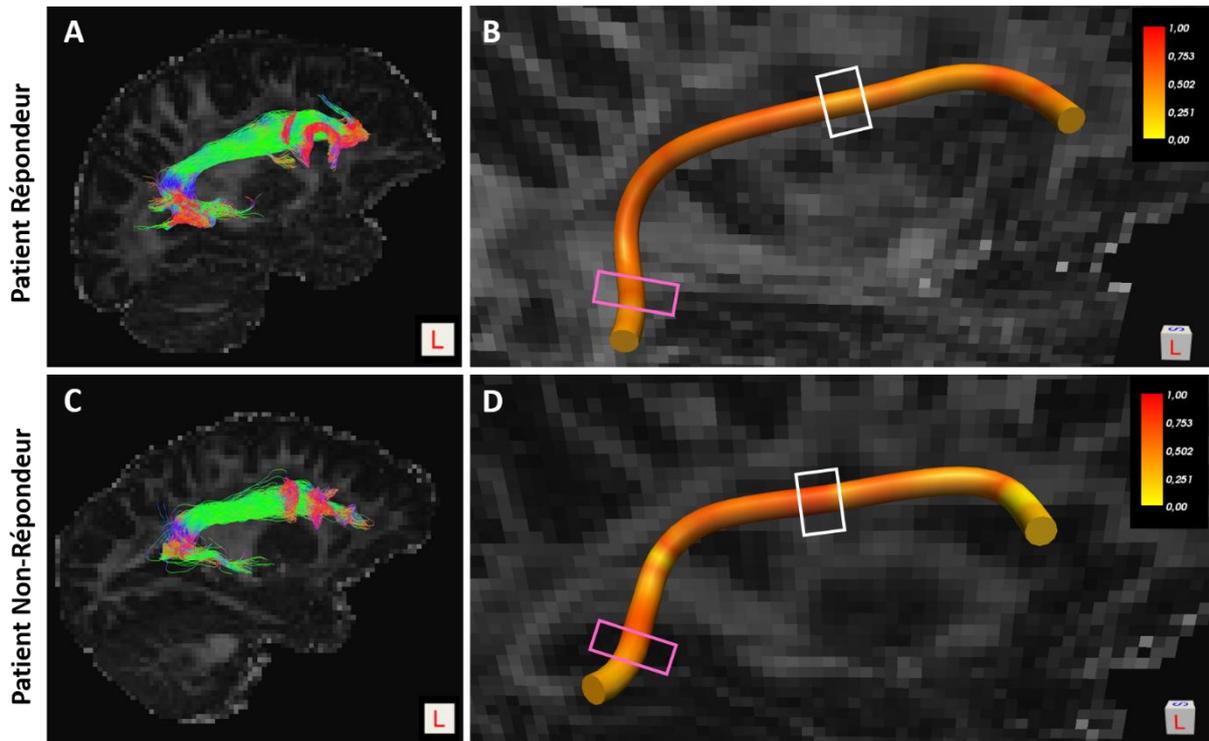


Figure 36. Connectivité structurelle du faisceau arqué gauche chez un patient Répondeur et un patient Non-Répondeur à la rTMS.

(A) Reconstruction du faisceau arqué gauche superposée sur la carte d'AF individuelle chez un patient Répondeur au traitement par rTMS. Le tract reconstruit est représenté en vue sagittale de l'hémisphère gauche. Les couleurs sur le tract représentent la direction d'orientation des fibres de substance blanche reconstruites (rouge : gauche-droite ; bleu : rostro-caudal ; vert : antéro-postérieure). (B) Représentation du tract moyen issue de la reconstruction présentée en (A) en vue sagittale de l'hémisphère gauche. Les couleurs représentent les valeurs d'AF le long du tract et sont comprises entre 0 et 1. (C, D) Illustrations similaires à A et B pour un patient Non-Répondeur au traitement par rTMS. Les encadrés blancs indiquent les zones le long du tract (segments 25, 26 et 27) où des diminutions statistiquement significatives des valeurs d'AF sont observées chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs. Les encadrés roses indiquent la région (segment 4) où une augmentation statistiquement significative des valeurs d'AF est observée chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs. Le segment 1 correspond à la région du gyrus temporal supérieur postérieur gauche (ROI utilisée comme cible rTMS) et le segment 42 correspond à l'aire de Broca.

Tableau 10.

Résumé des valeurs d'AF moyenne chez les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement par rTMS aux segments 4, 25, 26 et 27 le long du faisceau arqué gauche.

Segment	Patients Répondeurs (n = 8)	Patients Non-Répondeurs (n = 5)	p
4	0,46 (0,06)	0,41 (0,04)	0,055
25	0,46 (0,06)	0,51 (0,02)	0,054
26	0,45 (0,06)	0,50 (0,02)	0,051
27	0,45 (0,05)	0,50 (0,02)	0,051

Les valeurs d'AF indiquées sont la moyenne (SD).

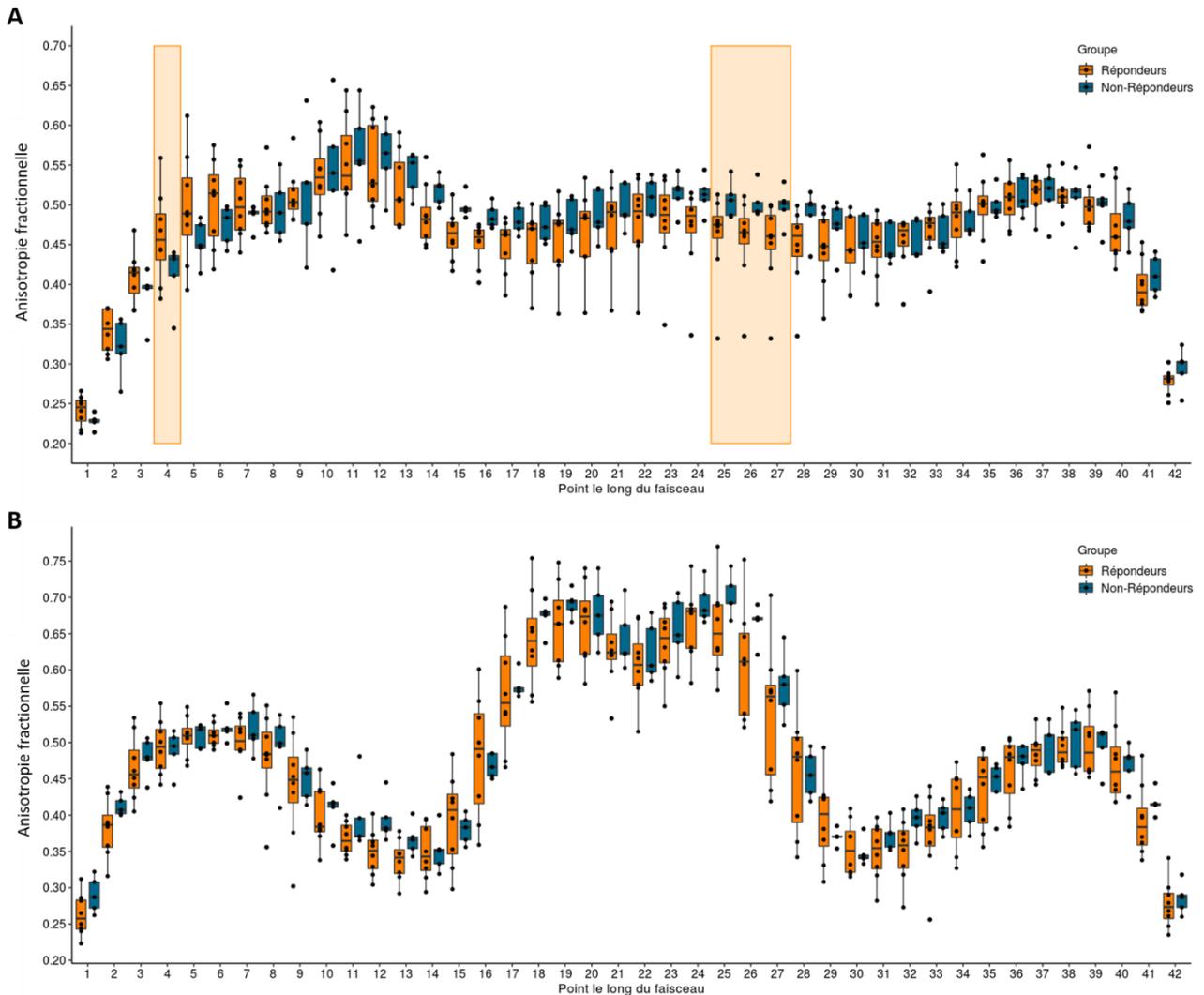


Figure 37. Mesures d'AF le long du faisceau arqué gauche et du corps calleux.

Les graphiques représentent la distribution des valeurs d'AF pour les différents segments (A) le long du faisceau arqué gauche dans la direction postéro-antérieure et aussi (B) le long du faisceau reliant les aires de Broca et passant par la partie antérieure du corps calleux de l'hémisphère gauche à l'hémisphère droit. Les encadrés orange clair aux segments 4 et 25 à 27 indiquent les zones le long du tract où des différences significatives sont observées entre les patients Répondeurs (boîtes à moustaches orange) et les patients Non-Répondeurs (boîtes à moustaches bleus) au traitement par rTMS.

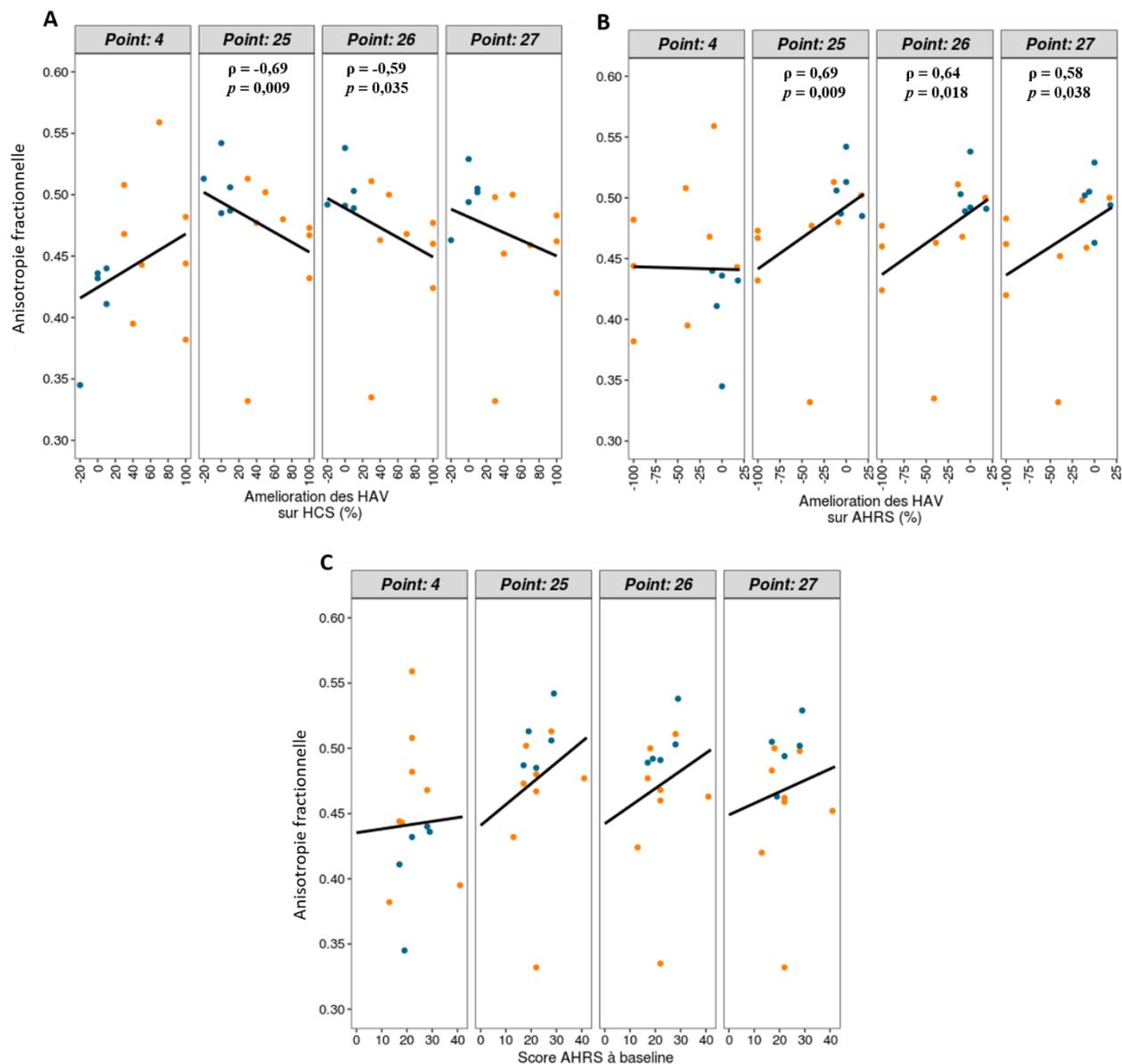


Figure 38. Relation entre la connectivité structurale et l'amélioration clinique des HAV. Corrélations entre les valeurs d'AF correspondants aux segments significativement différents le long du faisceau arqué gauche entre les patients Répondeurs et les Non-Répondeurs et l'amélioration clinique des HAV après rTMS (S3) selon (A) l'échelle HCS, (B) l'AHRS et (C) le score de l'AHRS à baseline. Les segments 4, 25, 26 et 27 sont les régions de substance blanche où une différence des valeurs d'AF est observée entre les deux groupes de patients. La ligne noire représente la droite de régression pour l'ensemble des sujets. Pour l'échelle HCS, une amélioration des HAV entre avant et après rTMS se traduit par des scores positifs. Plus le score augmente, plus l'amélioration est importante, avec un score de 100 % correspondant à une disparation complète des HAV après rTMS. A l'inverse, pour l'échelle AHRS, l'amélioration se traduit par des scores négatifs. Plus les scores sont négatifs, plus l'amélioration est importante, avec un score de -100 % correspondant à une réduction complète des HAV. A titre indicatif, les patients Répondeurs sont représentés par des points orange et les patients Non-Répondeurs par des points bleus. Le coefficient de corrélation de Spearman et la valeur de p sont indiqués si $p < 0,05$.

Discussion de l'étude 2A

L'objectif de cette étude était d'identifier des potentiels marqueurs de connectivité cérébrale associés avec la réponse clinique au traitement des HAV par rTMS chez des patients atteints de schizophrénie. En comparant les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement par rTMS, nous avons pu montrer une connectivité structurelle plus faible dans la partie centrale du faisceau arqué gauche chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs, laquelle était corrélée avec l'amélioration clinique des HAV à la suite du traitement par rTMS. De plus, une épaisseur corticale plus fine dans le cortex cingulaire postérieur gauche, une possible hypergyrification corticale dans le cortex intrapariétal droit et une possible hypogyrification dans le cortex périrhinal gauche ont été mises en évidence chez les patients Répondeurs comparés aux Non-Répondeurs. En revanche, aucun résultat significatif n'a pu être observé pour les mesures de connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau du langage et le DMN. En outre, nous avons pu observer une différence significative du nombre d'individus consommant du tabac entre les patients Répondeurs et les patients Non-Répondeurs au traitement par rTMS.

Connectivité cérébrale et réponse clinique au traitement par rTMS

Nos résultats ont montré des différences à baseline de l'intégrité du faisceau arqué gauche connectant l'aire de Wernicke et l'aire de Broca entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs à la rTMS. Ces différences étaient principalement localisées dans la partie centrale du faisceau et étaient négativement corrélées avec la réduction de la sévérité des HAV après traitement par rTMS. Ces résultats suggèrent que les patients présentant une connectivité plus faible dans le faisceau arqué gauche sont plus susceptibles de répondre à la rTMS. Autrement dit, les effets thérapeutiques induits par un traitement par rTMS seraient plus susceptibles de réduire la symptomatologie hallucinatoire si les aires de perception et de production du langage sont moins connectées entre elles, fait qui pourrait probablement impliquer un flux d'information plus restreint entre ces deux régions.

Ce résultat est similaire à ceux des travaux réalisés chez des sujets sains mettant en évidence l'influence de la connectivité structurelle sur l'effet d'une séance de rTMS (Quentin et al., 2013; Quentin, Chanes, et al., 2015). Ces auteurs ont rapporté que la probabilité de connexions via les fibres de substance blanche entre le champ visuel frontal (Frontal Eye Field,

FEF) et le colliculus supérieur (Quentin et al., 2013) ou entre le FEF et le cortex intrapariétal (Quentin, Chanes, et al., 2015) dans l'hémisphère droit était négativement corrélée avec l'amélioration des performances de détection visuelle induites par rTMS. Ces résultats ont ainsi montré que la rTMS peut induire des modifications comportementales plus importantes lorsque la connectivité structurelle entre deux régions est plus faible.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives de connectivité fonctionnelle sur des enregistrements d'IRMf au repos entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs dans le réseau du langage ni dans le DMN. Ce résultat suggère que les altérations de connectivité fonctionnelle au repos retrouvées dans ces réseaux chez des patients atteints de schizophrénies avec des HAV (Ćurčić-Blake et al., 2013; Friston & Frith, 1995; Jardri et al., 2013; Lawrie et al., 2002; Lefebvre et al., 2016; Rotarska-Jagiela et al., 2010) ne seraient pas nécessairement un prédicteur fiable de la réponse clinique au traitement par rTMS sur ce symptôme. Cependant, le faible nombre de patients présent dans chaque groupe (Répondeur/Non-Répondeur) pourrait ne pas être suffisant pour identifier une différence significative sur les cartes de connectivité fonctionnelle et ainsi expliquer l'absence de différence observée dans notre étude.

Récemment, une étude a mis en évidence une corrélation entre la force de connectivité fonctionnelle au repos dans un cluster de voxels du cervelet gauche et l'amélioration clinique des HAV après un traitement par cTBS (*continous Theta Burst Stimulation*) appliquée sur la JTP gauche. Les patients les plus améliorés après traitement présentaient une force de connectivité fonctionnelle dans le cervelet gauche plus élevée avant traitement (Chen et al., 2019), indiquant que la connectivité fonctionnelle pourrait être un biomarqueur de la réponse à la rTMS. Toutefois, ces résultats devraient être interprétés avec précaution compte tenu que l'étude n'était pas un essai randomisé et que les patients inclus dans le groupe actif avaient connaissance du fait qu'ils recevaient un traitement actif et non un placebo.

A notre connaissance, seulement quatre études ont identifié des biomarqueurs potentiels de l'amélioration clinique des HAV suite à un traitement par rTMS chez des patients atteints de schizophrénie (Chen et al., 2019; Homan et al., 2012; Horacek et al., 2007; Nathou et al., 2015). Ces études suggèrent que plusieurs caractéristiques associées au gyrus temporal supérieur gauche pourraient être de bons prédicteurs de l'efficacité clinique de la rTMS dans le traitement des HAV, comme un débit sanguin cérébral plus élevé (Homan et al., 2012), une distance réduite entre le cuir chevelu et cette région corticale (Nathou et al., 2015) et une densité

de la substance grise plus élevée dans cette région (Nathou et al., 2015). Ces données laissent supposer qu'une atteinte sévère du gyrus temporal supérieur gauche serait un facteur de non-réponse au traitement par rTMS. D'autre part, Horacek et al. ont montré qu'un métabolisme plus élevé avant rTMS dans le gyrus frontal inférieur gauche était un prédicteur négatif de l'amélioration clinique chez les patients (Horacek et al., 2007).

Dans notre étude, l'épaisseur corticale de la ROI ciblée par rTMS n'était pas significativement différente entre les patients atteints de schizophrénie Répondeurs et Non-Répondeurs, suggérant que des petites modifications de cette variable anatomique ne seraient pas suffisantes pour expliquer l'efficacité (ou l'absence d'efficacité) clinique de la rTMS.

Autres facteurs associés à la réponse clinique au traitement par rTMS

Une autre étude a souligné l'importance de facteurs sociodémographique dans l'efficacité thérapeutique de la rTMS pour le traitement de HAV dans la schizophrénie (Koops et al., 2018). Ainsi, les patients les plus jeunes et le sexe féminin seraient des facteurs potentiels de meilleure réponse clinique. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs sur l'âge et le sexe.

En revanche, nous avons rapporté une différence significative entre les deux groupes de patients pour le statut fumeur/non-fumeur. Les trois patients consommant du tabac quotidiennement étaient classifiés comme Non-Répondeurs. Un résultat similaire a été rapporté dans une étude utilisant un traitement par Stimulation transcrânienne à Courant Direct (tDCS), autre technique de neurostimulation non-invasive, dans le traitement des HAV chez des patients avec un diagnostic de schizophrénie (Brunelin et al., 2015). La consommation de nicotine pourrait réduire l'efficacité clinique induite par rTMS (ou tDCS) dans le traitement des HAV. La nicotine est un psychotrope capable de moduler l'activité synaptique et donc l'excitabilité corticale. De plus, deux études réalisées chez des sujets sains non-fumeurs (Thirugnanasambandam et al., 2011) et fumeurs (Grundey et al., 2012) ont mis en évidence un effet de la prise de nicotine sur les mécanismes de neuroplasticité (i.e., LTP et LTD). Les auteurs ont comparé l'amplitude des potentiels évoqués moteurs suite à une stimulation induisant une inhibition de l'excitabilité corticale par la stimulation associative appariée (en anglais, *Paired Associative Stimulation [PAS]*) en TMS (stimulation corticale focale) ou par la stimulation cathodale par tDCS (stimulation corticale plus diffuse) appliquée dans les deux cas sur le cortex moteur primaire. Leurs résultats ont révélé une abolition de l'effet inhibiteur induit par la stimulation chez les individus non-fumeurs ayant un patch de nicotine comparés à une

condition placebo sans nicotine (Thirugnanasambandam et al., 2011). Un résultat similaire a été retrouvé chez des individus fumeurs (Grundey et al., 2012). En revanche, dans cette dernière étude, les effets inhibiteurs induits par la TMS, en comparaison à la tDCS, étaient retardés et prolongés jusqu'à plusieurs heures après la stimulation chez des individus fumeurs ayant un patch de nicotine. Ces résultats suggèrent que les patients fumeurs de tabac seraient plus susceptibles de présenter une réponse clinique après rTMS (stimulation focale) qu'après tDCS (stimulation non focale). Cependant, une autre étude a montré un déficit de plasticité de type LTD (inhibition) chez des patients atteints de schizophrénie (Strube et al., 2015). Ce déficit n'était pas observé chez des patients avec une consommation chronique de nicotine, suggérant que celle-ci restaurerait les processus de plasticité inhibiteurs. Des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre l'influence de la nicotine sur l'efficacité du traitement des HAV par rTMS. Dans l'avenir, les indications thérapeutiques pour les traitements par neurostimulation non-invasive devraient prendre en compte ces facteurs pour augmenter les chances de réussite de la thérapie.

Les analyses des tests neuropsychologiques indiquaient que les patients Répondeurs montraient des performances moins bonnes avant traitement par rTMS comparés aux patients Non-Répondeurs. En revanche, cette différence n'était pas corrélée avec l'amélioration clinique des HAV après traitement. Il est probable que ce résultat ne soit pas associé avec l'efficacité du traitement par rTMS sur la symptomatologie hallucinatoire.

Limites

A notre connaissance, cette étude est la première à mettre en évidence une association entre la connectivité structurelle du faisceau arqué gauche et l'amélioration clinique des HAV suite à un traitement par rTMS. Ces résultats préliminaires sont encourageants mais plusieurs limites nécessitent d'être mentionnées. Tout d'abord, nous sommes conscients que ces résultats se basent sur une taille d'échantillon petite et qu'ils doivent être interprétés avec précaution. Il sera donc nécessaire de les confirmer sur un échantillon de patients plus large. De plus, seulement quatre patients ont été inclus dans le groupe placebo, ce qui ne nous a pas permis de les prendre en compte dans les analyses comparatives. Nous avons privilégié l'assignement des patients dans le groupe actif afin d'obtenir un nombre suffisant de patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement actif par rTMS afin de réaliser des analyses statistiques entre ces deux groupes de patients. Ces premiers résultats exploratoires devraient être confirmés dans une

étude comparant des patients Répondeurs et Non-Répondeurs après une thérapie active ou placebo par rTMS. D'autre part, la réponse au traitement par rTMS était définie comme une réduction de 30 % ou plus du score de l'HCS entre avant et après 10 jours de rTMS. Il est probable que les patients considérés comme Répondeurs soit des « répondeurs précoces » au traitement et que des patients considérés comme Non-Répondeurs à la fin du protocole de stimulation présentent une amélioration clinique retardée.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons mis en évidence des possibles différences avant traitement de l'intégrité du faisceau arqué gauche, connectant les régions cérébrales impliquées dans les processus de traitement du langage et des HAV, entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs à une thérapie par rTMS sur 10 jours. Nous émettons l'hypothèse qu'une connectivité structurelle réduite dans ce faisceau pourrait être un facteur favorisant la réussite thérapeutique des HAV par rTMS dans la schizophrénie. Ces résultats préliminaires nécessitent d'être validés dans une étude avec un groupe placebo et avec un échantillon de participants plus large. De plus, des travaux supplémentaires devraient investiguer la possibilité que l'efficacité thérapeutique de la rTMS dépend de la présence d'un faisceau arqué gauche avec des seuils d'AF optimaux, en dessous ou au-dessus duquel la stimulation ne pourrait pas moduler suffisamment le réseau cérébral d'intérêt et engendrer une réponse clinique.

Etude 2B : Traitement des HAV résistantes par rTMS à 1 Hz : effets sur la connectivité fonctionnelle chez des patients Répondeurs au traitement

Objectifs

L'objectif est d'évaluer l'impact du traitement par rTMS en mettant en évidence des changements de la connectivité cérébrale fonctionnelle chez les patients Répondeurs au traitement comparés aux patients Non-Répondeurs. Nous supposons qu'un traitement de 10 jours de rTMS est capable de moduler la plasticité cérébrale de la région stimulée (JTP gauche), augmentant la connectivité fonctionnelle de celle-ci avec ses régions nœuds (« *hub* » en anglais) dans le lobe frontal et dans le DMN.

Résultats

1. Efficacité du traitement par rTMS sur les HAV

1.1 Effets à court terme

Une différence statistiquement significative est observée entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs en comparant avant et après rTMS ($\Delta S3-S0$) pour le score total de l'AHRS ($W = 35$; $p = 0,034$) ainsi que pour les items *fréquence* ($W = 34$; $p = 0,041$) et *saillance attentionnelle* ($W = 34$; $p = 0,045$) de cette échelle clinique. Pour l'HCS ($W = 40$; $p = 0,004$) et pour l'item P3 de la PANSS ($W = 34$; $p = 0,043$), nous retrouvons aussi des différences significatives entre ces deux groupes de patients traités par rTMS active (**Tableau 11** ; **Figure 39**). Comparés aux patients Non-Répondeurs, une diminution significative de ces scores est trouvée chez les patients Répondeurs après rTMS (a) AHRS : $V = 34$; $p = 0,023$; b) item *fréquence* : $V = 26$; $p = 0,050$; c) item *saillance attentionnelle* : $V = 28$; $p = 0,022$; d) HCS : $V = 36$; $p = 0,014$; e) item P3 : $V = 34$; $p = 0,028$). Toutefois, l'existence d'une différence significative sur le score de l'HCS entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs ne devrait pas surprendre compte tenu que le critère pour être classé dans ces deux catégories repose sur une diminution d'au moins 30 % de l'HCS.

Aucune différence n'est observée entre les deux groupes à baseline (a) AHRS : $W = 17,5$; $p = 0,766$; b) item *fréquence* : $W = 16$; $p = 0,596$; c) item *saillance attentionnelle* : $W = 29,5$; $p = 0,176$; d) item P3 : $W = 16,5$; $p = 0,660$) indiquant que ces deux groupes sont comparables avant rTMS. Le score sur l'échelle HCS à baseline étant le même pour tous les patients, il n'y a pas de différence entre les groupes. Aucune différence n'est retrouvée après rTMS (a) AHRS : $W = 8,5$; $p = 0,105$; b) item *fréquence* : $W = 9,5$; $p = 0,137$; c) item *saillance attentionnelle* : $W = 12$; $p = 0,266$), exceptée pour l'HCS ($W = 0$; $p = 0,004$) et l'item P3 ($W = 4,5$; $p = 0,025$).

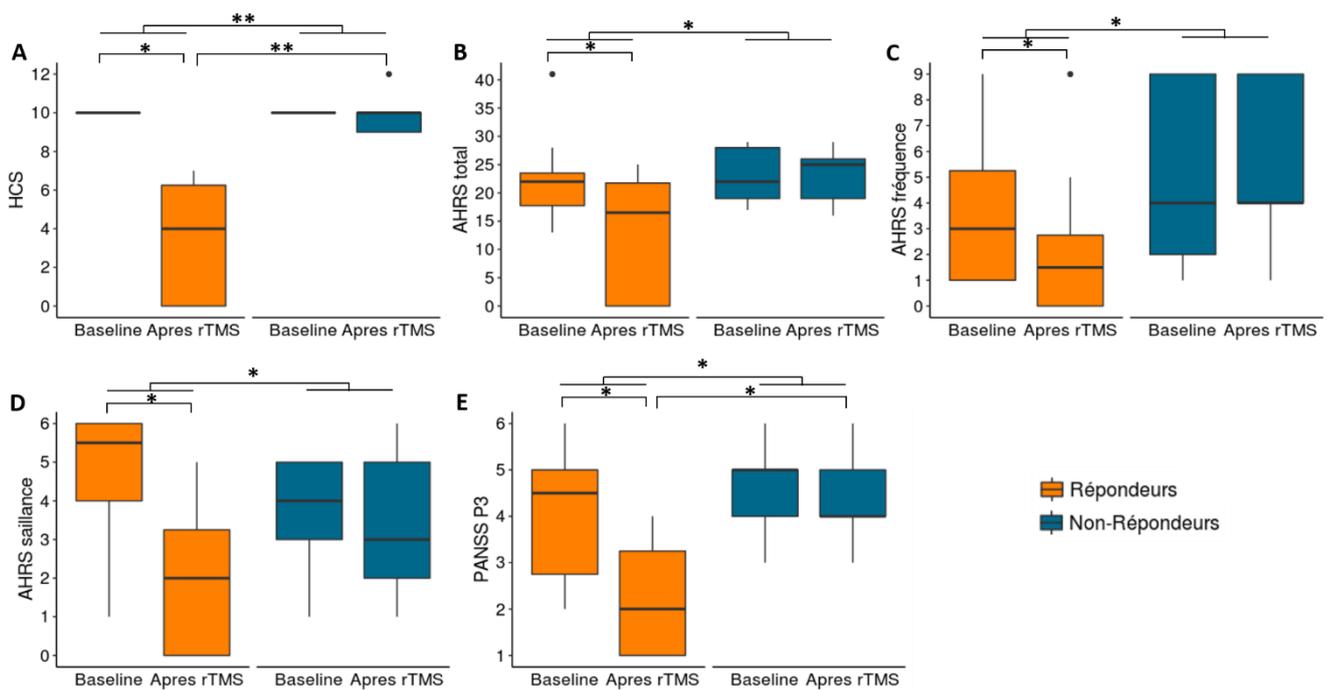


Figure 39. Changements à court terme des scores cliniques dans les groupes Répondeur et Non-Répondeur au traitement par rTMS.

Les boîtes à moustaches montrent la distribution des scores cliniques à baseline (S0) et après rTMS (S3) pour l'HCS (A), le score total de l'AHRS (B), les items fréquence (C) et saillance attentionnelle (D) de l'AHRS et l'item P3 de la PANSS (E) chez les patients atteints de schizophrénie Répondeurs et Non-Répondeurs à la rTMS. Les différences significatives sont indiquées par des astérisques. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Tableau 11.

Comparaison des scores cliniques avant et après traitement par rTMS entre les patients Répondeurs (R) et Non-Répondeurs (NR).

Echelles cliniques	Test de Wilcoxon	$\Delta S3-S0$ R vs NR
		<i>p</i>
HCS	W = 40	0,004 *
AHRS total	W = 35	0,034 *
<i>Fréquence</i>	W = 34	0,041 *
<i>Réalité</i>	W = 27,5	0,241
<i>Intensité</i>	W = 28	0,264
<i>Nombre</i>	W = 29	0,195
<i>Longueur</i>	W = 30,5	0,110
<i>Saillance attentionnelle</i>	W = 34	0,045 *
<i>Pénibilité</i>	W = 25,5	0,448
PSYRATS HA	W = 30	0,171
PANSS P3	W = 34	0,043 *

Les résultats statistiques sont issus de la différence entre après – avant rTMS ($\Delta S3 - S0$) entre les patients Répondeurs vs les patients Non-Répondeurs et déterminés par un test de Wilcoxon. Les moyennes et écart-type de chaque score clinique présenté dans ce tableau sont résumés dans le tableau 5. Les valeurs de $p \leq 0,05$ sont indiquées par un astérisque en gras (*).

1.2. Effets à long terme

Les effets à long terme du traitement par rTMS sur la symptomatologie hallucinatoire sont présentés dans le **tableau 12**. Pour le groupe Répondeur, le taux de réponse clinique au traitement par rTMS déterminé avec l'HCS est de 65 % (SD = 31,62) après rTMS, de 40 % (47,21) à un mois et de 86 % (20,74) à trois mois après thérapie. Pour le groupe Non-Répondeur, le taux de réponse clinique est de 0 % (12,25) après rTMS, de 26 % (42,19) à un mois et de 40 % (35,59) à trois mois.

Des tests non-paramétriques de Friedman ont été réalisés pour chaque groupe de patients au cours du temps et rapportent une différence significative uniquement pour le score HCS pour le groupe Répondeur ($F_r = 10,6$, $df = 3$, $p = 0,014$) et le groupe Non-Répondeur ($F_r = 8,21$, $df = 3$, $p = 0,042$). Une analyse post-hoc (test de Nemenyi) révèle une diminution des HAV dans le groupe Répondeur entre avant (S0) et après rTMS (S3) ($p = 0,057$). L'effet n'est pas significativement différent à un mois (S7) ($p = 0,353$) et à trois mois (S15) ($p = 0,589$) comparé à la baseline, ni entre S3 et S7 ($p = 0,820$) ou entre S7 et S15 ($p = 0,980$). Pour le groupe Non-Répondeur, l'analyse post-hoc ne montre pas d'effet significatif (S0-S3 : $p = 0,980$; S0-S7 : $p = 0,460$; S0-S15 : $p = 0,380$; S3-S7 : $p = 0,690$; S7-S15 : $p = 1$). Aucun effet significatif n'est

observé dans chacun des groupes pour l'AHRS, les différents items de l'AHRS, la PSYRATS-HA et l'item P3 de la PANSS au cours du temps (**Tableau 12 ; Figure 40**).

2. Effets du traitement par rTMS sur les performances cognitives

Les données des tests neuropsychologiques aux différents temps d'évaluation sont résumées dans le **tableau 13**. Les analyses montrent une différence significative à court terme entre les deux groupes de patients entre avant et après rTMS sur la vitesse de traitement des mots au test de Stroop ($W = 33,5 ; p = 0,012$), indiquant que le groupe Non-Répondeur a de meilleures performances tandis que le groupe Répondeur a de moins bonnes performances après rTMS (**Figure 41C**).

A long terme, nous observons aussi des différences pour le test de Stroop *Interférence* dans le groupe Non-Répondeur ($Fr = 7,66, df = 3, p = 0,054$) (**Figure 41C**). Une analyse post-hoc révèle une augmentation du score Z entre avant et après rTMS, suggérant une détérioration des capacités d'inhibition dans le groupe Non-Répondeur après rTMS ($p = 0,050$). Cependant, l'effet n'est pas significativement maintenu à un mois ($p = 0,260$) et à trois mois ($p = 0,460$) après rTMS comparé à la baseline.

Une différence significative est observée pour le test TMT *temps A* pour le groupe Répondeur ($Fr = 8,76, df = 3, p = 0,033$) (**Figure 41D**). L'analyse post-hoc indique une diminution non significative du score entre avant et après rTMS, suggérant une possible amélioration de la vitesse de traitement idéomoteur chez les patients Répondeurs au traitement par rTMS ($p = 0,073$). L'effet n'est pas significativement maintenu à un mois ($p = 0,144$) et à trois mois ($p = 1$) après rTMS comparé à la baseline. Aucun effet significatif à court ou à long terme de la rTMS n'est observé pour les autres tests neurocognitifs (**Figure 41 ; Tableau 13**).

En outre, nous avons précédemment montré une différence à baseline pour la passation des essais 1 à 5 de la liste A du CVLT entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs (pour rappel : $W = 5 ; p = 0,048$). Les analyses indiquent une amélioration des performances dans les deux groupes de patients après rTMS, bien que celle-ci soit non significative (**Tableau 13**).

Tableau 12.

Scores aux échelles cliniques évaluant les HAV aux différentes périodes d'évaluation pour les patients Répondeurs (R) et Non-Répondeurs (NR).

	Groupe	Baseline (S0)	Après rTMS (S3)	A 1 mois (S7)	A 3 mois (S15)	<i>p</i>
HCS	R	10,00 (0,00)	3,50 (3,16)	6,00 (4,72)	1,40 (2,07)	0,014 *
	NR	10,00 (0,00)	10,00 (1,22)	7,40 (4,22)	6,00 (3,56)	0,042*
AHRS total	R	22,88 (8,56)	12,88 (11,24)	17,75 (7,85)	9,20 (9,15)	0,282
	NR	23,00 (5,34)	23,00 (5,34)	16,40 (10,78)	23,00 (5,29)	0,168
<i>Fréquence</i>	R	3,88 (3,40)	2,38 (3,16)	1,88 (2,17)	0,60 (0,55)	0,196
	NR	5,00 (3,81)	5,40 (3,51)	3,20 (3,11)	3,50 (2,08)	0,392
<i>Réalité</i>	R	3,00 (1,31)	2,38 (2,33)	3,12 (1,81)	1,80 (2,05)	0,500
	NR	3,60 (1,52)	4,20 (0,45)	3,40 (1,95)	4,50 (0,58)	0,300
<i>Intensité</i>	R	2,38 (1,30)	1,38 (1,51)	2,25 (1,16)	1,20 (1,64)	0,085
	NR	2,40 (1,14)	2,60 (1,52)	1,80 (1,10)	3,00 (0,82)	0,228
<i>Nombre</i>	R	2,38 (2,00)	1,75 (1,98)	2,00 (1,69)	0,80 (0,84)	0,074
	NR	1,60 (0,89)	1,80 (0,84)	2,00 (2,00)	2,50 (1,29)	0,682
<i>Longueur</i>	R	2,88 (0,99)	1,25 (1,16)	2,50 (0,76)	1,40 (1,34)	0,195
	NR	3,20 (0,84)	3,00 (0,71)	2,20 (1,30)	3,50 (1,29)	0,163
<i>Saillance attentionnelle</i>	R	4,75 (1,75)	2,00 (2,00)	2,88 (1,73)	2,00 (1,87)	0,093
	NR	3,60 (1,67)	3,40 (2,07)	2,20 (2,17)	2,75 (1,71)	0,166
<i>Pénibilité</i>	R	3,62 (1,30)	1,75 (1,58)	3,12 (0,99)	1,40 (1,67)	0,115
	NR	3,60 (0,89)	2,60 (1,14)	1,60 (1,52)	3,25 (1,50)	0,091
PSYRATS HA	R	26,38 (5,66)	12,38 (13,68)	22,62 (4,75)	10,40 (10,31)	0,057
	NR	27,20 (9,36)	22,60 (4,51)	16,20 (13,03)	22,25 (7,93)	0,392
PANSS P3	R	4,00 (1,51)	2,25 (1,28)	3,50 (1,20)	1,80 (0,84)	0,071
	NR	4,60 (1,14)	4,40 (1,14)	3,80 (1,79)	3,75 (1,89)	0,487

Les données présentées sont la moyenne (SD). Les différences entre la valeur à baseline et les valeurs obtenues après rTMS, à 1 mois et à 3 mois après la fin du traitement sont déterminées par un test de Friedman pour chaque groupe de patients (Répondeurs et Non-Répondeurs). Les valeurs de $p \leq 0,05$ sont indiquées par un astérisque en gras (*). S0 : Semaine 0 (semaine d'évaluation avant rTMS) ; S3 : Semaine 3 (semaine d'évaluation juste après la dernière séance de rTMS) ; S7 : Semaine 7 (semaine d'évaluation 1 mois après la dernière séance de rTMS) ; S15 : semaine 15 (semaine d'évaluation 3 mois après la dernière séance de rTMS). R : groupe Répondeur ; NR : groupe Non-Répondeur.

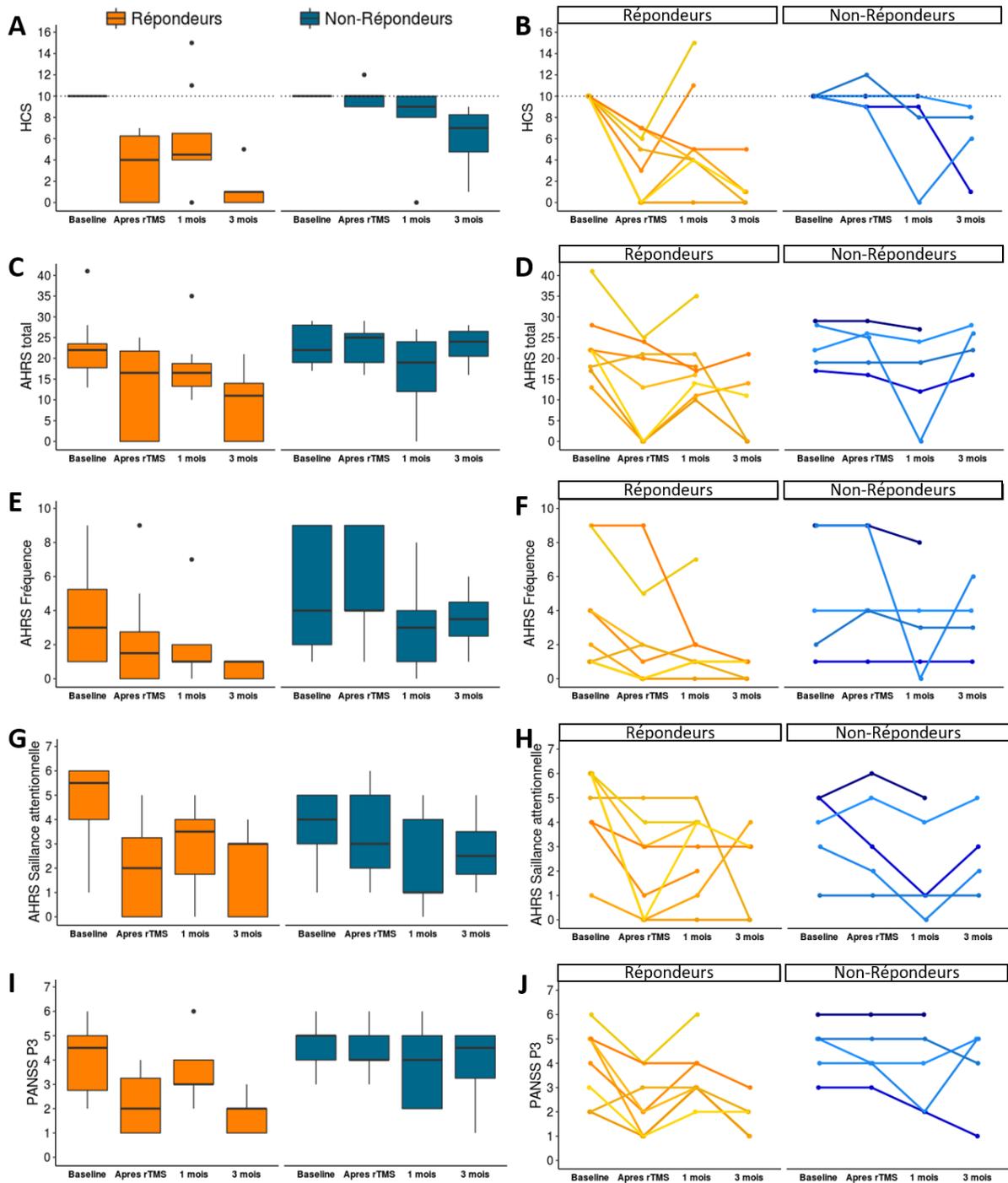


Figure 40. Evolution clinique des HAV à long terme chez les patients atteints de schizophrénie.

Les changements des scores cliniques sont indiqués pour les groupes de patients Répondeurs et Non-Répondeurs en moyenne et écart-type (A, C, E, G et I) et au niveau individuel (B, D, F, H et J) pour l'HCS (A, B), le score total de l'AHRS (C, D), les items fréquence (E, F) et saillance attentionnelle (G, H) de l'AHRS et pour l'item P3 de la PANSS (I, J). Le groupe Répondeur est représenté en orange et le groupe Non-Répondeur en bleu.

Tableau 13.

Scores aux tests neuropsychologiques aux différents temps d'évaluation pour le groupe Répondeurs (R) et Non-Répondeurs (NR) à la rTMS

	Groupe	Baseline (S0)	Après rTMS (S3)	A 1 mois (S7)	A 3 mois (S15)	Friedman <i>p</i>	Wilcoxon <i>p</i>
CVLT							
essai A1	R	-2,34 (1,11)	-0,42 (1,71)	-	-	-	0,343
	NR	-0,23 (1,33)	0,63 (1,18)	-	-	-	
essai A1-5	R	-3,57 (2,27)	-1,84 (2,93)	-	-	-	0,570
	NR	-0,86 (1,01)	-0,22 (1,94)	-	-	-	
essai B	R	-1,56 (0,99)	-1,16 (1,32)	-	-	-	0,570
	NR	-0,20 (2,01)	0,63 (1,20)	-	-	-	
reconnaissance	R	12,5 (1,76)	12,5 (3,99)	-	-	-	0,642
	NR	14,6 (1,14)	13,4 (4,77)	-	-	-	
WCST							
catégorisation	R	-1,12 (1,63)	-2,33 (4,09)	-	-	-	0,091
	NR	-4,12 (4,66)	-0,12 (0,82)	-	-	-	
erreurs	R	1,67 (1,42)	2,58 (3,22)	-	-	-	0,429
	NR	1,56 (2,12)	0,39 (0,58)	-	-	-	
persévération	R	1,86 (2,29)	5,15 (6,06)	-	-	-	0,142
	NR	1,45 (2,80)	0,52 (0,37)	-	-	-	
STROOP							
mot	R	-2,04 (1,00)	-1,79 (1,08)	-2,07 (0,82)	-1,72 (0,86)	0,283	0,012 *
	NR	-1,08 (0,95)	-1,39 (0,76)	-1,30 (0,66)	-1,40 (0,94)	0,543	
couleur	R	-1,30 (1,71)	-1,52 (0,82)	-1,87 (0,60)	-1,57 (0,79)	0,163	0,122
	NR	-1,37 (0,77)	-1,52 (0,66)	-1,54 (1,11)	-1,24 (1,01)	0,253	
interférence	R	-0,19 (0,50)	-0,09 (0,63)	0,17 (0,38)	-0,45 (0,69)	0,264	0,166
	NR	0,01 (0,52)	0,51 (0,61)	0,06 (0,51)	-0,05 (0,41)	0,054 *	
TMT							
temps A	R	3,46 (4,30)	1,48 (2,86)	1,29 (2,64)	3,11 (4,97)	0,033 *	0,343
	NR	2,15 (3,44)	1,06 (1,70)	1,42 (1,81)	1,36 (1,87)	0,801	
temps B-A	R	4,53 (7,26)	4,84 (8,43)	4,81 (8,91)	4,20 (9,46)	0,069	0,755
	NR	3,88 (4,42)	3,29 (4,29)	2,96 (4,34)	0,89 (1,47)	0,272	
erreurs B-A	R	1,91 (4,52)	4,13 (6,35)	2,48 (5,65)	1,21 (5,71)	0,090	0,178
	NR	2,91 (7,12)	1,65 (1,94)	2,64 (3,70)	-0,26 (0,02)	0,329	

Les valeurs affichées correspondent à la moyenne (SD) des scores Z pour les différents tests pour le groupe de patients Répondeurs (R) et Non-Répondeurs (NR). Pour les tests CVLT et WCST (réalisés uniquement avant et après rTMS), des tests de Wilcoxon sur le Δ *Après* – *Avant* est utilisé pour déterminer une différence entre les deux groupes. Pour les tests de Stroop et du TMT, les différences entre avant et après rTMS sont déterminées avec des tests de Wilcoxon entre les deux groupes de patients. Les différences entre la valeur à baseline et les valeurs obtenues après rTMS, à 1 mois et à 3 mois après la fin du traitement sont déterminées par un test de Friedman pour chaque groupe de patients (Répondeurs et Non-Répondeurs). Les valeurs de $p \leq 0,05$ sont indiquées par un astérisque en gras (*). S0 : Semaine 0 (semaine d'évaluation avant rTMS) ; S3 : Semaine 3 (semaine d'évaluation juste après la dernière séance de rTMS) ; S7 : Semaine 7 (semaine d'évaluation 1 mois après la dernière séance de rTMS) ; S15 : semaine 15 (semaine d'évaluation 3 mois après la dernière séance de rTMS). R : groupe Répondeur ; NR : groupe Non-Répondeur.

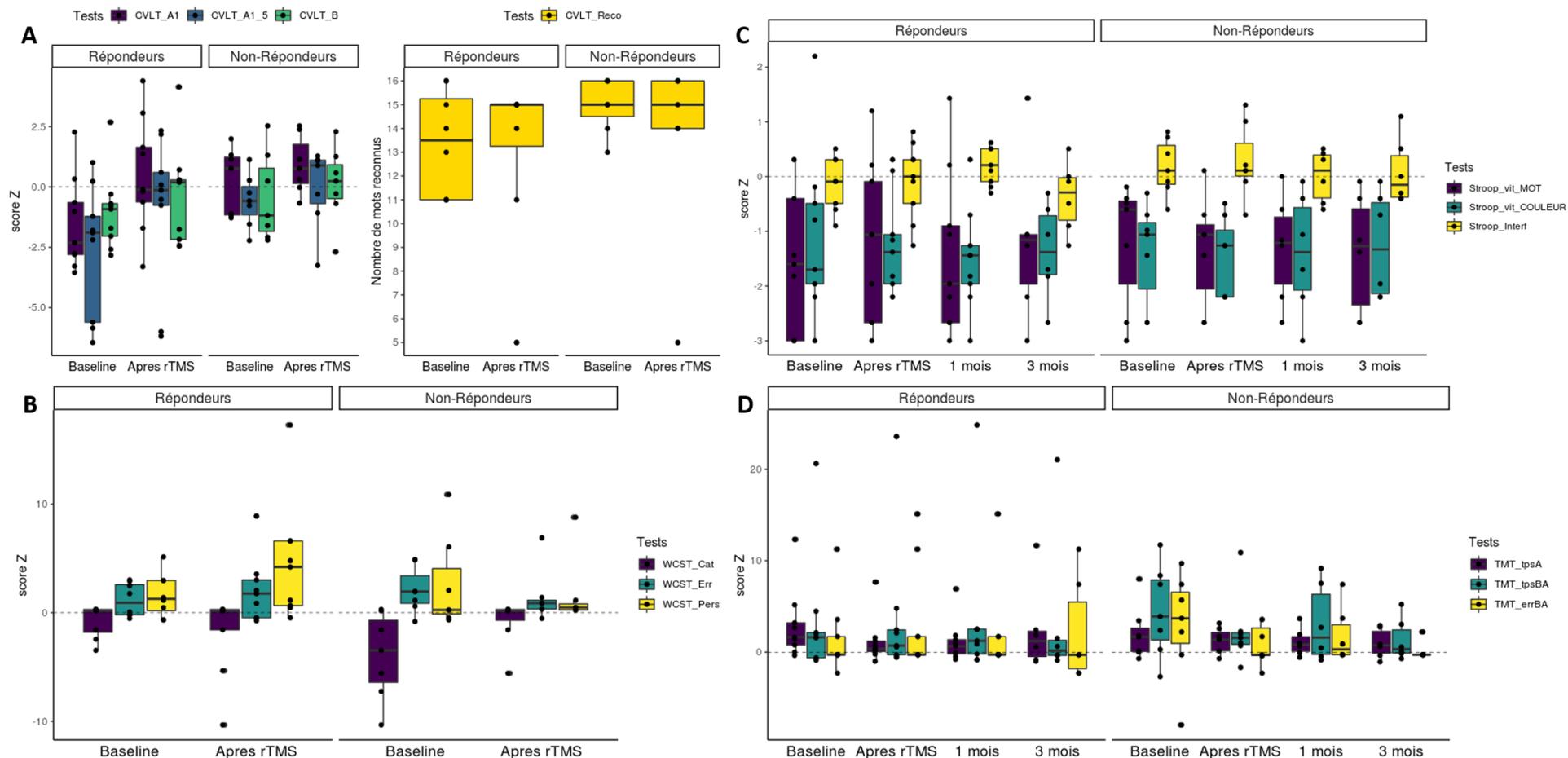


Figure 41. Scores des tests neuropsychologiques chez les patients Répondeurs et Non-Répondeurs.

Les boîtes à moustaches représentent les scores aux tests du CVLT (A), du WCST (B), de Stroop (C) et du TMT (D) à baseline (S0), après rTMS (S3), à 1 mois (S7) et à 3 mois après la dernière séance de rTMS (S15). Les données représentent la moyenne et l'écart à la moyenne (SEM). CVLT_A1 : liste A essai 1 du CVLT; CVLT_A1_5 : liste A essais 1 à 5 du CVLT; CVLT_B : liste B du CVLT; CVLT_Reco : reconnaissance des mots du CVLT; Stroop_MOT : planche MOT de Stroop ; Stroop_COULEUR : planche COULEUR de Stroop ; Stroop_Interf : planche INTERFERENCE ; TMT_tpsA : temps à l'essai A du TMT ; TMT_tpsBA : temps à l'essai B moins l'essai A du TMT ; TMT_errBA : nombre erreurs à l'essai B moins l'essai A du TMT ; WCST_Cat : catégorisation du WCST ; WCST_Err : erreurs au WCST ; WCST_Pers : persévération au WCST.

3. Effets du traitement par rTMS sur la connectivité fonctionnelle au repos

Les analyses sur les cartes de connectivité fonctionnelle au repos montrent des différences significatives entre les groupes Répondeur et Non-Répondeur entre avant et après la fin du traitement par rTMS (seuil non corrigé ; $p < 0,001$). Les patients Répondeurs présentent une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la région stimulée dans la JTP gauche et le précunéus de l'hémisphère droit (coordonnées MNI : $x = 12, y = -60, z = 60$; $p = 0,002$; cluster de 10 voxels). Les patients Non-Répondeurs montrent une diminution de connectivité fonctionnelle entre ces deux régions (**Figure 42**). A un seuil de significativité corrigé, une tendance non significative est observée pour cette différence de connectivité fonctionnelle entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs (seuil corrigé FDR ; $p = 0,069$).

Le changement de connectivité fonctionnelle après rTMS entre la région stimulée et le précunéus droit est positivement corrélé avec l'amélioration clinique des HAV selon l'HCS ($\rho = 0,71$; $p = 0,007$). Cependant, cette même corrélation n'est pas retrouvée lorsque l'amélioration clinique est mesurée avec l'AHRS ($\rho = -0,33$; $p = 0,272$).

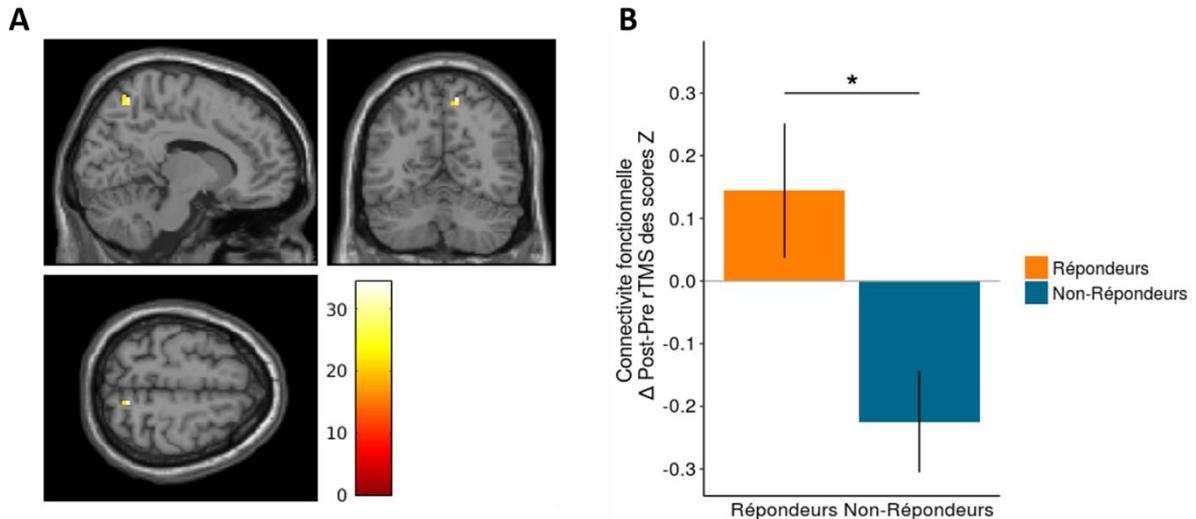


Figure 42. Effet du traitement par rTMS sur la connectivité fonctionnelle au repos.

(A) Carte de connectivité fonctionnelle montrant une différence entre avant et après rTMS entre les deux groupes de patients. Après traitement par rTMS, les patients Répondeurs présentent une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la région corticale stimulée (aire de Wernicke) et le précunéus droit (coordonnées MNI : $x = 12, y = -60, z = 60$; cluster de 10 voxels) (seuil non corrigé, $p < 0,001$). La barre de couleur représente les valeurs de F. (B) La représentation en *barplots* indique la différence de connectivité fonctionnelle au repos après moins avant rTMS, entre la région stimulée dans la JTP gauche et le précunéus droit, chez les Répondeurs (orange) et les Non-Répondeurs (bleu). Les barres d'erreurs correspondent à l'écart-type.

4. Groupe Placebo

Lors de la réalisation des analyses de cette étude, seulement quatre patients étaient randomisés dans le bras placebo de rTMS. Ce faible nombre de patients ne nous a pas permis de les inclure dans les analyses statistiques et de les comparer aux patients ayant reçu le traitement actif par rTMS (n = 13). Sur ces quatre patients, deux présentent une diminution de plus de 30 % des HAV sur le score de l'HCS entre avant et après 10 jours de rTMS et sont donc classifiés comme étant Répondeurs au traitement placebo. Les deux autres patients du groupe Placebo ne rapportent aucun changement entre avant et après thérapie ; ils sont donc considérés comme Non-Répondeurs. Le **tableau 14** résume les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients du groupe Placebo. Dans notre échantillon, les patients Répondeurs au traitement placebo sont des hommes avec une fréquence d'apparition des HAV faible avant thérapie, tandis que les patients Non-Répondeurs sont des femmes avec des HAV très fréquentes avant rTMS. Un mois après la fin du traitement par rTMS, la réduction des HAV est encore observée chez les deux patients Répondeurs au traitement placebo. Trois mois après la fin du traitement par rTMS, un des deux patients présente toujours une amélioration clinique des HAV ; le second patient a dû être sorti de l'étude à cause d'une rechute des HAV. Les patients considérés comme Non-Répondeurs au traitement par rTMS placebo ne présentent pas de changements majeurs dans leur symptomatologie hallucinatoire à un mois et à trois mois après la fin du traitement par rTMS.

Tableau 14.

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients du groupe Placebo.

Caractéristiques	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age (ans)	26	47	51	54
Sexe	homme	homme	femme	femme
Durée de la maladie (années)	1	21	19	25
Statut Fumeur (cigarettes/jour)	fumeur (15)	non-fumeur	non-fumeur	non-fumeur
Situation	étudiant	sans profession	sans profession	sans profession
AHRS total baseline	24	26	27	36
AHRS fréquence baseline	2	1	9	7
Réponse rTMS	Répondeur	Répondeur	Non-Répondeur	Non-Répondeur
HCS Avant rTMS	10	10	10	10
Après rTMS	5	1	10	10
1 mois post-rTMS	0	0	9	10
3 mois post-rTMS	0	NA	9	10
AHRS Avant rTMS	24	26	27	36
Après rTMS	18	11	31	31
1 mois post-rTMS	0	0	26	31
3 mois post-rTMS	0	NA	27	31

5. Sécurité et effets indésirables du protocole de rTMS

Notre protocole de rTMS n'a pas entraîné d'effets indésirables graves chez les participants. Les séances de rTMS étaient bien tolérées par les patients. Toutefois, la stimulation provoquait une légère contraction de la mâchoire inférieure gauche due au placement de la bobine de TMS à proximité des muscles de la mâchoire. Cette contraction n'était cependant pas douloureuse pour les patients.

Discussion de l'étude 2B

L'objectif de cette étude était d'investiguer et quantifier l'efficacité d'un traitement par rTMS à 1 Hz sur les HAV pharmaco-résistantes chez des patients atteints de schizophrénie. Nous avons montré une réduction de la sévérité des HAV après un traitement de 20 séances de rTMS à 1 Hz sur l'aire de Wernicke, compris dans la JTP gauche, chez les patients Répondeurs comparés aux patients Non-Répondeurs. Cette réduction n'était cependant pas maintenue à long terme. De plus, nous avons observé une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'aire de Wernicke et le précunéus droit dans le groupe Répondeur et une diminution de connectivité entre ces deux régions dans le groupe Non-Répondeur. La connectivité fonctionnelle entre l'aire de Wernicke et le précunéus droit était corrélée positivement avec l'amélioration clinique des HAV.

Effets cliniques d'un traitement de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche

Nos résultats indiquent qu'un protocole de 20 séances de rTMS active à 1 Hz appliquée sur la JTP gauche, à raison de deux séances par jour pendant 10 jours ouvrés, entraîne une réduction de la sévérité des HAV. Plus spécifiquement, nous avons rapporté une réduction significative de la fréquence et de la saillance attentionnelle des HAV à la fin du traitement par rTMS. Ces résultats sont en accord avec les données issues des méta-analyses montrant une efficacité clinique de la rTMS à 1 Hz sur les HAV dans la schizophrénie (Aleman et al., 2007; Freitas et al., 2009; Lefaucheur et al., 2014, 2020; Slotema et al., 2012, 2014). De plus, une réduction de la fréquence des HAV a été rapporté dans des essais contrôlés et randomisés après rTMS (Hoffman et al., 2005, 2013; Lee et al., 2005; Vercammen et al., 2009). Une réduction

de la saillance attentionnelle portée aux HAV a aussi été montré dans une étude ouverte chez 12 patients avec un diagnostic de schizophrénie (Horacek et al., 2007).

A la fin du traitement par rTMS, une différence significative entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs a été observée sur les échelles cliniques de l'HCS et de l'item P3 de la PANSS. Ce résultat suggère que les changements cliniques entre les deux groupes étaient plus accentués avec l'HCS et l'item P3 en comparaison à l'AHRs. L'HCS et l'item P3 de la PANSS sont des items évaluant de manière globale la sévérité des hallucinations et pourraient être plus sensibles au changement, contrairement aux échelles plus détaillées, comme l'AHRs, qui seraient moins sensibles pour discriminer des modifications entre avant et après thérapie. Dans leur méta-analyse sur l'efficacité thérapeutique de la rTMS à 1 Hz sur les HAV, Tranulis et al. ont souligné que le type d'évaluation utilisé était un facteur important d'hétérogénéité entre les études (Tranulis et al., 2008). Les auteurs ont suggéré que l'HCS serait plus sensible aux changements induits par la rTMS que l'AHRs. Par conséquent, nous proposons d'utiliser l'HCS pour évaluer les effets thérapeutiques globaux de la rTMS sur les HAV et l'AHRs pour obtenir une évaluation plus précise des différents aspects des HAV comme la fréquence d'apparition.

Cependant, cette amélioration clinique des HAV constatée après la fin des séances de rTMS (S3) n'est pas maintenue lors des évaluations à plus long terme, un mois (S7) et trois mois (S15) plus tard. Ce résultat est en accord avec une méta-analyse rapportant que l'effet thérapeutique de la rTMS sur les HAV n'était plus significatif à un mois après traitement (Slotema et al., 2012). Cependant, plusieurs autres études ont montré une réduction de la sévérité des HAV deux mois ou plus après rTMS active comparée au placebo (Chibbaro et al., 2005; Hoffman et al., 2000, 2003, 2005; Poulet et al., 2005). Nos résultats ont montré une augmentation de la sévérité des HAV à un mois et puis une réduction de la sévérité des HAV à trois mois post-rTMS, lesquelles n'étaient pas significativement différentes des valeurs à baseline. Ce pattern observé chez les patients Répondeurs au traitement actif par rTMS pour les trois échelles évaluant les hallucinations (HCS, AHRs et P3 de la PANSS) devrait donc être interprété avec précaution. Nous suggérons que la variabilité dans l'évolution clinique des patients expliquerait ce pattern de réduction-augmentation-réduction de la sévérité des HAV. Sur les huit patients du groupe Répondeur, la moitié présentait une augmentation de la sévérité des HAV à un mois tandis que l'autre moitié présentait une réduction ou une stabilisation du score sur l'échelle HCS. Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure que la sortie de l'étude de trois patients avant l'évaluation à trois mois post-rTMS (deux perdus de vue et une rechute des HAV) puisse expliquer cette seconde diminution des HAV à trois mois.

Dans le groupe Non-Répondeur, l'évolution individuelle des patients indiquait un possible effet différé de la rTMS pour un patient avec une réduction des HAV apparaissant seulement un mois post-rTMS. Des effets retardés de l'efficacité thérapeutique de la rTMS ont été reportés dans d'autres études de rTMS pour le traitement des HAV (Chibbaro et al., 2005; Klirova et al., 2013; Plewnia et al., 2014) et pour les symptômes négatifs de la schizophrénie (Z. Li et al., 2016) et aussi pour la dépression (Duprat et al., 2016). Une prolongation du nombre de séances cumulées de rTMS pour ces patients pourrait être une option thérapeutique possible pour réduire la sévérité des HAV.

Dans notre étude, un total de 20 séances de rTMS à 1Hz (1200 impulsions par séance) a été administrée sur 10 jours, soit un total de 24000 impulsions. Ce nombre d'impulsions est supérieur à celui généralement appliqué dans d'autres études (Bais et al., 2014; Brunelin et al., 2006; Hoffman et al., 2013; Lee et al., 2005; Poulet et al., 2005; Vercammen et al., 2009), bien qu'aucun consensus ne soit établi quant au nombre d'impulsions électromagnétiques a délivré pour une efficacité optimale de la rTMS pour le traitement des HAV dans la schizophrénie. Deux études randomisées et contrôlées ont appliqué un traitement par rTMS délivrant un total de 24000 impulsions sur quatre semaines, à raison d'une séance par jour (Blumberger et al., 2012; de Jesus et al., 2011) et ont rapporté des résultats négatifs sur l'effet thérapeutique de la stimulation sur les HAV. Bien que nous montrions une amélioration des HAV chez les patients Répondeurs après 10 jours de traitement actif, ces résultats nécessitent d'être confirmés en prenant en compte les patients d'un groupe élargi de patients traités par stimulation placebo dans les analyses.

Il a été montré que l'augmentation du nombre d'impulsions électromagnétiques (Peinemann et al., 2004; Quartarone et al., 2005; Touge et al., 2001) ainsi que le nombre cumulé de séances (Schulze et al., 2018) augmentaient significativement les effets de la rTMS sur l'excitabilité corticale. L'administration de deux séances de rTMS par jour a montré un bénéfice clinique similaire à un traitement comprenant une séance par jour délivrée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche pour le traitement de la dépression majeure (Modirrousta et al., 2018). Un même niveau d'amélioration clinique était observé plus rapidement chez les patients répondeurs au traitement avec deux séances par jour comparés aux patients répondeurs au traitement avec une séance par jour. De plus, l'administration de deux séances quotidiennes offrait moins de contraintes de déplacement pour le patient.

Ces dernières années, plusieurs études ont suggérés qu'un protocole de rTMS dit « accélérée » ou « intensive » potentialiserait l'efficacité thérapeutique de la stimulation, principalement pour le traitement de la dépression (Baeken et al., 2013; Cole et al., 2020; Duprat et al., 2016; Fitzgerald et al., 2018, 2020). Ce protocole consiste à délivrer plusieurs séances de rTMS par jour (entre 5 à 10) avec une pause entre chaque séance (entre 15 et 60 min). Leurs résultats ont rapporté une réduction de la symptomatologie dépressive en seulement quatre ou cinq jours de stimulation intensive. Ce type de protocole entraîne peu d'effets indésirables, lesquels sont une fatigue et un inconfort chez les patients lors de la stimulation. Néanmoins, des études ouvertes ont rapporté une efficacité thérapeutique similaire entre le protocole de rTMS intensive (haute fréquence ou en TBS) et standard pour le traitement de la dépression (Fitzgerald et al., 2018, 2020). Le développement des protocoles de stimulation intensive offrirait une perspective nouvelle dans le traitement des HAV résistantes.

Effets neuropsychologiques d'un traitement de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche

Globalement, nous avons montré que le traitement par rTMS n'induisait pas d'effets délétères des fonctions neurocognitives chez les patients avec un diagnostic de schizophrénie, en accord avec d'autres données de la littérature (Blumberger et al., 2012; Lage et al., 2016; Mittrach et al., 2010). Cependant, nous avons observé une altération transitoire des capacités d'inhibition au test de Stroop (*interférence*) chez les patients Non-Répondeurs à la fin du traitement actif de rTMS. La stimulation de la JTP gauche chez ces patients aurait pu entraîner une diminution transitoire de l'activité cérébrale au sein du cortex préfrontal impliqué dans ce processus cognitif (Laird et al., 2005; Nee et al., 2007). D'autre part, nous avons observé une évolution opposée des performances sur la planche Mot au test de Stroop entre les patients Répondeurs (augmentation des scores Z) et Non-Répondeurs (diminution des scores Z) entre avant et après rTMS. Toutefois, l'analyse intra-groupe ne montrait pas de différence significative au cours du temps.

Effets cérébraux d'un traitement de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche

Nous avons aussi rapporté une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'aire de Wernicke de la JTP gauche et le précunéus droit après rTMS chez les patients Répondeurs et une diminution de connectivité entre ces deux régions chez les patients Non-Répondeurs. Le

changement de connectivité fonctionnelle entre ces deux régions était corrélé avec l'amélioration clinique des HAV évaluée avec l'HCS. Ces résultats suggèrent que l'effet du traitement par rTMS, appliquée sur l'aire de Wernicke, n'était pas uniquement restreint à cette région et avait un impact sur des régions cérébrales distantes de la région stimulée. Ces données sont en accord avec la littérature montrant un effet à distance de la rTMS chez des sujets sains (Gaudeau-Bosma et al., 2013; Nahas et al., 2001; Paus et al., 2001) et dans la schizophrénie (Bais et al., 2017; Horacek et al., 2007; Vercammen, Knegtering, Liemburg, et al., 2010).

Le précunéus est une région du cortex pariétal appartenant au DMN (Andrews-Hanna, 2012; Cavanna & Trimble, 2006; Fransson & Marrelec, 2008; Utevsky et al., 2014). Ce réseau joue un rôle majeur dans les processus cognitifs tels que la pensée spontanée, l'introspection, la référence à soi, l'attention ou encore la mémoire épisodique (Broyd et al., 2009; Fransson & Marrelec, 2008; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012). Plus particulièrement, le précunéus est impliqué dans la mémoire épisodique et la conscience de soi. Plusieurs études ont montré que des altérations au sein du DMN seraient à l'origine de la génération des HAV dans la schizophrénie (Alonso-Solís et al., 2015; Jardri et al., 2013; Rotarska-Jagiela et al., 2010). Les HAV émergeraient alors d'un désengagement spontané du DMN (une moindre connectivité fonctionnelle entre les régions du réseau), corrélé avec une hyperactivation dans les régions sensorielles associatives comme l'insula antérieure, le gyrus frontal inférieur, le cortex pariétal inférieur et le gyrus temporal supérieur pour la modalité auditive (Jardri et al., 2013). Dans la présente étude, nous suggérons que le traitement par rTMS à 1 Hz induisait une inhibition de l'activité corticale au niveau de la JTP gauche chez les patients Répondeurs au traitement entraînant une restauration de la connectivité fonctionnelle intrinsèque au sein du DMN (JTP et précunéus). Cette augmentation de la connectivité fonctionnelle aboutirait alors à une réduction de la sévérité des HAV en améliorant ainsi les processus de mémoire, de conscience de soi et de traitement introspectif, pour lesquels le précunéus joue un rôle essentiel (Cavanna & Trimble, 2006). Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude de neurostimulation dans laquelle les auteurs ont montré une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos entre la JTP gauche et le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, le gyrus angulaire gauche et le précunéus après un traitement par tDCS actif comparé à la stimulation placebo (Mondino et al., 2016). Ils n'ont pas rapporté de corrélation entre cette augmentation et l'amélioration clinique des HAV. Les auteurs ont suggéré que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos entre le JTP gauche et le précunéus après tDCS améliorerait les processus mnésiques et de référence à soi conduisant à une diminution de la perception de la parole interne comme

provenant d'une source externe. Il serait intéressant d'explorer d'éventuelles modifications de la connectivité fonctionnelle chez des patients Répondeurs au traitement placebo afin de déterminer si cette observation était spécifique de l'effet de la rTMS active. Des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux appréhender l'interaction entre la JTP gauche et le précunéus dans le symptôme des HAV.

D'autre part, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre ces deux régions chez les patients Non-Répondeurs à la rTMS n'induisait pas une aggravation clinique des HAV. Il est possible que les mécanismes sous-jacents des HAV chez ces patients étaient distincts des mécanismes présents chez les patients Répondeurs. Néanmoins, nous n'avons pas montré de différence de connectivité fonctionnelle au repos entre ces deux groupes de patients avant thérapie dans nos précédents travaux (cf. Etude 2A). Les effets induits par la rTMS chez les patients Non-Répondeurs suggèrent aussi que les paramètres de rTMS utilisés ne seraient pas les plus adaptés pour induire une amélioration des HAV pour ce groupe de patients. Des études additionnelles seront nécessaires pour comprendre pourquoi les patients présentent des modifications cérébrales distinctes voire opposées suite à un même traitement de rTMS alors qu'ils ne présentent pas de différences cérébrales avant thérapie.

Limites

La principale limite de cette étude est l'impossibilité de comparer le groupe de patients traités en actif avec le groupe placebo, à cause du faible nombre de participants dans ce dernier. Nous ne pouvons donc pas exclure que les changements cliniques, cognitifs et cérébraux observés après thérapie par rTMS ne soient pas dus à un effet placebo. La poursuite du recrutement des patients permettra dans l'avenir de comparer le groupe actif au groupe placebo. Une autre limite qui nous semble important de mentionner est la définition de la notion de répondeur au traitement par rTMS sur la base d'une échelle clinique. Une diminution du score HCS traduisant une amélioration des HAV n'était pas toujours en accord avec une réduction du score sur l'AHRS. Cependant, ces observations ne concernaient que deux participants et restaient donc marginales par rapport à l'échantillon total de patients.

Conclusion

Notre étude a montré une réduction significative de la sévérité des HAV à la suite d'un traitement par rTMS à 1 Hz appliquée sur l'aire de Wernicke dans la JTP gauche chez les patients atteints de schizophrénie, et plus particulièrement une réduction de la fréquence et de la saillance attentionnelle des HAV. Une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos en IRMf entre la région stimulée et le précunéus droit chez les patients Répondeurs à la thérapie, corrélée positivement avec la réduction des HAV après rTMS, suggère que la réduction des HAV pourrait être sous-tendue par une restauration de la connectivité entre les régions impliquées dans les processus du langage, de la mémoire et de l'introspection. Nos résultats devraient cependant être interprétés avec prudence puisqu'ils ne tiennent pas compte du groupe placebo et nécessitent d'être confirmés dans des études randomisées, contrôlées avec une intervention placebo sur une cohorte de patients plus large.

CHAPITRE 7

Etude 3 : Modéliser le champ électrique induit par la TMS peut-il nous aider à prédire la réponse au traitement des HAV dans la schizophrénie ?

Objectifs

La rTMS est un outil thérapeutique prometteur pour le traitement des HAV dans la schizophrénie. Cependant, son bénéfice clinique reste modéré et variable d'un patient à l'autre avec un grand nombre de patients ne présentant pas ou peu d'amélioration significative des HAV comparé au traitement placebo. Récemment, des méthodes computationnelles ont été utilisées pour modéliser la distribution spatiale et la force du champ électrique induit par la TMS dans le cerveau. Elles permettent ainsi de mieux comprendre comment certains paramètres de stimulation, comme le placement et l'orientation de la sonde, ou certaines caractéristiques anatomiques individuelles de la tête et du cerveau des sujets stimulés influencent la distribution spatiale du champ électrique, et donc potentiellement l'effet de la TMS dans le cortex cérébral.

Dans cette étude, nous utilisons une méthode de modélisation biophysique pour analyser la distribution spatiale du champ électrique induit par la TMS dans des modèles de tête réalistes créés à partir des volumes acquis en IRM chez les 13 patients atteints de schizophrénie ayant reçu un traitement actif par rTMS (dans l'étude 2 de ce travail de thèse). L'objectif est de voir si l'amélioration clinique chez ces patients peut être expliquée par la distribution ou la force du champ électrique induit par rTMS.

Résultats

1. Force du champ électrique (« normE ») dans la région stimulée

La force du champ électrique induit dans la région stimulée par TMS, c'est-à-dire l'aire de Wernicke inclus dans le gyrus temporal supérieur postérieur gauche, varie entre 1,250 V/m

et 1,720 V/m selon les modèles de tête de chaque patient. Les valeurs maximales de la force du champ électrique (« normE ») chez les patients sont principalement identifiées dans le gyrus temporal supérieur et/ou moyen postérieur gauche, donc proche de la région ciblée par rTMS (**Figures 43, 44 et 45**). En revanche, la distribution spatiale du champ électrique varie grandement d'un modèle de tête à l'autre.

Les valeurs maximales de la force du champ électrique dans la région stimulée sont corrélées négativement avec l'épaisseur de l'os crânien ($\rho = -0,70$; $p = 0,010$; **Figure 46A**) et la distance entre le cuir chevelu et le cortex cérébral ($\rho = -0,71$; $p = 0,007$; **Figure 46B**). En revanche, la force du champ électrique n'est pas corrélée avec la distance entre le cuir chevelu et l'os crânien ($\rho = -0,38$; $p = 0,224$; **Figure 46C**), l'épaisseur corticale de la région stimulée ($\rho = 0,03$; $p = 0,921$; **Figure 46D**), l'épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal supérieur gauche ($\rho = -0,13$; $p = 0,669$; **Figure 46E**) et le volume de LCR mesuré au niveau du gyrus temporal supérieur gauche ($\rho = -0,21$; $p = 0,482$; **Figure 46F**).

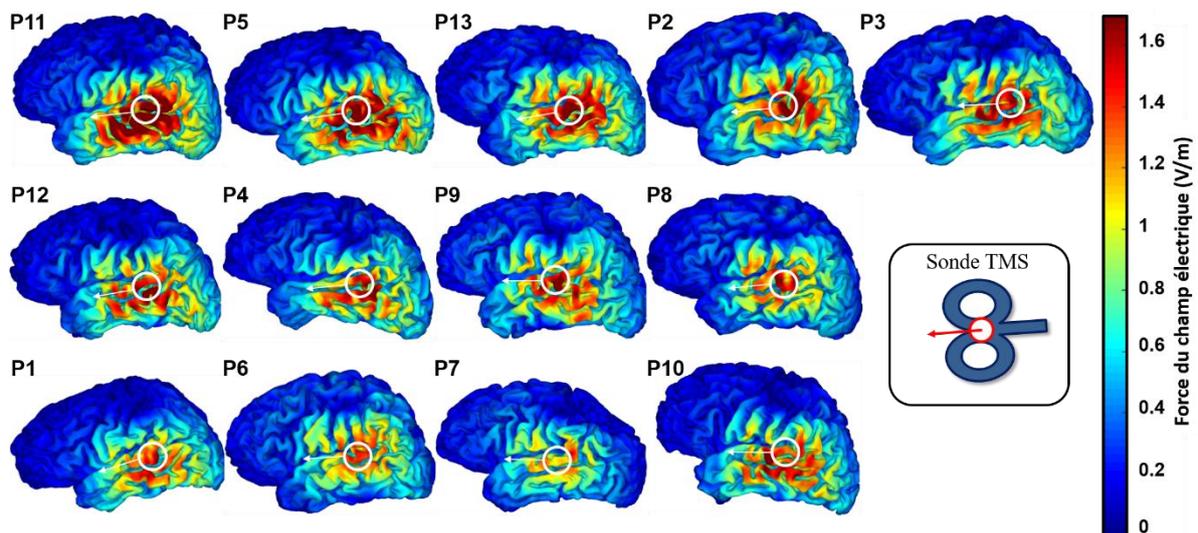


Figure 43. Distribution et force du champ électrique induit par rTMS à 1 Hz (espace natif).

La force du champ électrique induit par rTMS (« normE ») pour chaque patient est représentée dans l'espace natif de chaque sujet (de P1 à P13, tous stimulés en actif) sur une reconstruction 3D de chaque cerveau individuel (hémisphère gauche uniquement). Les modèles des patients sont présentés dans l'ordre décroissant des valeurs de « normE » dans notre ROI (région ciblée en rTMS, aire de Wernicke dans la JTP gauche) de gauche à droite et du haut vers le bas. La barre de couleur représente la force du champ électrique « normE » en V/m. Le cercle et la flèche blancs indiquent le centre de la région stimulée et la direction de la sonde TMS, respectivement, pour chaque sujet comme représenté dans l'encadré.

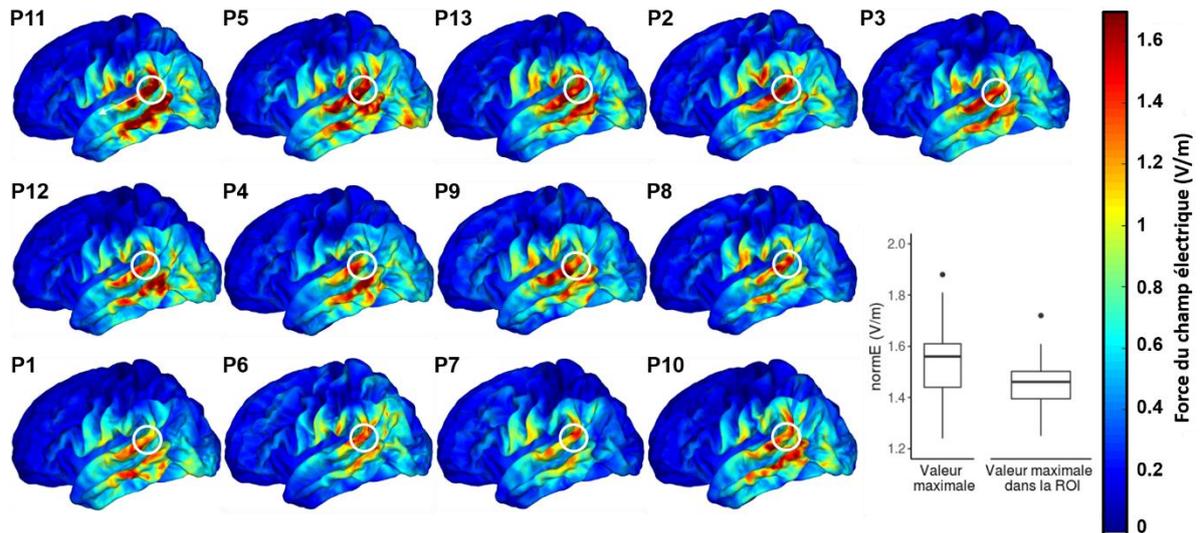


Figure 44. Distribution et force du champ électrique induit par rTMS à 1 Hz (espace normalisé).

Force du champ électrique induit par rTMS (« normE ») pour chaque patient présenté dans l'espace cérébral normalisé « *fsaverage* » fourni par Freesurfer (de P1 à P13, tous stimulés en actif) sur une reconstruction 3D de chaque cerveau individuel (hémisphère gauche uniquement). Les modèles de chaque patient sont présentés dans l'ordre décroissant des valeurs de « normE » dans notre ROI (région ciblée en rTMS, aire de Wernicke dans la JTP gauche) de gauche à droite et du haut vers le bas. La barre de couleur représente la force du champ électrique « normE » en V/m. Les boîtes à moustaches représentent la variabilité de la force du champ électrique induit par TMS dans le cerveau entier (à gauche) et dans la région stimulée (à droite). Les boîtes à moustaches indiquent la médiane ainsi que la valeur maximum et minimum pour l'ensemble des patients. Le cercle et la flèche blancs indiquent le centre de la région stimulée et la direction de la sonde TMS, respectivement.

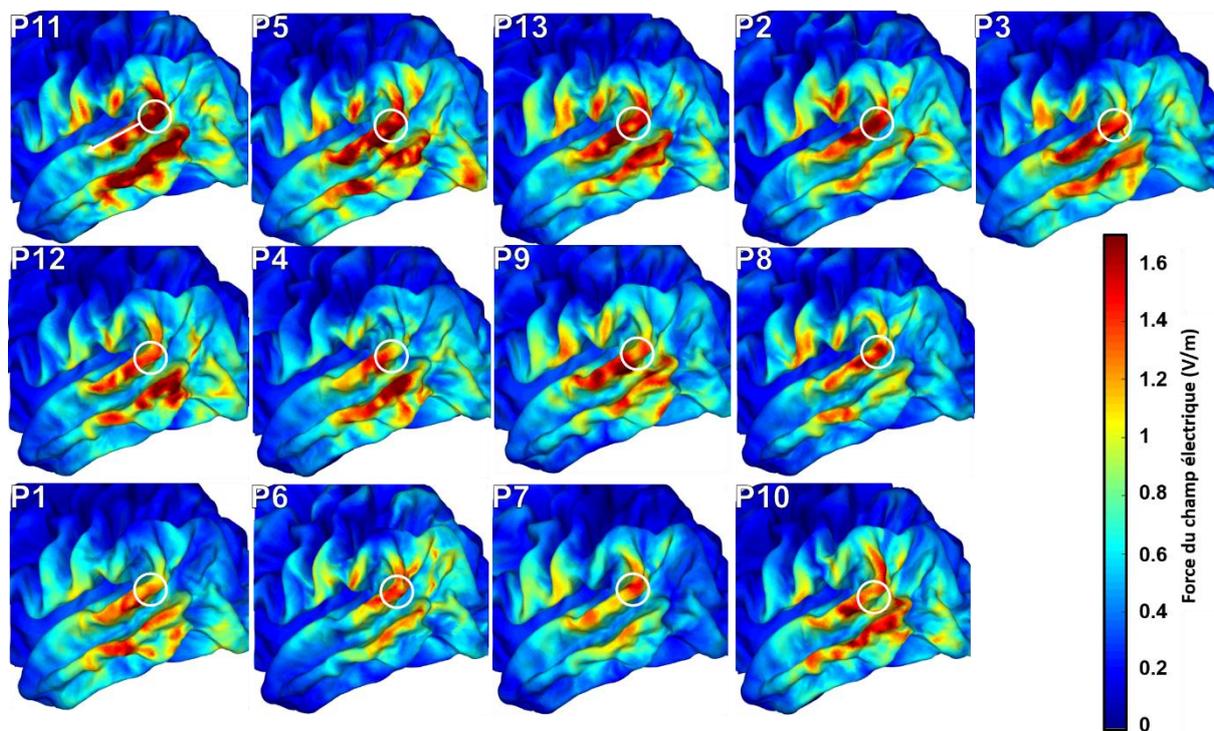


Figure 45. Agrandissement de la figure 44 sur la région du lobe temporal.

La figure représente la force du champ électrique induit par rTMS (« normE ») pour chaque patient présenté dans l'espace normalisé « *fsaverage* » fourni par Freesurfer (de P1 à P13, tous stimulés en actif) sur une reconstruction 3D de chaque cerveau individuel (hémisphère gauche uniquement). Les modèles des patients sont présentés dans l'ordre décroissant des valeurs de « normE » dans notre ROI (région ciblée en rTMS, aire de Wernicke dans la JTP gauche) de gauche à droite et du haut vers le bas. La barre de couleur représente la force du champ électrique « normE » en V/m. Le cercle et la flèche blancs indiquent le centre de la région stimulée et la direction de la sonde TMS, respectivement.

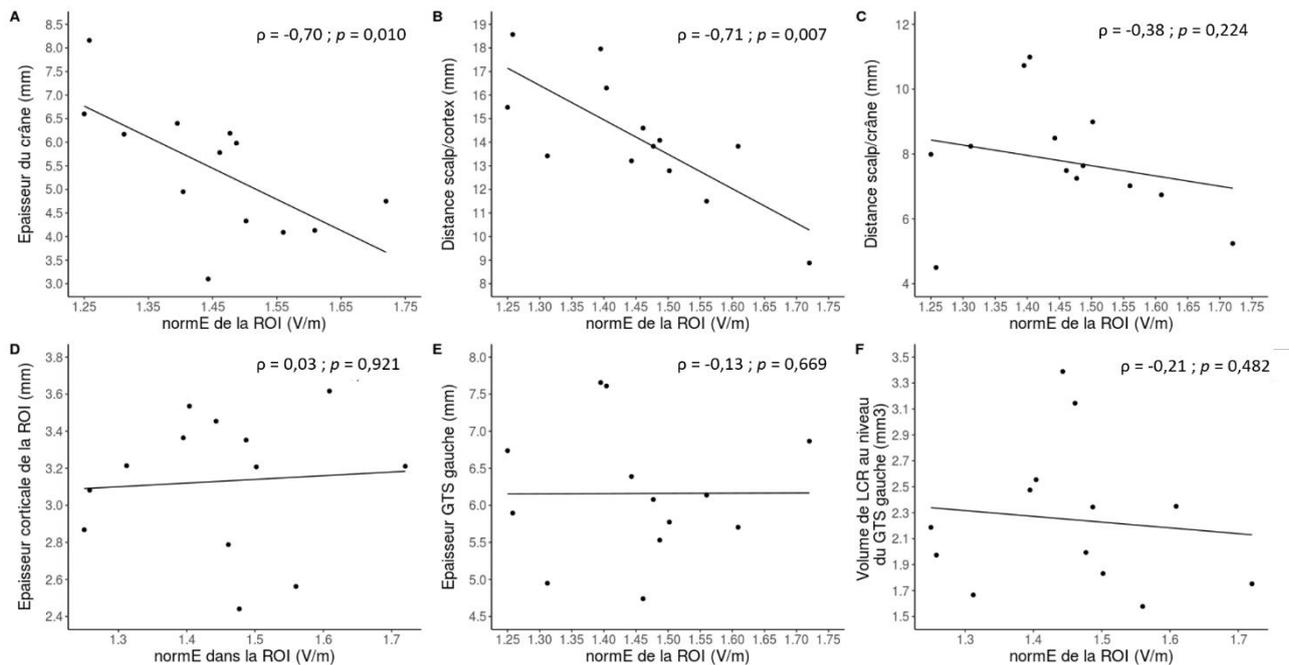


Figure 46. Corrélations entre les valeurs de la force du champ électrique induit par TMS (« normE ») dans la région corticale stimulée et des mesures anatomiques au niveau de la région stimulée.

Six mesures sont corrélées : (A) l'épaisseur de l'os crânien, (B) la distance entre le cuir chevelu et le cortex cérébral, (C) la distance entre le cuir chevelu et l'os crânien, (D) l'épaisseur corticale de la région stimulée par rTMS, (E) l'épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal supérieur gauche et (F) le volume de LCR moyen mesuré au niveau du gyrus temporal supérieur gauche. Le coefficient de corrélation de Spearman ρ et la valeur de p sont indiqués sur chaque graphique de corrélation.

2. Composante normale du champ électrique (« E.normal »)

Les valeurs maximales de la composante normale du champ électrique induit par TMS sont principalement localisées dans les sillons mais aussi au niveau des gyri. Nous observons un flux de courant entrant principalement dans la partie caudale du cerveau (lobes occipital et temporo-pariétal caudal) et un flux sortant dans la partie plus rostrale du cerveau (lobes pariétal et temporal antérieur) pour chacun de nos participants, indiquant un sens du courant postéro-antérieur (**Figure 47**). Les valeurs maximales de la composante normale varient d'un participant à l'autre allant de 0,782 à 1,120 V/m (**Figure 48**).

Les valeurs maximales de la composante normale du champ électrique sont corrélées négativement avec l'épaisseur de l'os crânien ($\rho = -0,64$; $p = 0,021$; **Figure 49A**) et la distance entre le cuir chevelu et le cortex cérébral ($\rho = -0,77$; $p = 0,002$; **Figure 49B**). En revanche, la

composante normale du champ électrique n'est pas corrélée avec la distance entre le cuir chevelu et l'os crânien ($\rho = -0,37$; $p = 0,217$; **Figure 49C**), l'épaisseur corticale de la région stimulée ($\rho = 0,02$; $p = 0,949$; ; **Figure 49D**), l'épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal supérieur gauche ($\rho = -0,09$; $p = 0,765$; **Figure 49E**) et le volume de LCR mesuré au niveau du gyrus temporal supérieur gauche ($\rho = -0,27$; $p = 0,373$; **Figure 49F**). De plus, nous notons que l'épaisseur du crâne est fortement corrélée avec la distance entre le scalp et le cortex ($\rho = 0,72$; $p = 0,005$).

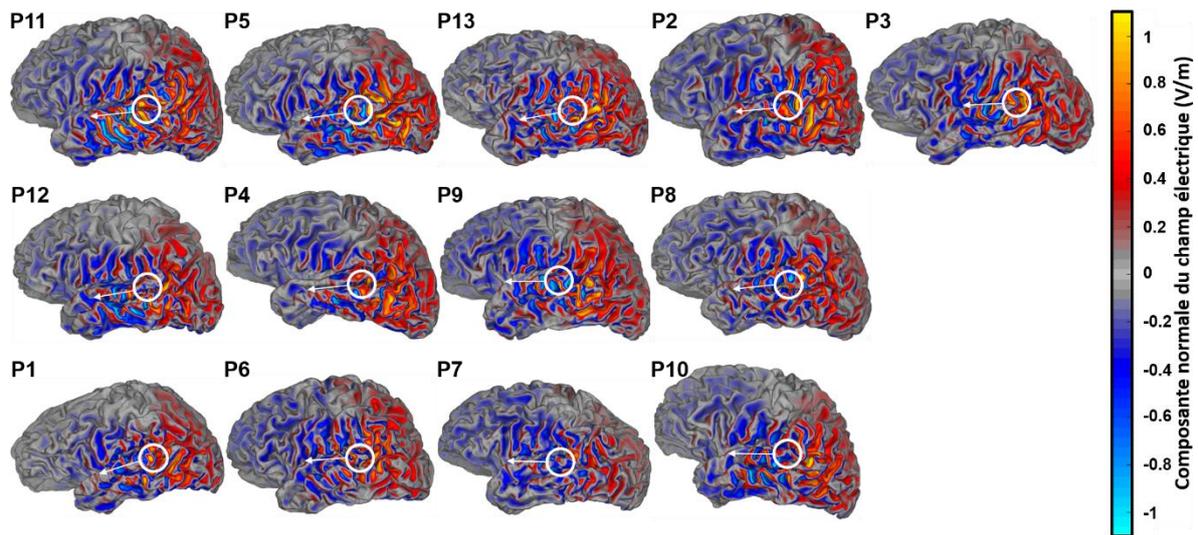


Figure 47. Composante normale du champ électrique induit par rTMS à 1 Hz (espace natif).

La composante normale du champ électrique (« E.normal ») pour les patients (P1 à P13) est représentée dans l'espace natif du sujet sur une reconstruction 3D de chaque cerveau individuel (hémisphère gauche uniquement). Les modèles des patients sont présentés dans l'ordre décroissant des valeurs de « E.normal » dans notre ROI (région ciblée en rTMS, aire de Wernicke dans la JTP gauche) de gauche à droite et du haut vers le bas. La barre de couleur représente la force du champ électrique « E.normal » en V/m. Les couleurs chaudes (valeurs positives) représentent le courant entrant dans le cerveau tandis que les couleurs froides (valeurs négatives) représentent le courant sortant. Le cercle et la flèche blancs indiquent le centre de la région stimulée et la direction de la sonde TMS, respectivement.

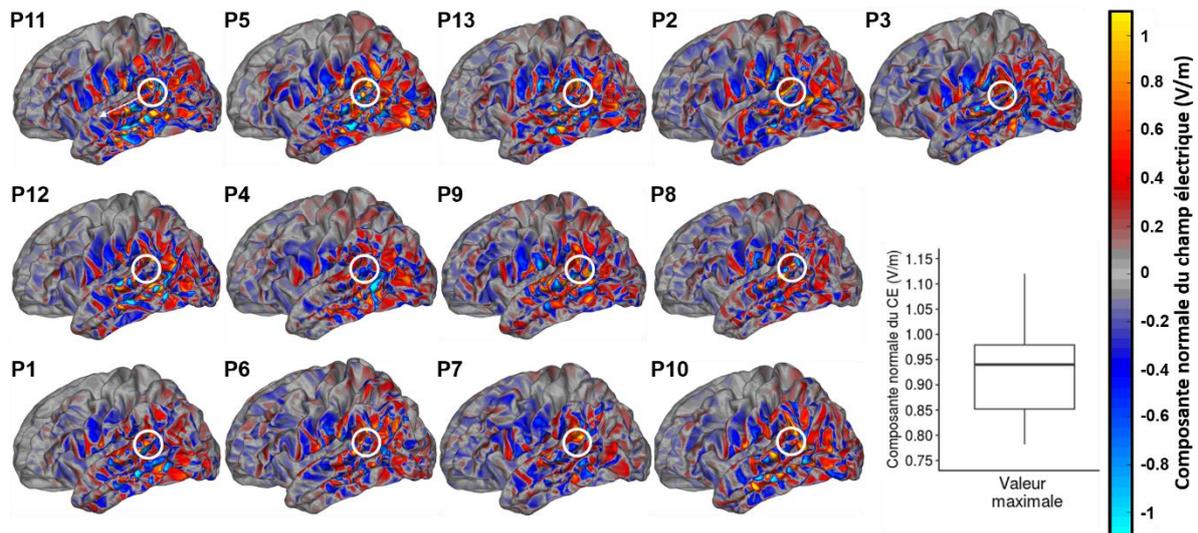


Figure 48. Composante normale du champ électrique induit par rTMS à 1 Hz (espace normalisé).

Composante normale du champ électrique (« E.normal ») pour les patients (P1 à P13) présenté dans l'espace normalisé « *fsaverage* » fourni par Freesurfer sur une reconstruction 3D de chaque cerveau individuel (hémisphère gauche uniquement). Les modèles des patients sont présentés dans l'ordre décroissant des valeurs de « E.normal » dans notre ROI (région ciblée en rTMS, aire de Wernicke dans la JTP gauche) de gauche à droite et du haut vers le bas. La barre de couleur représente la force du champ électrique « E.normal » en V/m. Les couleurs chaudes (valeurs positives) représentent le courant entrant dans le cerveau tandis que les couleurs froides (valeurs négatives) représentent le courant sortant. La boîte à moustache représente la variabilité de la composante normale du champ électrique dans la région stimulée et indique la médiane ainsi que les valeurs maximum et minimum pour l'ensemble des patients. Le cercle et la flèche blancs indiquent le centre de la région stimulée et la direction de la sonde TMS, respectivement.

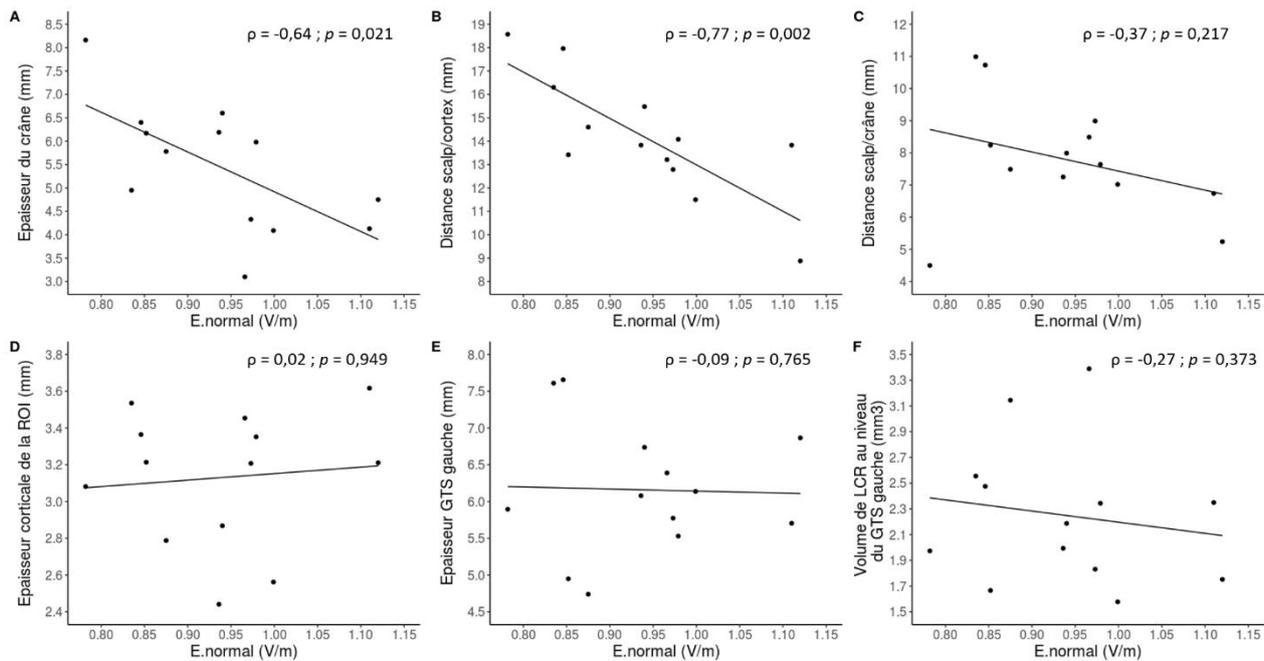


Figure 49. Corrélations entre les valeurs de la composante normale du champ électrique induit par TMS (« E.normal ») dans la région corticale stimulée et des mesures anatomiques au niveau de la région stimulée.

Six mesures sont corrélées : (A) l'épaisseur de l'os crânien, (B) la distance entre le cuir chevelu et le cortex cérébral, (C) la distance entre le cuir chevelu et l'os crânien, (D) l'épaisseur corticale de la région stimulée par rTMS, (E) l'épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal supérieur gauche et (F) le volume de LCR moyen mesuré au niveau du gyrus temporal supérieur gauche. Le coefficient de corrélation de Spearman ρ et la valeur de p sont indiqués sur chaque graphique de corrélation.

3. Corrélations avec la réponse clinique au traitement par rTMS actif

Nous avons cherché à déterminer si les changements cliniques des HAV observés chez les 13 patients ayant reçu le traitement actif de rTMS (cf. Etude 2B) étaient corrélés avec des mesures issues de la modélisation biophysique de la distribution du champ électrique induit par la TMS sur un modèle de tête ou des mesures issues des acquisitions en IRM anatomique. L'amélioration clinique des HAV est représentée par le pourcentage d'amélioration relative issu du score de modification des hallucinations (HCS), lequel nous a permis de classer un patient comme Répondeur ou Non-Répondeur au traitement par rTMS (% amélioration = (POST-PRE)/PRE).

Nous n'observons pas de corrélation significative entre l'amélioration clinique des patients et la force du champ électrique (« normE ») dans la région stimulée ($\rho = -0,37$; $p =$

0,219 ; **Figure 50A**) ou la composante normale du champ électrique (« E.normal ») induit ($\rho = -0,19$; $p = 0,537$; **Figure 50B**). Aucune corrélation n'est observée entre l'amélioration des HAV et la distance entre le scalp et le cortex ($\rho = 0,31$; $p = 0,305$; **Figure 50C**), l'épaisseur du crâne ($\rho = 0,44$; $p = 0,134$; **Figure 50D**), l'épaisseur corticale de la région stimulée ($\rho = 0,19$; $p = 0,531$; **Figure 50E**) et avec le volume de LCR au niveau du lobe temporal supérieur gauche ($\rho = -0,21$; $p = 0,484$; **Figure 50F**).

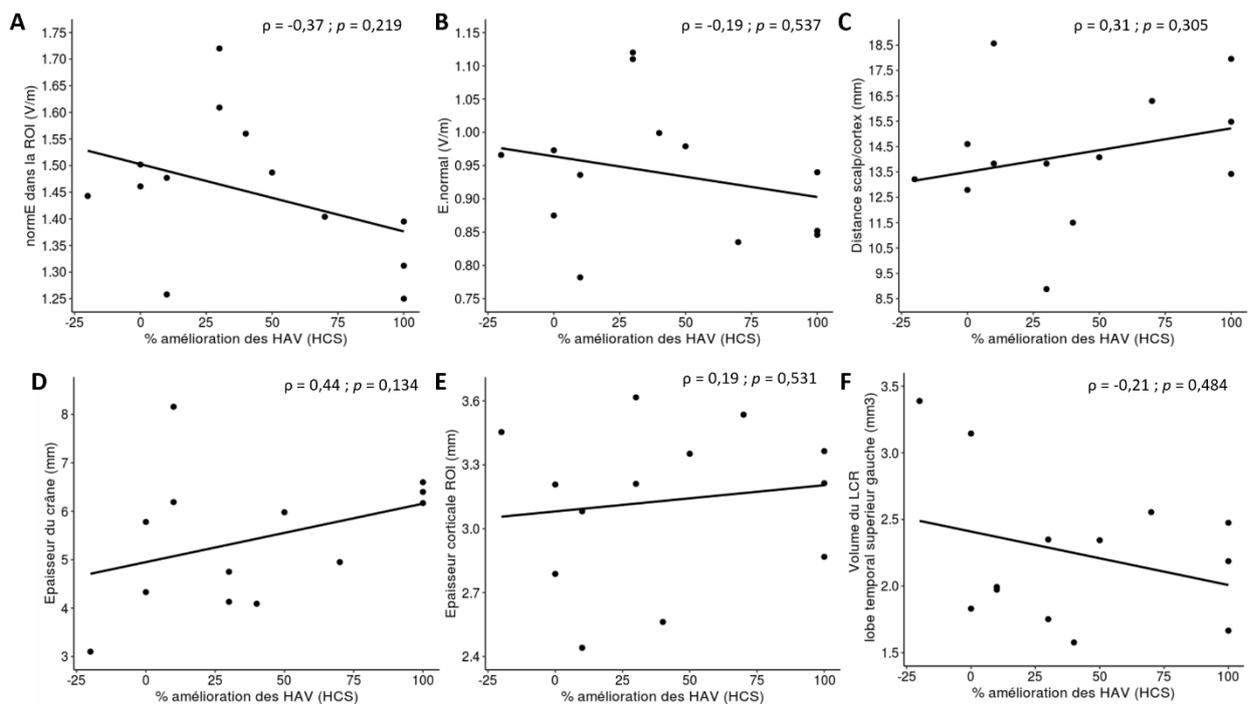


Figure 50. Corrélations entre l'amélioration clinique des HAV après un traitement de 10 séances de rTMS active chez 13 patients atteints de schizophrénie et des mesures anatomiques et issues de la modélisation biophysique de la TMS.

L'amélioration clinique des HAV mesurée d'après le score de modification des hallucinations (HCS) après rTMS sur la JTP gauche est corrélée avec (A) la force du champ électrique induit par TMS (« normE ») au niveau de la région ciblée par la rTMS, (B) la composante normale du champ électrique induit (« E.normal »), (C) la distance entre le scalp et le cortex cérébral au niveau de la région stimulée, (D) l'épaisseur de l'os crânien au niveau de la région stimulée, (E) l'épaisseur corticale de la région stimulée, c'est-à-dire l'aire de Wernicke, (F) le volume de liquide céphalo-rachidien (LCR) mesuré au niveau du lobe temporal supérieur gauche. Le coefficient de corrélation de Spearman ρ et la valeur de p sont indiqués sur chaque graphique de corrélation.

Discussion de l'étude 3

Nous avons réalisé la première étude de modélisation du champ électrique induit par TMS chez des patients atteints de schizophrénie ayant reçu un traitement par rTMS pour réduire les HAV. Nous avons montré que le champ électrique induit par TMS était distribué au niveau de la région stimulée (aire de Wernicke) et s'étendait dans le gyrus temporal supérieur et moyen gauche. L'épaisseur de l'os crânien et la distance scalp-cortex influençaient négativement la force et la composante normale du champ électrique. Enfin, l'amélioration clinique des HAV n'était pas expliquée par la distribution du champ électrique, ni par des caractéristiques cérébrales anatomiques individuelles.

Distribution du champ électrique induit par TMS et caractéristiques anatomiques individuelles

Nos résultats indiquent que la distribution et la valeur maximale du champ électrique sur la région ciblée étaient différentes d'un individu à un autre, et qu'elles n'étaient pas restreintes à la JTP gauche ciblée en TMS. De plus, les valeurs les plus élevées de la force du champ électrique étaient localisées au niveau de la « couronne » des gyri (partie supérieure des gyri) et non dans les sillons, ce qui est en accord avec des études précédentes (Bijsterbosch et al., 2012; Janssen et al., 2015; Thielscher et al., 2011). Dans ces études de modélisation, le champ électrique induit par la TMS était distribué sur plusieurs gyri, proches de la zone stimulée. Dans notre étude, nous avons montré que la distribution spatiale du champ électrique pouvait s'étendre chez certains individus au-delà de la région ciblée par TMS. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'influence de variations anatomiques interindividuelles sur la distribution spatiale du champ électrique induit par TMS, et notamment par la morphologie des gyrus au voisinage de la région stimulée. Cette hypothèse est supportée par une étude montrant une influence de la courbure gyrale à travers les individus sur l'efficacité de la TMS (Opitz et al., 2013). Ces auteurs ont réalisé des simulations du champ électrique induit par TMS en utilisant la méthode des éléments finis et ont enregistré les potentiels évoqués moteurs (PEM) chez cinq volontaires sains. La stimulation était appliquée sur la région du cortex moteur primaire contrôlant les mouvements de la main. La forme de cette région variait selon les individus (en forme de « oméga » inversé ou en forme de « epsilon »). Leurs résultats ont montré que l'amplitude des PEM était influencée par l'orientation de la sonde TMS selon la morphologie

de cette région. Les participants avec une région motrice en forme de « *oméga* » inversé répondaient préférentiellement à la stimulation lorsque la sonde TMS était orientée à 45° par rapport au cortex moteur tandis qu'un sujet avec une région en forme de « *epsilon* » présentait des amplitudes de PEM plus élevées lorsque la sonde était orientée avec un angle de 90°. La morphologie corticale devrait donc être prise en compte dans des études futures de rTMS en utilisant un système de neuronavigation basé sur l'IRM anatomique de chaque individu.

Nous avons montré que les valeurs les plus élevées de la composante normale du champ électrique étaient retrouvées principalement dans les sillons, mais aussi au niveau des gyri. Janssen et al. ont rapporté des valeurs maximales de la composante normale du champ électrique principalement dans les sillons (Janssen et al., 2015). De plus, leur étude a montré un sens de circulation du champ électrique dépendait de l'orientation de la sonde TMS et donc du champ électrique primaire généré dans la sonde. Le champ électrique induit entrainait puis sortait au niveau du sillon du gyrus dans la même direction que le champ électrique primaire. Ici, nos résultats n'identifiaient pas de pattern commun de circulation du champ électrique au niveau des sillons entre les différents modèles de tête. Ces résultats soulignent l'intérêt d'ajuster l'orientation de la sonde TMS en fonction de l'orientation du gyrus ciblé chez chaque individu afin que le champ électrique induit traverse perpendiculairement les sillons du gyrus.

D'autre part, la force et la composante normale du champ électrique induit étaient corrélées négativement avec l'épaisseur de l'os crânien et avec la distance entre le scalp et le cortex. Ces résultats suggèrent que l'augmentation de l'épaisseur du crâne ^{et/ou} de la distance entre la sonde TMS (appliquée sur le scalp) et le cortex cérébral réduisait le champ électrique induit par TMS. Ces résultats sont cohérents avec de précédents travaux montrant une influence de la distance scalp-cortex sur l'effet de la stimulation sur le cortex chez des sujets sains (Stokes et al., 2005, 2007) et chez des patients avec un trouble psychiatrique (Nahas et al., 2001; Nathou et al., 2015). Sur cette base, des études ont suggéré d'augmenter l'intensité de la stimulation en fonction de la distance entre le scalp et le cortex pour compenser l'atrophie corticale et ainsi augmenter la profondeur d'action de la rTMS (Nahas et al., 2004; Stokes et al., 2007, 2013). Concernant l'épaisseur du crâne, les résultats nécessitent d'être interprétés avec précaution. En effet, les impulsions de champ électromagnétique pénètrent l'os crânien sans être atténuées (Barker, 1991; Neggers et al., 2015). L'épaisseur de l'os crânien étant fortement corrélée avec la distance scalp-cortex, il est probable que la corrélation entre l'épaisseur du crâne et le champ

électrique induit dans le cortex cérébral s'explique tout simplement par l'influence de la distance entre le scalp et le cortex.

Nos analyses n'ont pas montré de relation entre la force et la composante normale du champ électrique et les caractéristiques anatomiques de la zone stimulée (épaisseur corticale de la région stimulée, du lobe temporal supérieur gauche et volume du LCR dans le lobe temporal supérieur gauche). Ceci suggère que des différences interindividuelles de l'épaisseur corticale du cortex temporal supérieur gauche auraient peu d'impact sur les mesures du champ électrique induit, ce qui est contradictoire avec deux précédentes études montrant que certaines mesures anatomiques, incluant l'épaisseur corticale, influençaient les changements d'excitabilité corticale induits par TMS (Conde et al., 2012; List et al., 2013). Cependant, une étude récente qui a modélisé la distribution du champ électrique induit par tDCS chez 19 sujets sains et 19 patients avec une dépression majeure n'a pas montré de différence dans la distribution spatiale du champ électrique entre les deux groupes, indiquant que les altérations structurelles associées à la pathologie n'influenceraient pas le champ électrique induit par tDCS (Csifcsák et al., 2018). Dans notre étude, les résultats suggèrent que soit les altérations anatomiques dans le gyrus temporal supérieur gauche n'influenceraient pas le champ électrique, soit que les atteintes corticales ne seraient pas suffisamment sévères pour impacter significativement le champ électrique induit par TMS.

Modélisation du champ électrique induit par TMS et amélioration clinique des HAV

Dans cette étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence une relation entre la réponse clinique à la rTMS, reflétant une réduction des HAV chez les patients atteints de schizophrénie, et les mesures issues de la modélisation biophysique du champ électrique ou des variables neuroanatomiques de la tête ou du cerveau des patients. Ces résultats suggèrent que l'amélioration des HAV ne serait pas directement associée avec la distribution du champ électrique induit par la TMS ou avec des caractéristiques anatomiques individuelles. Cependant, ces données sont à interpréter avec précaution car nous ne pouvons pas exclure la possibilité que la réponse clinique à la rTMS ne soit pas associée à une combinaison de plusieurs facteurs (mesures de champ électriques et variations anatomiques) et non d'un seul facteur. Un modèle de régression linéaire multiple permettrait de répondre à cette question. Ici, le faible nombre de sujets ne nous a pas permis de faire cette analyse de façon fiable (les conditions de validité du test n'étant pas respectées). D'autres variables cliniques (e.g., sévérité des HAV à baseline) ou

sociodémographiques (e.g., sexe, âge, statut fumeur) pourraient être implémentées dans ce modèle afin de mieux caractériser la réponse clinique au traitement par rTMS. Des études supplémentaires de modélisation combinés à une étude clinique de rTMS aideraient à mieux comprendre la variabilité interindividuelle de la réponse clinique au traitement.

Nous avons réalisé une étude pilote de modélisation après administration du traitement par rTMS chez des patients atteints d'HAV résistantes apportant des informations précieuses sur la force et le flux de courant électrique induit dans le cortex des patients lors de l'application de la rTMS. Plus intéressant encore, la possibilité de modéliser le champ électrique induit par TMS lors de la neuronavigation permettrait d'ajuster directement les paramètres TMS (placement et orientation de la sonde, intensité de stimulation) de manière individuelle pour chaque sujet. Toutefois, la combinaison de la modélisation avec la neuronavigation engendrerait des difficultés techniques, notamment la nécessité d'acquérir des IRM de haute résolution et de vérifier, voire corriger, la segmentation des images pour minimiser les erreurs éventuelles de modélisation.

Limites

Plusieurs limites dans ce travail nécessitent d'être mentionnées. Tout d'abord, le faible nombre de sujets inclus dans notre étude a limité les analyses statistiques. Il serait donc nécessaire d'augmenter le nombre de sujets ($n \geq 30$) permettant de réaliser un modèle de régression linéaire multiple afin de montrer si la combinaison de plusieurs facteurs (biophysiques, anatomiques, cliniques ou sociodémographiques) peut expliquer l'amélioration clinique des HAV après rTMS chez des patients atteints de schizophrénie. Par ailleurs, nos modèles biophysiques de la distribution du champ électrique dans le cerveau étaient statiques et ne prenaient donc pas en compte ni les dynamiques temporelles associées aux effets de la stimulation répétée, ni la répétition des séances de rTMS. Outre le pattern de stimulation, la distribution du champ électrique induit par TMS dans le cortex cérébral, et *a fortiori* ses effets neurophysiologiques et comportementaux, dépendent de multiples paramètres techniques incluant la fréquence, l'intensité de stimulation et le nombre d'impulsions. Cependant, ces caractéristiques de stimulation ne sont pas encore implémentées dans les logiciels de modélisation. De plus, nos modèles ont été créés uniquement à partir des volumes IRM pondérés en T1. Une combinaison des images IRM pondérées en T1 et en T2 permettrait de minimiser les erreurs de segmentation des différentes couches tissulaires (peau, os, LCR,

substance grise, substance blanche) que le champ magnétique traverse pour atteindre la région corticale stimulée. Ces erreurs pourraient induire des modélisations, et donc des distributions, inexactes du champ électrique induit par TMS. Dans la présente étude, la segmentation des images IRM pour tous les patients a été vérifiée, et les erreurs de segmentation (chez deux patients) ont été corrigées. Enfin, nos modèles pourraient être améliorés en prenant en compte les volumes pondérés en diffusion, permettant ainsi d'estimer les conductivités tissulaires de la substance blanche et grise lors de la modélisation. Cette stratégie est pertinente puisque les patients atteints de schizophrénie présentent des altérations structurelles de ces deux types de tissu.

Conclusion

Dans notre troisième étude, nous avons utilisé une approche computationnelle de modélisation du champ électrique induit par TMS à partir des séquences d'IRM anatomiques individuelles de patients atteints de schizophrénie et traités par rTMS pour des HAV résistantes. Cette approche avait pour objectif de mettre en relation la réponse clinique au traitement par rTMS avec l'effet de la TMS, en prenant en compte les caractéristiques anatomiques individuelles de la tête et du cerveau de chaque sujet stimulé. Néanmoins, nos résultats n'ont pas permis d'expliquer, pour le moment, l'amélioration clinique des patients selon la distribution et la force du champ électrique induit par TMS. Ces analyses nécessitent d'être renouvelées dans une cohorte de patients plus importante.

La combinaison de la rTMS avec la modélisation de ses effets est une approche prometteuse pour développer des protocoles de stimulation optimisés et personnalisés pour chaque patient donné. Cette stratégie permettrait de réduire la variabilité interindividuelle de la réponse clinique et ainsi augmenter l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le traitement des troubles psychiatriques.

DISCUSSION GENERALE

1. Résumé des travaux

L'objectif de ce travail de thèse était de mieux comprendre l'amélioration clinique des HAV chez des patients atteints de schizophrénie suite à un traitement par rTMS sur la JTP gauche. Pour cela, nous avons réalisé une recherche transdisciplinaire combinant des données issues de la clinique, de la neuroimagerie, de la neuropsychologie et de la modélisation biophysique.

Dans la première étude, nous avons établi un profil clinique, neuropsychologique et neurobiologique de notre échantillon de patients atteints de schizophrénie avec des HAV résistantes. Nous avons ainsi souligné une hétérogénéité dans l'expression clinique des HAV, notamment pour la fréquence d'apparition et le nombre de voix entendues. Sur le plan cognitif, les patients présentaient des déficits sévères dans les capacités de mémoire épisodique verbale et dans les fonctions exécutives, lesquels étaient associés avec la symptomatologie négative de la schizophrénie. De plus, nous avons mis en évidence des altérations structurelles et fonctionnelles dans, et entre, les régions cérébrales impliquées dans le traitement du langage chez les patients comparés à un groupe de sujets sains. Les fibres interhémisphériques traversant le genou du corps calleux présentaient également des atteintes structurelles chez les patients. Enfin, nous avons montré une réduction de la connectivité fonctionnelle au repos dans la partie postérieure du DMN chez les patients comparés aux sujets contrôles.

Dans une deuxième étude, nous avons proposé un traitement par rTMS pour réduire les HAV pharmaco-résistantes chez les patients atteints de schizophrénie. Cette étude a été divisée en deux parties avec des objectifs complémentaires. L'objectif de la première partie était d'identifier des marqueurs cérébraux associés avec la réponse clinique au traitement. Nous avons alors montré une réduction de l'intégrité structurelle dans la partie centrale du faisceau arqué gauche chez les patients Répondeurs à la thérapie comparés aux patients Non-Répondeurs. Cette réduction était corrélée positivement avec l'amélioration clinique des HAV. La seconde partie de cette étude clinique investiguait les effets à court terme et à long terme d'un traitement de 20 séances de rTMS à 1 Hz appliquée sur la JTP gauche pour les HAV pharmaco-résistantes dans la schizophrénie. Cette étude a permis de montrer un bénéfice thérapeutique de la rTMS active à court terme chez les patients avec une réduction de la fréquence et de la saillance attentionnelle des HAV ; cet effet n'était cependant pas maintenu à

un mois et trois mois après traitement. De plus, nous avons mis en évidence un effet du traitement actif par rTMS sur la connectivité fonctionnelle au repos entre la région stimulée et le précunéus droit. L'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre ces deux régions était associée avec l'amélioration clinique des HAV.

Enfin, nous concluons ces travaux de thèse avec une étude dans laquelle nous avons modélisé la distribution du champ électrique induit par TMS pour mieux appréhender l'effet de la stimulation en prenant en compte les caractéristiques anatomiques individuelles de la tête et du cerveau de chaque patient. Bien que les résultats de notre étude n'aient pu identifier de relation entre l'amélioration clinique des HAV observée dans l'étude 2 et l'effet modélisé de la TMS, cette étude est la première à modéliser de façon individuelle le champ électrique induit par TMS dans le cerveau de patients atteints de schizophrénie.

Les résultats obtenus dans ce travail de thèse font émerger différents points de discussion. Le premier point est l'hétérogénéité de l'expression clinique des HAV chez les patients souffrant de schizophrénie. Une meilleure compréhension de cette symptomatologie pourrait guider le développement de thérapies de neurostimulation individualisées selon les caractéristiques cliniques et, probablement cérébrales, des HAV. Le second point concerne l'efficacité de la thérapie par rTMS pour les HAV dans la schizophrénie. Nous discutons des possibilités envisageables pour améliorer son efficacité. Enfin, nous discutons des limites et des perspectives de nos recherches.

2. Une meilleure compréhension des HAV pour une meilleure thérapie

Les HAV sont un des symptômes les plus caractéristiques de la pathologie schizophrénique et expérimentées par près de 60 à 80 % des patients au cours de leur vie (Andreasen & Flaum, 1991; Lim et al., 2016; Waters et al., 2014). Dans une récente publication, il a été suggéré que ces pourcentages seraient probablement bien plus élevés que les 60 à 80 % habituellement indiqués (I. E. Sommer & Hugdahl, 2019).

Les HAV sont des perceptions complexes avec de multiples caractéristiques (e.g., fréquence, réalité, intensité sonore, durée, valence émotionnelle, impact sur la vie quotidienne) qui peuvent s'exprimer différemment chez les individus. Dans ce travail de thèse, nous avons montré que la fréquence à laquelle les HAV apparaissaient sur une période de 24 heures était variable dans notre échantillon. Environ la moitié des patients expérimentaient peu d'hallucinations tandis que l'autre moitié était très fréquemment envahie par leurs voix. De même, le nombre de voix entendues était hétérogène et des profils différents pourraient se distinguer chez les patients. Nos résultats et ceux de précédentes études (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Nayani & David, 1996; Stephane et al., 2003) soulignent la variabilité interindividuelle de l'expression clinique des HAV.

Cette hétérogénéité clinique est aussi soulignée par la diversité des modèles neurocognitifs proposés pour expliquer l'émergence des HAV. De même pour les études d'imagerie cérébrale, les études rapportent des altérations dans les aires de perception et de production du langage mais certains résultats sont hétérogènes, comme l'implication ou non du cortex auditif dans la genèse des HAV. La diversité clinique, cérébrale et neurocognitive des HAV suggère l'existence de sous-types d'HAV selon des critères phénoménologiques distincts. Ces sous-types pourraient être sous-tendus par des mécanismes neuronaux et cognitifs distincts permettant de les discriminer. L'existence de sous-types des hallucinations auditives a été proposée dans de précédentes publications (McCarthy-Jones, Thomas, et al., 2014; I. E. Sommer et al., 2018; Stephane et al., 2003).

Dans son étude, Stephane et al. ont rapporté deux types d'hallucinations chez des patients avec des antécédents d'HAV et souffrant de troubles schizophrénique, schizoaffectif ou de dépression psychotique (Stephane et al., 2003). Le premier type consistait en des hallucinations avec un contenu répétitif, une complexité linguistique pauvre (mots isolés), localisées à l'extérieur du corps, à une intensité claire, attribuées au soi et pouvant être accompagnées par des hallucinations dans d'autres modalités sensorielles. A l'inverse, le second type avait un contenu systématisé (donc non répétitif), une complexité linguistique intermédiaire (phrases) et élevée (conversation), localisées à l'intérieur du corps, spontanées (c'est-à-dire, sans événement déclencheurs), épisodique (c'est-à-dire, non constant), avec plusieurs voix et attribuées à une source externe.

Dans une revue plus récente, McCarthy-Jones et al. ont avancé l'hypothèse de sous-types d'HAV ayant des mécanismes sous-jacents similaires mais également distincts, indépendamment de la présence d'un trouble psychiatrique (McCarthy-Jones, Thomas, et al., 2014). Ainsi, les auteurs ont proposé cinq sous-types d'HAV : les HAV d'hypervigilance, les HAV associées à la mémoire autobiographique dissociative ou non, les HAV associées à la parole interne, les HAV épileptiques (principalement observés chez des patients souffrant d'épilepsie) et enfin les HAV causées par une désafférentation du cortex auditif (c'est-à-dire, une privation totale ou partielle des aires perceptuelles aux stimuli environnementaux).

L'identification de profils hallucinatoires chez les patients atteints de schizophrénie permettrait de mieux appréhender ce symptôme. Plusieurs niveaux d'altérations cliniques, cognitives et cérébrales distinctes pourraient être associés à ces différents profils. Une meilleure compréhension du phénomène hallucinatoire et l'identification éventuelle de sous-types distincts permettraient de guider les patients vers un traitement plus personnalisé en fonction de leur symptomatologie. Par ailleurs, cette identification pourrait s'étendre à tous individus vivant avec des HAV, indépendamment de la pathologie schizophrénique, bien qu'il soit possible que les éventuels profils d'HAV puissent être influencés par la maladie ^{et/ou} le vécu de l'individu (McCarthy-Jones, Thomas, et al., 2014). Par exemple, des caractéristiques communes dans les HAV ont été rapportées chez des patients atteints de schizophrénie avec des antécédents de maltraitance dans l'enfance et des personnes souffrant d'un trouble dissociatif de l'identité (Dorahy et al., 2009). Ces deux populations expérimentaient des HAV sous forme d'ordres (les voix leur disaient ce qu'ils devaient faire) et avaient le sentiment d'être contrôlé par leurs voix. Ce type d'hallucination était moins fréquent chez des patients avec un diagnostic de schizophrénie sans antécédents de maltraitance.

A ce jour, l'identification de sous-types d'HAV et de leurs mécanismes sous-jacents restent peu explorés dans la littérature. Le projet *Research Domain Criteria* (RDoC) développé par le National Institute of Mental Health (NIMH) aux Etats-Unis pourrait nous aider dans cette démarche. Les RDoC sont constitués d'une matrice divisée en six domaines, eux-mêmes pouvant être subdivisés en plusieurs « *constructs* » et « *subconstructs* ». Le terme « *construct* » englobe un ensemble d'éléments, de processus, de mécanismes et de réponses comportementaux. Par exemple, le domaine « Système Cognitifs » (en anglais, « *Cognitive Systems* ») correspond à des processus cognitifs variés et comprend, entre autres, les « *constructs* » de la perception auditive, du langage et de la mémoire. De même, nous pouvons retrouver la notion de « peur » dans le domaine « Systèmes de valence négative » (en anglais,

« *Negative Valence Systems* ») et la notion d'« agentivité » dans le domaine « Processus Sociaux » (en anglais, « *Social Processes* »). La perception auditive, le langage, la mémoire, la peur et l'agentivité sont des processus plus ou moins associés avec l'expérience des HAV. De plus, chaque « *construct* », ou « *substruct* », possède huit unités d'analyse permettant d'obtenir différents types de mesures pour les caractériser. Ces unités sont les gènes, les molécules, les cellules, les circuits cérébraux/neuronaux, la physiologie, les comportements, les auto-reports (i.e., les échelles et questionnaires) et les paradigmes (i.e., les techniques de neuroimagerie, les tâches cognitives). Utiliser les RDoC pour identifier des sous-types permettrait de distinguer des profils d'HAV selon des critères cliniques (auto-reports, comportements), neurobiologiques (circuits, physiologie) et cognitifs (paradigmes) sous-tendus par des mécanismes communs^{et/ou} spécifiques.

Afin de mieux comprendre la complexité des HAV, et potentiellement d'identifier des sous-types, il est nécessaire que l'évaluation clinique de ce symptôme soit suffisamment élaborée. Actuellement, plusieurs échelles cliniques sont disponibles pour évaluer la sévérité des HAV lors d'un entretien semi-structuré, mais certaines sont sommaires et non spécifiques ne permettant pas une évaluation précise du symptôme. Cela est notamment le cas pour la PANSS (Kay et al., 1987) et la SAPS (Andreasen, 1984). La PANSS ne comprend qu'un seul item (item P3) pour évaluer les hallucinations, indépendamment de leurs modalités sensorielles. La SAPS évalue les symptômes positifs de la schizophrénie à travers 34 items dont seulement trois investiguent la sévérité des HAV. Ces trois items questionnent, d'une part, sur la présence de voix, de bruits ou autres sons, et d'autre part, sur la présence de voix faisant des commentaires sur les actions ou pensées de l'individu et de voix conversant entre elles.

D'autres échelles plus spécifiques apportent plus d'informations sur les caractéristiques des hallucinations, et non plus uniquement sur leur présence ou leur absence. Ces échelles sont l'AHRs (incluant l'HCS) (Hoffman et al., 2000, 2003), la PSYRATS (Haddock et al., 1999), l'Echelle des hallucinations Psycho-Sensorielle (en anglais, *Psycho-Sensory hAllucinations Scale* ou PSAS ; de Chazeron et al., 2015) et, plus récemment, le Questionnaire pour les Expériences Psychotiques (en anglais, *Questionnaire for Psychotic Experiences* ou QPE (Rossell et al., 2019). Deux échelles d'auto-évaluation existent également : le *Characteristics of Auditory Hallucinations Questionnaire* (CAHQ ; Trygstad et al., 2002), qui examine l'expérience des HAV dans les dernières 24h sur des caractéristiques similaires à l'AHRs (fréquence, intensité, réalité, pénibilité), et le *Hamilton Program for Schizophrenia Voices*

Questionnaire (HPSVQ; Van Lieshout & Goldberg, 2007), qui interroge des domaines similaires à ceux de la PSYRATS. Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé l’AHRs/HCS et la PSYRATS pour évaluer les HAV dans notre échantillon de patients atteints de schizophrénie car elles sont couramment utilisées dans les études cliniques de rTMS pour évaluer l’efficacité de ce traitement sur les HAV.

Le Consortium International de la Recherche sur les Hallucinations (*International Consortium of Hallucination Research, ICHR*) a récemment développé une nouvelle échelle clinique pour évaluer de façon plus précise et plus détaillée les hallucinations, et notamment les HAV : le QPE. Cet outil consacre 15 items à l’évaluation des hallucinations auditives. Il renseigne sur la fréquence, la description, la durée, la valence émotionnelle, la détresse engendrée, l’impact sur le fonctionnement de l’individu, la répétition, la complexité linguistique, la localisation, le moment d’apparition des hallucinations dans la journée, l’insight et la réalité perçue, la conformité aux ordres/commandes et l’interaction avec les hallucinations. Tous les items s’appliquent aux expériences hallucinatoires sur la semaine passée, excepté pour la fréquence qui comprend une période temporelle plus large incluant la semaine passée, le mois dernier et la vie entière. Le QPE est l’échelle la plus détaillée pour explorer les caractéristiques des HAV (7 items pour l’AHRs, 11 pour la PSYRATS et 12 pour la PSAS). Cependant, ce questionnaire n’investigue pas l’intensité sonore, le nombre de voix, le genre féminin/masculin des voix, la capacité à contrôler ses voix, la familiarité des voix (si les voix sont connues ou non du sujet) et l’attribution soi/autrui. Pour les études à venir, nous suggérons d’interroger ces caractéristiques en complément de l’utilisation du QPE.

Au niveau cérébral, plusieurs études ont mis en évidence le rôle de certaines régions dans différentes caractéristiques des HAV (Looijestijn et al., 2013; Nakamura et al., 2001; Rajj et al., 2009; Sokhi et al., 2005; Vercammen et al., 2011; Woodruff, 2004). Ces données laissent penser que ces régions cérébrales seraient plus ou moins impliquées dans l’expérience des HAV en fonction de leur expression. A titre d’illustration, il a été rapporté que l’activité du gyrus temporal supérieur antérieur droit était associée à l’expérience d’entendre une hallucination avec une voix féminine ; une voix masculine était associée à l’activité du précunéus (Sokhi et al., 2005).

A notre connaissance, une seule étude parue très récemment a exploré des différences de la connectivité fonctionnelle en fonction de différents types d’hallucinations auditives (Zhuo et al., 2020). L’étude a inclus des patients avec un premier épisode psychotique et expérimentant

soit des HAV sous forme de commentaires et d'ordres (n = 20) soit des hallucinations auditives non verbales (n = 15). Une analyse de la densité de connectivité fonctionnelle globale, représentant le nombre de connexions pour chaque voxel à travers le cerveau, a montré des différences entre les deux groupes de patients. Comparés aux patients avec des HAV de commentaires et d'ordres, les patients avec des hallucinations non verbales présentaient une densité de connectivité plus élevée dans les gyri temporaux supérieurs et plus faible dans le cortex préfrontal bilatéral, le lobe frontal inférieur et le lobe occipital. Les auteurs conclurent que ces différents types d'hallucinations étaient associés à différentes hypothèses. Les HAV sous forme de commentaires et d'ordres appuieraient l'hypothèse d'un déficit du self-monitoring alors que les hallucinations non verbales corroboreraient plutôt l'hypothèse d'une hyperactivité du DMN et d'une hypoactivité du CEN. Cette étude pilote souligne le fait que des hallucinations auditives ayant des caractéristiques distinctes ont des mécanismes cérébraux sous-jacents distincts.

Dans le contexte de la schizophrénie, des mécanismes cérébraux distincts sous-tendant différents sous-types d'HAV pourraient influencer l'efficacité de la réponse thérapeutique suite à un traitement par rTMS. Précédemment, nous avons cité des travaux montrant qu'une perfusion au repos plus élevée dans le gyrus temporal supérieur gauche avant un traitement par rTMS (1 Hz sur la région pariéto-temporale sylvienne) était prédictive d'une amélioration clinique des HAV (Homan et al., 2012). Il est possible que ce groupe de patients répondeurs expérimentent un même sous-type d'HAV, lequel serait sous-tendu par un mécanisme cérébral plus susceptible d'être modulé par plusieurs séances de rTMS à 1 Hz sur la JTP gauche que d'autres sous-types d'HAV. De même, une différence de la réponse clinique a été rapportée selon le degré de saillance des HAV (Hoffman et al., 2013). L'activation de la région homologue droite de l'aire de Wernicke a été corrélée avec le degré de saillance. En appliquant la rTMS sur cette région, les auteurs ont observé une réduction des HAV plus importante qu'en stimulant l'hémisphère gauche.

De nouvelles approches basées sur l'intelligence artificielle, comme le *machine learning*, pourraient aider à identifier des corrélats anatomiques ^{et/ou} des signatures d'activité cérébrale associées à différents profils hallucinatoires des patients. Une étude récente a suggéré, par exemple, l'existence de quatre sous-types différents de patients avec un trouble dépressif majeur basée sur des données comportementales (symptômes cliniques) et neurophysiologiques (mesures de connectivité fonctionnelle au repos) (Drysdale et al., 2017). Plus intéressant encore,

ces sous-types neurophysiologiques, ou biotypes, présentaient des réponses différentes à un même traitement par rTMS délivrée sur le cortex préfrontal dorsomédian gauche pendant quatre à six semaines (20 à 30 séances au total). Ainsi, les patients correspondant au biotype 1 affichaient une amélioration de leur symptôme dépressif plus importante que les biotypes 2, 3 et 4 ; les biotypes 2 et 4 présentaient une réponse clinique partielle avec moins de 25 % d'amélioration de la sévérité des symptômes dépressifs (Drysdale et al., 2017). Néanmoins, ces résultats n'ont pas été retrouvés de façon significative dans une autre étude utilisant la même méthodologie (Dinga et al., 2019).

Ces nouvelles perspectives de recherche associant un groupe de symptômes à un pattern d'altérations cérébrales sont prometteuses pour nous aider à mieux comprendre la diversité de l'expression des HAV et de ses corrélats anatomiques et fonctionnels, et ainsi adapter la prise en charge thérapeutique avec une meilleure efficacité. La recherche de mécanismes cérébraux associée à différents sous-types d'HAV devra nécessairement faire un pont entre la clinique, la cognition et la neurophysiologie.

Cette discussion nous amène alors à nous demander si le traitement par rTMS est une bonne stratégie thérapeutique pour réduire les HAV et comment il pourrait être adapté pour potentialiser son bénéfice clinique, lequel reste actuellement modéré pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.

3. Optimiser le traitement par rTMS pour les HAV : entre variabilité interindividuelle et contraintes techniques

La rTMS est une alternative thérapeutique non pharmacologique proposée pour réduire les HAV chez les patients atteints de schizophrénie et présentant une résistance à plusieurs lignes de traitements médicamenteux. La première étude a été réalisée en 1999 par Hoffman et al. dans le but de réduire l'hyperactivité cérébrale observée dans la JTP de l'hémisphère gauche en utilisant un protocole de rTMS favorisant l'inhibition de l'excitabilité corticale sur cette région (Hoffman et al., 1999). Depuis ces travaux, de nombreuses études ont investigué les effets thérapeutiques de la rTMS pour réduire les HAV dans la schizophrénie. A ce jour, il a été montré un bénéfice clinique de la rTMS à basse fréquence sur la JTP gauche comparé au

traitement placebo. Néanmoins, ce bénéfice reste modéré et variable, ce qui a poussé les chercheurs à identifier des biomarqueurs de la réponse au traitement par rTMS afin de caractériser les individus les plus, ou les moins, susceptibles de présenter une amélioration de leurs symptômes suite à un traitement par rTMS. La détermination de biomarqueurs valides capables de prédire la réponse au traitement permettrait d'augmenter l'efficacité de la rTMS dans les études cliniques.

Une partie de ce travail de thèse a cherché à identifier des potentiels marqueurs cérébraux associés avec la réponse clinique suite à un traitement par rTMS à 1 Hz. Nous avons fait l'hypothèse que la connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle influençait les effets induits par la rTMS. En comparant les patients considérés comme Répondeurs au traitement aux patients Non-Répondeurs, nous avons mis en avant une différence possible de connectivité structurelle dans la partie centrale du faisceau arqué gauche avant l'application du traitement. Les patients Non-Répondeurs affichaient des valeurs d'anisotropie fractionnelle plus élevées que les patients Répondeurs. En outre, plus ces valeurs étaient élevées, plus l'amélioration clinique était faible. Bien que nos travaux soient basés sur un petit nombre de patient, ils suggèrent que la connectivité structurelle du cerveau influence la modulation cérébrale induite par la rTMS, et par conséquent, son bénéfice thérapeutique. Cette mesure de connectivité pourrait donc être un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement par rTMS pour les HAV chez des patients atteints de schizophrénie. Ainsi, l'étude de la connectivité structurelle du faisceau arqué gauche pourrait nous aider à estimer la probabilité qu'un patient présente un bénéfice thérapeutique suite à une stratégie thérapeutique par rTMS pour les HAV résistantes. Cette hypothèse devrait être confirmée dans une étude comparant les patients Répondeurs/Non-Répondeurs dans le groupe actif aux patients dans le groupe placebo.

Le faisceau arqué gauche est une structure essentielle au réseau du langage mais il n'est pas le seul faisceau à présenter des perturbations de connectivité. Des altérations de connectivité interhémisphériques en lien avec les HAV dans la schizophrénie ont aussi été rapportées dans la littérature (Hubl et al., 2004; Mulert et al., 2012; Steinmann et al., 2014). Nous avons exploré la connectivité de la partie antérieure du corps calleux, reliant l'aire de Broca à son homotope dans l'hémisphère droit. Cependant, nos résultats n'ont pas montré de différence de connectivité structurelle associée avec la réponse clinique au traitement par rTMS dans ce faisceau. Nous suggérons d'explorer la connectivité structurelle de la partie postérieure de ce faisceau reliant l'aire de Wernicke avec la région homologue dans l'hémisphère droit. Dans ce travail de thèse,

nous n'avons pas réussi à reconstruire le faisceau de fibres de substance blanche entre ces deux régions corticales dû à des difficultés pour reconstruire ces fibres. Des différences dans l'intégrité de ce faisceau postérieur entre des patients répondeurs et non-répondeurs à la rTMS pourraient être un facteur explicatif de la réponse clinique au traitement.

Outre la connectivité structurelle du cerveau, la connectivité fonctionnelle pourrait également être un biomarqueur prédictif de la réponse clinique à la rTMS. Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence une différence de connectivité fonctionnelle au repos entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs, ni aucune corrélation de celle-ci avec l'amélioration des HAV évaluée par le biais de différents scores cliniques. Néanmoins, plusieurs études ont déjà souligné l'importance de la connectivité fonctionnelle au repos dans la prédiction de la réponse au traitement par rTMS dans la dépression (Ge et al., 2020; Weigand et al., 2018), dans les troubles des conduites alimentaires (Dunlop et al., 2015) ou encore dans le syndrome du Mal du débarquement (i.e., trouble neurologique du mouvement perçu se manifestant par une sensation constante de balancement ou de déséquilibre) (Yuan et al., 2017).

La rTMS est un outil puissant pour moduler le fonctionnement cérébral de manière non-invasive et fourni ainsi des perspectives prometteuses pour réduire les HAV dans la schizophrénie. Néanmoins, le nombre important de paramètres techniques à prendre en compte, pour lesquels des recommandations sont nécessaires, constitue une contrainte à son usage thérapeutique. L'optimisation des paramètres pour augmenter l'efficacité de la rTMS est donc une piste de recherche complémentaire à la recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement. Il nous semble essentiel de combiner la rTMS avec des techniques de neuroimagerie, comme l'IRM, pour développer des protocoles de stimulation personnalisés pour chaque sujet sur la base de leurs caractéristiques cérébrales individuelles. Cette combinaison de techniques permettrait, d'une part, d'améliorer la localisation de la zone corticale à stimuler et l'orientation de la sonde TMS et, d'autre part, d'explorer la connectivité structurelle et fonctionnelle du cerveau pour moduler des réseaux neuronaux d'intérêt. Dans le contexte des HAV, ces réseaux pourraient être le réseau du langage avec l'implication du faisceau arqué gauche, les connexions interhémisphériques via le corps calleux et le DMN. D'autres techniques d'imagerie cérébrale, que nous n'aborderons pas dans ce document, peuvent aussi être employées comme la TEP, l'EEG de haute résolution ou encore la magnétoencéphalographie (MEG) pour identifier des potentiels biomarqueurs de la réponse thérapeutique à la rTMS (pour une revue systématique des biomarqueurs issus de la

neuroimagerie pour le traitement de la dépression majeure, voir Fidalgo et al., 2014). Ces techniques de neuroimagerie apportent des informations complémentaires importantes à notre compréhension des effets de la rTMS. Par exemple, l'EEG renseigne sur le fonctionnement oscillatoire des régions cérébrales corticales et leur synchronisation locale et en réseau, laquelle serait un mécanisme de codage de l'information supplémentaire (par rapport à la réponse hémodynamique mesurée en IRMf). Néanmoins, malgré son coût onéreux, l'IRM structurelle et fonctionnelle reste la méthode la plus utilisée permettant d'explorer à la fois l'anatomie et le fonctionnement cérébral en une passation. De plus, les systèmes de neuronavigation et les méthodes computationnelles de modélisation de l'effet TMS fonctionnent pour le moment uniquement à partir de données issues de l'acquisition en IRM.

Actuellement, plusieurs méthodes permettent de déterminer la région corticale à stimuler pour le traitement des HAV dans la schizophrénie : (i) le système standard 10/20 de l'EEG en ciblant la zone entre les électrodes T3 et P3 correspondant approximativement à la JTP gauche, (ii) les coordonnées spatiales définies à partir de travaux en neuroimagerie, (iii) l'identification de la région corticale la plus activée lors de l'apparition d'HAV et enfin (iv) l'identification de la région la plus activée pendant la réalisation d'une tâche de langage. Cependant, ces méthodes présentent toutes des limites importantes. Le système 10/20 manque de précision dans la localisation et de reproductibilité entre les différents individus ; son emploi devrait donc être restreint. L'utilisation de coordonnées spatiales stéréotaxiques, combinée avec la technique de neuronavigation, augmente la précision de ciblage et permet de cibler la même région corticale chez l'ensemble des patients d'une étude.

Toutefois, cibler la même région pour tous les individus n'est probablement pas la meilleure stratégie à appliquer pour augmenter l'efficacité de la rTMS. Finalement, les deux dernières méthodes offrent des conditions optimales pour déterminer la cible la plus adaptée pour chaque patient, mais elles ont aussi des limites qui peuvent freiner leur usage. En effet, la réalisation d'un examen d'imagerie au moment où le patient expérimente des HAV peut être difficile à réaliser chez des patients n'ayant pas des hallucinations en continu et la passation de tâches comportementales peut être difficile pour les patients présentant des troubles cognitifs (e.g., attentionnels ou mnésique) et des difficultés de compréhension de la langue (e.g., personnes dont le français n'est pas la langue maternelle).

De plus, nous avons présenté dans le chapitre 1 de ce document que les HAV ne sont pas uniquement le résultat d'anomalies cérébrales localisées mais plutôt la conséquence de

perturbations de la connectivité entre différentes structures cérébrales au sein de réseaux neuronaux. De ce fait, l'identification de perturbations cérébrales locales pourrait ne pas être la stratégie la plus pertinente pour déterminer la zone à stimuler par rTMS. L'étude de la connectivité fonctionnelle par IRMf au repos nous paraît une piste sérieuse pour localiser individuellement la (ou les) zone(s) la (ou les) plus adaptée(s) à stimuler. A notre connaissance, aucune étude n'a utilisé des données issues de l'analyse de connectivité cérébrale pour déterminer, de façon individualisée, la région corticale à stimuler pour le traitement des HAV dans la schizophrénie.

La rTMS est aussi utilisée pour le traitement de la dépression où elle est appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (CPF DL). Les résultats de la réponse clinique étant également variable d'un patient à l'autre dans les études de rTMS pour la dépression, des travaux ont montré que les patterns individuels de connectivité fonctionnelle au repos pouvaient être utilisés pour identifier des cibles de stimulation individualisées (Fox et al., 2012, 2013) et ont rapporté des résultats préliminaires prometteurs (Fox et al., 2013). Leurs résultats montrent une connectivité du CPF DL gauche variable entre les individus mais stable entre deux examens d'IRMf. Autrement dit, la connectivité fonctionnelle du CPF DL gauche est différente d'un patient à l'autre mais peu différente entre deux IRM pour un même patient. A partir des données de connectivité, les auteurs ont déterminé la région corticale au niveau du CPF DL gauche qui présentait la connectivité fonctionnelle la plus faible avec d'autres régions, incluant le cortex cingulaire sous-génial. Leurs résultats sont basés uniquement sur deux patients et méritent d'être répliqués sur une plus large cohorte de patients. De plus, les résultats montrent que le site de stimulation déterminé à partir d'une analyse de groupe pouvait être une cible de rTMS appropriée pour induire une amélioration clinique chez un des deux patients mais pas chez l'autre. Cette étude suggère que la localisation de la cible rTMS basée sur des mesures de connectivité fonctionnelle au repos est une méthode robuste et reproductible au niveau individuel.

Une étude récente a mis en évidence des patterns de connectivité fonctionnelle distincts en fonction des symptômes de la dépression et rapporte deux circuits de connectivité associés à deux ensembles de symptômes (Siddiqi et al., 2020). Un circuit était associé aux symptômes dysphoriques (i.e., tristesse, anhédonie et pensées suicidaire) et un second circuit lié à l'anxiété et aux symptômes somatiques (i.e., troubles du sommeil, diminution de la libido et l'irritabilité). Les auteurs ont montré que l'efficacité du traitement par rTMS (haute fréquence sur le CPF DL

gauche à 120 % du seuil moteur pendant 3 à 6 semaines) dépendait du site de stimulation. Ainsi, la cible de rTMS optimale pour le traitement des symptômes dysphoriques se situait dans le CPFDL gauche, à l'intersection des aires de Brodmann 9, 10 et 46, et proche de la région ayant une connectivité fonctionnelle anticorrélée avec le cortex cingulaire sous-génual. En revanche, pour les symptômes anxio-somatiques, deux cibles optimales ont été identifiées : une dans le CPFDL gauche dans une région plus postérieure que la cible précédente et une région dans le cortex préfrontal dorsomédian. Ces patterns de connectivité étaient reproductibles, prédisaient la réponse au traitement et étaient aussi spécifiques de la stimulation active comparée à la stimulation placebo. Par analogie, cette étude renforcerait l'hypothèse que des sous-types d'HAV dans la schizophrénie, lesquelles seraient associées à des mécanismes de connectivité fonctionnelle distincts, répondraient différemment à un traitement par rTMS fixe et commun, comme celui que nous avons appliqué à tous les patients inclus dans notre étude.

Dans notre troisième étude, nous avons utilisé une méthode computationnelle pour modéliser la distribution du champ électrique induit par TMS et ainsi tenté d'associer l'effet thérapeutique de la rTMS sur les HAV avec des mesures individuelles issues de cette méthode. Nous avons alors discuté la possibilité de combiner la technique de rTMS avec la méthode de modélisation afin de prendre en compte les multiples caractéristiques anatomiques propres à chaque individu (e.g., l'épaisseur corticale de la région stimulée, l'orientation gyrale, la distance scalp-cortex, épaisseur des espaces sous-duraux remplis de LCR). La considération de ces informations influençant la progression du champ magnétique et l'effet de la rTMS permettrait d'optimiser certains paramètres de stimulation (e.g., l'orientation de la sonde et l'intensité de stimulation) en fonction des caractéristiques de la tête et du cerveau de chaque patient, et ainsi réduire leur contribution dans la variabilité de la réponse clinique au traitement par rTMS.

Plus intéressant encore, les modèles biophysiques issus de cette méthode pourraient servir à simuler différentes stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques de chaque sujet afin de prédire les effets individuels locaux et en réseaux de la stimulation et ainsi d'estimer la stratégie la plus efficace. Cette démarche pourrait être réalisée pour l'application d'un traitement par rTMS conventionnel ciblant une seule région corticale, mais également pour la simulation des effets d'un traitement par rTMS multifocale visant plusieurs régions à la fois ou par tDCS. De plus, l'implémentation des données de connectivité structurelle et des cartes de connectivité fonctionnelle dans un avenir proche permettra d'intégrer ces informations cérébrales dans des modèles plus précis pour estimer la stratégie de stimulation la plus adaptée et personnalisée à chaque sujet.

Nous venons d'aborder deux points importants ayant pour objectif d'augmenter l'efficacité thérapeutique de la rTMS à partir des données de connectivité cérébrale individuelles pour développer des thérapies de neurostimulation non-invasive adaptée à chaque patient. Mais, augmenter l'efficacité thérapeutique de cette technique ne devrait pas être le seul objectif à atteindre. En effet, il nous semble important de rechercher des moyens de prolonger ces bénéfices cliniques pour les patients. Actuellement, les effets bénéfiques à long terme de la rTMS ne sont pas clairement établis et une méta-analyse indiquent que les effets de la stimulation sur les HAV n'étaient plus observés un mois après rTMS (Slotema et al., 2012). Néanmoins, plusieurs études ont montré une réduction de la sévérité des HAV jusqu'à deux mois après rTMS active comparée au placebo (Chibbaro et al., 2005; Hoffman et al., 2000, 2003; Poulet et al., 2005) voire jusqu'à cinq mois après stimulation (Hoffman et al., 2005). Des protocoles de traitement de maintenance ont été proposés pour prolonger les effets bénéfiques de la rTMS avec des résultats hétérogènes (Poulet et al., 2006, 2008; Thirhalli et al., 2008). Toutes ces études sont des cas cliniques. Poulet et al. (2006) ont publié un premier cas pour lequel le traitement de maintenance (une séance par semaine pendant six mois) n'a pas permis de prolonger l'amélioration des HAV (Poulet et al., 2006). Plus tard, ces mêmes auteurs ont publié un second cas avec un traitement de maintenance de deux séances par jour à raison d'une fois par mois pendant six mois et rapportent des résultats positifs avec une amélioration maintenue un an après la rTMS (Poulet et al., 2008). L'étude de Thirhalli et al. (2008) a rapporté des résultats positifs à la suite d'un traitement de maintenance par rTMS progressif au cours du temps, contrairement aux deux précédents cas cliniques (Thirhalli et al., 2008). Le protocole comportait une séance par semaine pendant six semaines, une séance tous les 15 jours pendant trois mois et enfin une séance par mois pendant trois mois. Au bout de quatre semaines, la rémission des HAV chez cette patiente avec des HAV résistantes est quasi-totale et maintenue pendant huit mois. Ces résultats nécessitent toutefois d'être répliqués dans une étude randomisée, contrôlée en double aveugle afin de confirmer l'intérêt d'un traitement de maintenance par rTMS pour les HAV pharmaco-résistantes.

Par ailleurs, un traitement de maintenance avec des outils moins onéreux que la rTMS et utilisable par le patient lui-même à son domicile, comme la tDCS, serait une perspective avantageuse. L'administration du traitement de maintenance par le patient, avec des paramètres de stimulation et une période de traitement préétablis, offrirait la possibilité de prolonger l'effet thérapeutique induit par une cure de rTMS, sans que le patient soit obligé de se déplacer dans le service hospitalier pour recevoir son soin. En outre, ce type de stimulation transcrânienne

dans ses différentes modalités (tDCS ou *transcranial Alternative Current Stimulation [tACS]* ou *transcranial Random Noise Stimulation [tRNS]*) permettent de cibler et moduler des réseaux cérébraux. Ces techniques sont moins focales et plus faibles en intensité, mais offrent la perspective de traitements de stimulation multifocale (i.e., sur plusieurs régions corticales en même temps) et de traitements individualisés pour chaque sujet sur des segments différents de réseaux cérébraux étendus au sein du cerveau d'un même sujet.

4. Limites et perspectives

Plusieurs limites dans l'ensemble de ce travail de recherche sont à considérer. Une des principales limites est la taille relativement petite de notre échantillon de patients. Le nombre restreint de participants a fortement limité le choix des analyses statistiques et la généralisation des résultats cliniques, d'imagerie cérébrale et cognitifs à l'ensemble de la population de patients avec un diagnostic de schizophrénie et des HAV résistantes. La taille de notre échantillon a aussi limité l'identification de biomarqueurs de connectivité cérébrale de la réponse clinique au traitement par rTMS. Un nombre plus important de patients était attendu dans chaque bras de stimulation, et principalement dans le bras actif afin d'obtenir un nombre de sujets suffisant pour détecter des différences significatives entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs. Bien que les analyses statistiques aient été limitées à des tests non-paramétriques, nous avons pu identifier des différences significatives pour les mesures de connectivité structurelle entre les différents groupes de sujets (patients et sujets sains). Les résultats issus de nos études, et notamment ceux sur l'identification de biomarqueurs de la réponse clinique au traitement par rTMS, nécessitent d'être répliqués dans une cohorte de patients plus large. Néanmoins, il est important de souligner que nos résultats se basent sur une population de patients résistants aux traitements de première instance et donc difficile à traiter. Par conséquent, ils sont encourageants et nécessitent d'être davantage approfondis dans des études futures.

Dix-sept patients ont été inclus dans notre protocole de recherche mais 39 patients ont été initialement évalués pour participer à l'étude. Sur ces 39 patients, 18 n'ont pas pu être inclus dont 14 qui ne rencontraient pas tous les critères d'inclusion choisis. Les principales raisons étaient une indication incorrecte avec des patients n'expérimentant pas ou plus d'hallucinations, l'impossibilité de contacter le patient et une modification de traitement médicamenteux avant

l'entretien d'inclusion. D'autres raisons peuvent expliquer le faible nombre d'inclusion telles que le manque de motivation chez les patients souffrant de schizophrénie, la crainte pour certains de recevoir le traitement placebo ou encore la stigmatisation des techniques de neurostimulation de la part des patients et du corps médical. De plus, quatre patients inclus sont sortis de l'étude dû à des difficultés pour réaliser l'examen d'IRM ou pour des raisons personnelles (retour à l'emploi, manque de motivation).

Par ailleurs, la difficulté de recrutement des patients nous a amené à remettre en question nos choix concernant les critères d'éligibilité. Ainsi, nous suggérons pour des études futures de proposer un traitement par rTMS aux patients souffrant d'HAV qui ne présentent pas nécessairement de résistance pharmacologique. Ceci permettrait de proposer une alternative non-médicamenteuse aux patients ayant des intolérances et des effets indésirables induits par les antipsychotiques. Par ailleurs, la durée de stabilité du traitement pharmacologique actuel des patients pourrait être réduite à un ou deux mois, au lieu de trois mois prévus dans notre étude. D'autre part, l'exclusion de patients avec une préférence manuelle à gauche pourrait être révisée. Précédemment dans ce manuscrit et dans une récente lettre à l'éditeur dans le journal *Schizophrenia Research*, nous avons souligné que la latéralité manuelle pourrait influencer l'efficacité thérapeutique de la rTMS pour le traitement des HAV et nécessiterait probablement une adaptation de la zone à stimuler. Toutefois, si la cible de stimulation est déterminée sur la base de caractéristiques individuelles de connectivité fonctionnelle au repos alors l'exclusion de cette sous-population de patients ne serait plus nécessaire.

Une autre limite concerne la restriction du nombre de patients randomisés dans le groupe placebo. L'objectif principal de notre étude de rTMS n'était pas d'étudier l'efficacité thérapeutique de la rTMS active à 1 Hz sur la JTP gauche comparée à la stimulation placebo dans le traitement des HAV mais d'investiguer les possibles différences entre les répondeurs et les non-répondeurs à un même traitement. Ainsi, nous avons privilégié la randomisation de patients dans le bras actif de rTMS afin de comparer les patients Répondeurs et Non-Répondeurs à un traitement actif par rTMS. Par conséquent, un nombre initial de 10 patients était prévu dans le groupe placebo afin de contrôler l'absence de changement sur la clinique des HAV lorsqu'aucune intervention effective n'est appliquée. Le petit nombre de patients randomisés dans la condition placebo ($n = 4$) ne nous a pas permis de vérifier de façon fiable si le taux d'amélioration des HAV selon le critère établi (30% d'amélioration sur le score de la HCS) est similaire entre le groupe traité en rTMS active ($n = 8/13$ répondeurs, 62%) par rapport

à la récupération « spontanée » des symptômes hallucinatoires dans le groupe traité en placebo (n = 2/4 répondeurs, 50%). Cependant, un nombre équilibré de patients randomisés dans le bras actif et dans le bras placebo serait préférable. Cette méthodologie plus classique permettrait de comparer au mieux les patients Répondeurs et Non-Répondeurs dans le groupe actif comparés aux patients Répondeurs et Non-Répondeurs dans le groupe placebo afin de vérifier le taux de réponse au traitement (même si plusieurs études et méta-analyses l'ont montré auparavant) et aussi afin d'identifier des biomarqueurs fiables et spécifiques de la réponse clinique induite par la rTMS.

De nombreux travaux de recherche ont mis en avant la variabilité intra- et interindividuelle des effets thérapeutiques induits par la rTMS. Une solution proposée dans cette discussion est la combinaison des techniques d'imagerie cérébrale à celle de la rTMS. L'acquisition d'imagerie de diffusion et/ou d'imagerie fonctionnelle au repos fournit des avantages cliniques notables. Les patients atteints de schizophrénie pourraient rencontrer des difficultés pour rester calmes et immobiles pendant un temps long dans un environnement non naturel comme celui de l'IRM lors de la passation d'une tâche cognitive. Ainsi, ces deux acquisitions, relativement courte par rapport à la réalisation d'une tâche de langage par exemple, est le résultat d'un compromis qui vise à optimiser l'application du traitement par rTMS et l'étude de la connectivité cérébrale dans cette population.

De plus, l'acquisition d'une séquence anatomique, déjà utilisée pour la neuronavigation, pourrait être utilisée pour modéliser le champ électrique induit par la TMS et pourrait ainsi guider dans le développement de protocoles de stimulation personnalisés basés sur des variables anatomiques propres à chaque individu.

Cependant, la réalisation d'un examen d'IRM reste onéreuse. Une alternative possible serait de réaliser une IRM uniquement avant la thérapie par rTMS pour des études avec une taille d'échantillon petite. La passation d'un examen IRM anatomique et fonctionnelle avant et après rTMS pourrait être retenue dans des études sur des larges cohortes de patients afin de continuer d'apporter des connaissances sur le fonctionnement et l'impact de la rTMS ainsi que sur le phénomène des HAV. Toutefois, d'autres techniques d'imagerie cérébrale, moins onéreuse que l'IRM et plus facile d'accès, peuvent aussi être envisagées pour explorer des potentiels biomarqueurs de la réponse clinique à la rTMS, notamment l'EEG de haute résolution ou éventuellement la MEG. A ce jour, l'IRM est cependant l'option la plus accessible pour

réaliser la neuronavigation et la modélisation du champ électrique et apparaît donc comme un outil essentiel pour optimiser l'efficacité thérapeutique de la rTMS.

CONCLUSION

Les HAV représentent un symptôme caractéristique de la schizophrénie et toucheraient près de 23 millions de patients dans le monde. Pour près d'un tiers de ces patients, les hallucinations persistent aux traitements pharmacologiques, entraînant un retentissement majeur sur le fonctionnement et la qualité de vie de l'individu. Le développement de thérapies non-médicamenteuses pour les HAV représente donc un enjeu majeur de santé publique. Les HAV sont liées à des perturbations de la connectivité structurelle et fonctionnelle entre les régions frontales et temporo-pariétales. La rTMS peut moduler l'excitabilité corticale d'une région corticale et de son réseau associé. A ce titre, elle représente un outil thérapeutique puissant et prometteur dans le traitement de ce symptôme. Cependant, son efficacité clinique est modérée et variable d'un individu à l'autre.

Dans ce travail de thèse, nous avons réalisé une recherche transdisciplinaire combinant des données issues de la clinique, de la neuroimagerie et de la modélisation de champs électriques induits afin de mieux comprendre l'amélioration clinique des HAV chez des patients atteints de schizophrénie suite à un traitement par rTMS à 1 Hz sur la JTP de l'hémisphère gauche.

Nous avons d'abord mis en évidence une hétérogénéité de l'expression des HAV, des atteintes cognitives ainsi que des altérations cérébrales, à la fois locales et en réseaux, dans notre échantillon de patients.

Par la suite, nous avons montré des différences dans l'intégrité structurelle des faisceaux de substance blanche dans le faisceau arqué gauche entre les patients Répondeurs et Non-Répondeurs au traitement par rTMS. Les patients Non-Répondeurs affichaient des valeurs de connectivité structurelle plus élevée dans la partie centrale du faisceau comparés aux patients Répondeurs. L'intégrité du faisceau arqué gauche pourrait donc influencer l'effet thérapeutique de la rTMS, et ainsi constituer un biomarqueur de la réponse clinique.

Nos travaux ont aussi montré un bénéfice thérapeutique à court terme de la rTMS à 1 Hz appliquée sur la JTP gauche chez les patients ainsi qu'un effet sur la connectivité fonctionnelle entre la région stimulée et le précunéus, région importante du DMN.

Enfin, nous avons réalisé la première étude de modélisation biophysique du champ électrique induit par TMS dans le cerveau de patients atteints de schizophrénie. Nos résultats n'ont cependant pas permis d'identifier de relation significative entre l'amélioration clinique

des HAV et des estimations individuelles de la force du champ électrique modélisées sur la région stimulée chez chaque patient.

Ce travail de recherche apporte de nouvelles connaissances concernant le traitement par rTMS des HAV résistantes dans la schizophrénie. Il fournit ainsi de nouvelles pistes de recherche pour développer des protocoles thérapeutiques personnalisés et basés sur des données neurobiologiques propres à chaque individu.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbott, C., Juárez, M., White, T., Gollub, R. L., Pearlson, G. D., Bustillo, J., Lauriello, J., Ho, B., Bockholt, H. J., Clark, V. P., Magnotta, V., & Calhoun, V. D. (2011). Antipsychotic dose and diminished neural modulation: A multi-site fMRI study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*, 473–482.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.001>
- Abdul-Rahman, M. F., Qiu, A., Woon, P. S., Kuswanto, C., Collinson, S. L., & Sim, K. (2012). Arcuate fasciculus abnormalities and their relationship with psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoS ONE*, *7*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029315>
- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *22*, 39–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8110442>
- Alderson-Day, B., & Fernyhough, C. (2015). Inner speech: Development, cognitive functions, phenomenology, and neurobiology. *Psychological Bulletin*, *141*(5), 931–965.
<https://doi.org/10.1037/bul0000021>
- Aleman, A., Böcker, K. B. E., Hijman, R., De Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (2003). Cognitive basis of hallucinations in schizophrenia: Role of top-down information processing. *Schizophrenia Research*, *64*(2–3), 175–185. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00060-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00060-4)
- Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *156*(9), 1358–1366.
<https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1358>
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex Differences in the Risk of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *60*(6), 565. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Aleman, A., Sommer, I. E., & Kahn, R. S. (2007). Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(3), 416–421.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388712>
- Allen, P., Larøi, F., McGuire, P. K., & Aleman, A. (2008). The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012>
- Allen, P., Modinos, G., Hubl, D., Shields, G., Cachia, A., Jardri, R., Thomas, P., Woodward, T., Shotbolt, P., Plaze, M., & Hoffman, R. E. (2012). Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 695–703. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs066>

- Alonso-Solís, A., Vives-Gilabert, Y., Grasa, E., Portella, M. J., Rabella, M., Sauras, R. B., Roldán, A., Núñez-Marín, F., Gómez-Ansón, B., Pérez, V., Alvarez, E., & Corripio, I. (2015). Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research, 161*(2–3), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.047>
- Amad, A., Cachia, A., Gorwood, P., Pins, D., Delmaire, C., Rolland, B., Mondino, M., Thomas, P., & Jardri, R. (2014). The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Molecular Psychiatry, 19*(2), 184–191. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.181>
- Amassian, V. E., Eberle, L., Maccabee, P. J., & Cracco, R. Q. (1992). Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials, 85*(5), 291–301. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90105-K](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90105-K)
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andoh, J., Artiges, E., Pallier, C., Rivière, D., Mangin, J. F., Cachia, A., Plaze, M., Paillère-Martinot, M. L., & Martinot, J. L. (2006). Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. *NeuroImage, 29*(2), 619–627. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.029>
- Andoh, J., Matsushita, R., & Zatorre, R. J. (2015). Asymmetric Interhemispheric Transfer in the Auditory Network: Evidence from TMS, Resting-State fMRI, and Diffusion Imaging. *Journal of Neuroscience, 35*(43), 14602–14611. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2333-15.2015>
- Andreasen, N. C. (1984). The scale of the assessment of positive symptoms (SAPS). *University of Iowa, Iowa City*.
- Andreasen, N. C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *The British Journal of Psychiatry. Supplement, 7*, 49–58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2695141>
- Andreasen, N. C., & Flaum, M. (1991). Schizophrenia: The Characteristic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin, 17*(1), 27–49. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.27>
- Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Definition and Validation. *Arch Gen Psychiatry, 39*(7), 789–794.

- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The Brain's Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. *The Neuroscientist*, *18*(3), 251–270.
<https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1316*(1), 29–52.
<https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Angelelli, P., Paolucci, S., Bivona, U., Piccardi, L., Ciurli, P., Cantagallo, A., Antonucci, G., Fasotti, L., Di Santantonio, A., Grasso, M. G., & Pizzamiglio, L. (2004). Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*(1), 55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00297.x>
- Arai, N., Okabe, S., Furubayashi, T., Terao, Y., Yuasa, K., & Ugawa, Y. (2005). Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *116*(3), 605–613. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.020>
- Ashburner, J. (2007). *A fast diffeomorphic image registration algorithm*. *38*, 95–113.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., Schooley, R. T., Spilker, B. A., Woodcock, J., & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *69*(3), 89–95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Auquier, P., Lançon, C., Rouillon, F., & Lader, M. (2007). Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *16*(12), 1308–1312.
<https://doi.org/10.1002/pds.1496>
- Auquier, P., Lançon, C., Rouillon, F., Lader, M., & Holmes, C. (2006). Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *15*(12), 873–879.
<https://doi.org/10.1002/pds.1325>
- Badner, J., & Gershon, E. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar. *Molecular Psychiatry*, *7*, 405–411. <https://doi.org/10.1038/sj/mp/4001012>
- Baeken, C., Vanderhasselt, M. A., Remue, J., Herremans, S., Vanderbruggen, N., Zeeuws, D., Santermans, L., & De Raedt, R. (2013). Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, *151*(2),

625–631. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.008>

- Bais, L., Liemburg, E., Vercammen, A., Bruggeman, R., Knegtering, H., & Aleman, A. (2017). Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 78, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.017>
- Bais, L., Vercammen, A., Stewart, R., van Es, F., Visser, B., Aleman, A., & Knegtering, H. (2014). Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *PloS One*, 9(10), e108828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108828>
- Banerjee, J., Sorrell, M. E., Celnik, P. A., & Pelled, G. (2017). Immediate effects of repetitive magnetic stimulation on single cortical pyramidal neurons. *PLoS ONE*, 12(1), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170528>
- Barker, A. T. (1991). An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8(1), 26–37. <https://doi.org/10.1097/00004691-199101000-00005>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-Invasive Magnetic Stimulation Of Human Motor Cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Powers, R. E., Richards, S. S., & Tune, L. E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 147(11), 1457–1462. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.11.1457>
- Bäumer, T., Lange, R., Liepert, J., Weiller, C., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., & Münchau, A. (2003). Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage*, 20, 550–560. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00310-0](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00310-0)
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), 435–455. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>
- Behrendt, R. P. (1998). Underconstrained perception: a theoretical approach to the nature and function of verbal hallucinations. *Comprehensive Psychiatry*, 39(4), 236–248. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(98\)90067-0](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(98)90067-0)
- Benetti, S., Petterson-Yeo, W., Allen, P., Catani, M., Williams, S., Barsaglini, A., Kambeitz-

- Ilanovic, L. M., McGuire, P., & Mechelli, A. (2013). Auditory Verbal Hallucinations and Brain Dysconnectivity in the Perisylvian Language Network: A Multimodal Investigation. *Schizophrenia Bulletin*, 1–9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt172>
- Bentall, R. P., Wickham, S., Shevlin, M., & Varese, F. (2012). Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? a study from the 2007 the adult psychiatric morbidity survey. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 734–740. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs049>
- Bickford, R. G., Guidi, M., Fortesque, P., & Swenson, M. (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain. *Neurosurgery*, 20(1), 110–116. <https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00025>
- Bijsterbosch, J. D., Barker, A. T., Lee, K. H., & Woodruff, P. W. R. (2012). Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 50(7), 671–681. <https://doi.org/10.1007/s11517-012-0922-8>
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524021>
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke.
- Bleuler, E. (1924). *Textbook of psychiatry*. Macmillan.
- Blumberger, D. M., Christensen, B. K., Zipursky, R. B., Moller, B., Chen, R., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2012). MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation of Heschl’s gyrus for refractory auditory hallucinations. *Brain Stimulation*, 5(4), 577–585. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.002>
- Boayue, N. M., Csifcsák, G., Puonti, O., Thielscher, A., & Mittner, M. (2018). Head models of healthy and depressed adults for simulating the electric fields of non-invasive electric brain stimulation. *F1000Research*, 7(0), 704. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15125.2>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109(1–3), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.020>
- Borgwardt, S., & Fusar-Poli, P. (2012). Third-generation neuroimaging in early schizophrenia: Translating research evidence into clinical utility. *British Journal of Psychiatry*, 200(4), 270–272. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.103234>
- Boucart, M., Mobarek, N., Cuervo, C., & Danion, J. M. (1999). What is the nature of

- increased Stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica*, *101*(1), 3–25.
[https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(98\)00037-7](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(98)00037-7)
- Bozzatello, P., Bellino, S., & Rocca, P. (2019). Predictive factors of treatment resistance in first episode of psychosis: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, *10*(FEB), 1–14.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00067>
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R., & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. *NeuroImage*, *16*(2).
- Briend, F., Leroux, E., Delcroix, N., Razafimandimby, A., Etard, O., & Dollfus, S. (2017). Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.049>
- Brown, A. S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2001). Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *49*(6), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01068-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01068-X)
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*(3), 279–296.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>
- Brunelin, J., Hasan, A., Haesebaert, F., Nitsche, M. A., & Poulet, E. (2015). Nicotine smoking prevents the effects of frontotemporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in hallucinating patients with schizophrenia. *Brain Stimulation*, *8*(6), 1225–1227.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.002>
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M.-F. F., Saoud, M., Mechri, A., Poulet, E., Ph, D., Haesebaert, F., Gaha, L., & Ph, D. (2012). Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *169*(7), 719–724.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>
- Brunelin, J., Poulet, E., Bediou, B., Kallel, L., Dalery, J., D’amato, T., & Saoud, M. (2006). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *81*(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.009>
- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2008). Can the “yin and yang” BDNF hypothesis be used to predict the effects of rTMS treatment in neuropsychiatry? *Medical*

- Hypotheses*, 71(2), 279–282. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.02.011>
- Buckley, P. F., Pillai, A., Evans, D., Stirewalt, E., & Mahadik, S. (2007). Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 91(1–3), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.026>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Bungert, A., Antunes, A., Espenhahn, S., & Thielscher, A. (2017). Where does TMS Stimulate the Motor Cortex? Combining Electrophysiological Measurements and Realistic Field Estimates to Reveal the Affected Cortex Position. *Cerebral Cortex*, 27(11), 5083–5094. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw292>
- Cachia, A., Paillère-Martinot, M.-L. L., Galinowski, A., Januel, D., de Beaurepaire, R., Bellivier, F., Artiges, E., Andoh, J., Bartrés-Faz, D., Duchesnay, E., Rivière, D., Plaze, M., Mangin, J.-F. F., & Martinot, J.-L. L. (2008). Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *NeuroImage*, 39(3), 927–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.049>
- Cannon, T. D. (1997). On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: A review and synthesis of epidemiologic studies. *International Review of Psychiatry*, 9(4), 387–398. <https://doi.org/10.1080/09540269775259>
- Cannon, T. D. (1998). Neurodevelopmental influences in the genesis and epigenesis of schizophrenia: An overview. *Applied and Preventive Psychology*, 7(1), 47–62. [https://doi.org/10.1016/S0962-1849\(98\)80021-8](https://doi.org/10.1016/S0962-1849(98)80021-8)
- Cannon, T. D., Rosso, I. M., Hollister, J. M., Bearden, C. E., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 351–366. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033458>
- Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 12–17.
- Carlo, M., Walter, P., & Rossini, P. M. (Eds.). (2013). *Transcranial Brain Stimulation*. CRC Press Taylor & Francis Group London.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20(2), 140–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>

- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature*, *180*(4596), 1200–1200. <https://doi.org/10.1038/1801200a0>
- Catani, M., Craig, M. C., Forkel, S. J., Kanaan, R., Picchioni, M., Toulopoulou, T., Shergill, S. S., Williams, S., Murphy, D. G., & McGuire, P. (2011). Altered integrity of perisylvian language pathways in schizophrenia: relationship to auditory hallucinations. *Biological Psychiatry*, *70*(12), 1143–1150. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.013>
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, *44*(8), 1105–1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(3), 564–583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Chaieb, L., Antal, A., Ambrus, G. G., & Paulus, W. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics*, *15*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0393-1>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chawla, N., Deep, R., Khandelwal, S. K., & Garg, A. (2019). Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for auditory hallucinations in schizophrenia: A DTI tractography study. *Asian Journal of Psychiatry*, *44*, 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.07.043>
- Chechlacz, M., Humphreys, G. W., Sotiropoulos, S. N., Kennard, C., & Cazzoli, D. (2015). Structural Organization of the Corpus Callosum Predicts Attentional Shifts after Continuous Theta Burst Stimulation. *Journal of Neuroscience*, *35*(46), 15353–15368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2610-15.2015>
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H., Bhatia, K., Greenwood, R., & Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *The Journal of Physiology*, *586*(Pt 23), 5717–5725. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159905>

- Chen, D. C., Wang, J., Wang, B., Yang, S. C., Zhang, C. X., Zheng, Y. L., Li, Y. L., Wang, N., Yang, K. B., Xiu, M. H., Kosten, T. R., & Zhang, X. Y. (2009). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve first-episode schizophrenia: Relationship to clinical phenotypes. *Psychopharmacology*, *207*(3), 375–380. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1665-6>
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *48*(5), 1398–1403. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
- Chen, Xingui, Ji, G. J., Zhu, C., Bai, X., Wang, L., He, K., Gao, Y., Tao, L., Yu, F., Tian, Y., & Wang, K. (2019). Neural Correlates of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia and the Therapeutic Response to Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(2), 474–483. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby054>
- Chen, Xudong, Liang, S., Pu, W., Song, Y., Mwansisya, T. E., Yang, Q., Liu, H., Liu, Z., Shan, B., & Xue, Z. (2015). Reduced cortical thickness in right Heschl’s gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*, *15*(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0546-2>
- Chibbaro, G., Daniele, M., Alagona, G., Di Pasquale, C., Cannavò, M., Rapisarda, V., Bella, R., & Pennisi, G. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neuroscience Letters*, *383*(1–2), 54–57. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.03.052>
- Chouinard, P. A., Van Der Werf, Y. D., Leonard, G., & Paus, T. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *Journal of Neurophysiology*, *90*(2), 1071–1083. <https://doi.org/10.1152/jn.01105.2002>
- Clarac, F., & Ternaux, J.-P. (2008). Chapitre 9. De l’activité électrique des assemblées de neurones à la création des neurosciences. In F. Clarac & J. Ternaux (Dir), *Encyclopédie historique des neurosciences* (pp. 335–379). De Boeck Supérieur.
- Claus, D., Harding, A. E., Hess, C. W., Mills, K. R., Murray, N. M. F., & Thomas, P. K. (1988). Central motor conduction in degenerative ataxic disorders: a magnetic stimulation study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *51*(6), 790–795. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.790>
- Colby, J. B., Soderberg, L., Lebel, C., Dinov, I. D., Thompson, P. M., & Sowell, E. R. (2012). Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis. *NeuroImage*, *59*(4),

- 3227–3242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.004>
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., Pannu, J., Xiao, X., Duvio, D., Solvason, H. B., Hawkins, J., Guerra, A., Jo, B., Raj, K. S., ... Williams, N. R. (2020). Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, *13*, appi.ajp.2019.1. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>
- Conde, V., Vollmann, H., Sehm, B., Taubert, M., Villringer, A., & Ragert, P. (2012). Cortical thickness in primary sensorimotor cortex influences the effectiveness of paired associative stimulation. *NeuroImage*, *60*(2), 864–870. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.052>
- Copolov, D. L., Seal, M. L., Maruff, P., Ulusoy, R., Wong, M. T. H., Tochon-Danguy, H. J., & Egan, G. F. (2003). Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: A PET correlation study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *122*(3), 139–152. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(02\)00121-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(02)00121-X)
- Cracco, R. Q., Amassian, V. E., Maccabee, P. J., & Cracco, J. B. (1990). Excitatory and Inhibitory Effects of Magnetic Coil Stimulation of Human Cortex. *New Trends and Advanced Techniques in Clinical Neurophysiology, Supplement*, *41*, 134–139. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-81352-7.50016-9>
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: Dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, *42*(3), 193–204. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.030718>
- Crawford, M. B., & DeLisi, L. E. (2016). Issues related to sex differences in antipsychotic treatment. *Current Opinion in Psychiatry*, *29*(3), 211–217. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000243>
- Crocq, M. (2012). La schizophrénie - Histoire du concept et évolution de la nosographie. *Pathologies Schizophréniques*, 5–17.
- Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *British Medical Journal*, *280*(6207), 66–68. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6207.66>
- Csifcsák, G., Boayue, N. M., Puonti, O., Thielscher, A., & Mittner, M. (2018). Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. *Journal of Affective Disorders*, *234*, 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.077>
- Cui, Y., Liu, B., Song, M., Lipnicki, D. M., Li, J., Xie, S., Chen, Y., Li, P., Lu, L., Lv, L.,

- Wang, H., Yan, H., Yan, J., Zhang, H., Zhang, D., & Jiang, T. (2018). Auditory verbal hallucinations are related to cortical thinning in the left middle temporal gyrus of patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *48*(1), 115–122.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717001520>
- Ćurčić-Blake, B., Liemburg, E., Vercammen, A., Swart, M., Knegtering, H., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2013). When Broca goes uninformed: Reduced information flow to Broca's area in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(5), 1087–1095. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs107>
- D'Arsonval, J. A. (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R Soc Biol (Paris)*, *3*, 450–7.
- Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage*, *65*, 336–348. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>
- Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L. C., & Bikson, M. (2012). Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. *Frontiers in Psychiatry*, *3*(OCT), 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00091>
- David, A. S. (2004). The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: An overview. *Cognitive Neuropsychiatry*, *9*(1–2), 107–123.
<https://doi.org/10.1080/13546800344000183>
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A Systematic Review and Meta-analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(3), 587–593.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007030>
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, *148*(11), 1474–1486.
<https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- de Chazeron, I., Pereira, B., Chereau-Boudet, I., Brousse, G., Misdrahi, D., Fénelon, G., Tronche, A.-M., Schwan, R., Lançon, C., Marques, A., Debilly, B., Durif, F., & Llorca, P. M. (2015). Validation of a Psycho-Sensory hAllucinations Scale (PSAS) in schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophrenia Research*, *161*(2–3), 269–276.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.010>
- de Gracia Dominguez, M., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are Psychotic Psychopathology and Neurocognition Orthogonal? A Systematic Review of Their Associations. *Psychological Bulletin*, *135*(1), 157–171.

<https://doi.org/10.1037/a0014415>

- de Jesus, D. R., Gil, A., Barbosa, L., Lobato, M. I., Magalhães, P. V. da S., Favalli, G. P. de S., Marcolin, M. A., Daskalakis, Z. J., & Belmonte-de-Abreu, P. da S. (2011). A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Research, 188*(2), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.022>
- de Pierrefeu, A., Fovet, T., Hadj-Seleem, F., Löfstedt, T., Ciuciu, P., Lefebvre, S., Thomas, P., Lopes, R., Jardri, R., & Duchesnay, E. (2018). Prediction of activation patterns preceding hallucinations in patients with schizophrenia using machine learning with structured sparsity. *Human Brain Mapping, 39*(4), 1777–1788. <https://doi.org/10.1002/hbm.23953>
- de Weijer, A. D., Mandl, R. C. W., Diederens, K. M. J., Neggers, S. F. W., Kahn, R. S., Hulshoff Pol, H. E., Sommer, I. E., & Pol, H. E. H. (2011). Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research, 130*(1–3), 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.010>
- de Weijer, A. D., Neggers, S. F. W., Diederens, K. M. S., Mandl, R. C. W., Kahn, R. S., Hulshoff Pol, H. E., & Sommer, I. E. (2013). Aberrations in the arcuate fasciculus are associated with auditory verbal hallucinations in psychotic and in non-psychotic individuals. *Human Brain Mapping, 34*(3), 626–634. <https://doi.org/10.1002/hbm.21463>
- Delisi, L. E., Hoff, A. L., Neale, C., & Kushner, M. (1994). Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research, 12*(1), 19–28. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90080-9)
- Demeulemeester, M., Amad, A., Bubrowszky, M., Pins, D., Thomas, P., & Jardri, R. (2012). What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biological Psychiatry, 71*(6), 15–16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.010>
- Deng, Z. De, Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation, 6*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Berardelli, A., Mazzone, P., Insola, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Tonali, P., & Rothwell, J. (2002). Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the excitability of the human motor cortex. *Experimental Brain Research, 144*(4), 549–553. <https://doi.org/10.1007/s00221->

- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., Tonali, P. A., & Rothwell, J. C. (2008). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, *586*(18), 4481–4487.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159558>
- Diederer, K. M. J., Neggers, S. F. W., Daalman, K., Blom, J. D., Goekoop, R., Kahn, R. S., & Sommer, I. E. (2010). Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *167*(4), 427–435.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040456>
- Dierks, T., Linden, D. E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., & Singer, W. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, *22*(3), 615–621. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80715-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80715-1)
- Dinakaran, D., Parlikar, R., Sreeraj, V., Neikar, A., Nagendrappa, S., Shivakumar, V., & Venkatasubramanian, G. (2017). Right-sided transcranial direct current stimulation and attentional salience of auditory hallucinations in schizophrenia. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *39*(6), 821. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_44_17
- Dinga, R., Schmaal, L., Penninx, B. W. J. H., van Tol, M. J., Veltman, D. J., van Velzen, L., Mennes, M., van der Wee, N. J. A., & Marquand, A. F. (2019). Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of. *NeuroImage: Clinical*, *22*(August 2018), 101796. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101796>
- Dorahy, M. J., Shannon, C., Seagar, L., Corr, M., Stewart, K., Hanna, D., Mulholland, C., & Middleton, W. (2009). Auditory hallucinations in dissociative identity disorder and schizophrenia with and without a childhood trauma history: Similarities and differences. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *197*(12), 892–898.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181c299ea>
- Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R. N., Zebley, B., Oathes, D. J., Etkin, A., Schatzberg, A. F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H. S., Gunning, F. M., Alexopoulos, G. S., Fox, M. D., Pascual-Leone, A., Voss, H. U., ... Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, *23*(1), 28–38.
<https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- du Sert, O. P., Potvin, S., Lipp, O., Dellazizzo, L., Laurelli, M., Breton, R., Lalonde, P., Phraxayavong, K., O'Connor, K., Pelletier, J. F., Boukhalfi, T., Renaud, P., & Dumais,

- A. (2018). Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research, 197*, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.031>
- Dubois, J., Benders, M., Borradori-Tolsa, C., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S. V., Warfield, S. K., Mangin, J. F., & Hüppi, P. S. (2008). Primary cortical folding in the human newborn: An early marker of later functional development. *Brain, 131*(8), 2028–2041. <https://doi.org/10.1093/brain/awn137>
- Dunlop, K., Woodside, B., Lam, E., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P., & Downar, J. (2015). Increases in frontostriatal connectivity are associated with response to dorsomedial repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory binge/purge behaviors. *NeuroImage: Clinical, 8*, 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.008>
- Duprat, R., Desmyter, S., Rudi, D. R., van Heeringen, K., Van den Abbeele, D., Tandt, H., Bakic, J., Pourtois, G., Dedoncker, J., Vervaeet, M., Van Autreve, S., Lemmens, G. M. D., & Baeken, C. (2016). Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *Journal of Affective Disorders, 200*, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.015>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell, 112*(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Eldaief, M. C., Halko, M. a., Buckner, R. L., & Pascual-Leone, Á. (2011). Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 108*(24), 21229–21234. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113103109>
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 108*(1–3), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>
- Ellison-Wright, I., Nathan, P. J., Bullmore, E. T., Zaman, R., Dudas, R. B., Agius, M., Fernandez-Egea, E., Müller, U., Dodds, C. M., Forde, N. J., Scanlon, C., Leemans, A., McDonald, C., & Cannon, D. M. (2014). Distribution of tract deficits in schizophrenia. *BMC Psychiatry, 14*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-99>
- Enomoto, H., Ugawa, Y., Hanajima, R., Yuasa, K., Mochizuki, H., Terao, Y., Shiio, Y., Furubayashi, T., Iwata, N. K., & Kanazawa, I. (2001). Decreased sensory cortical

- excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2154–2158. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00667-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00667-8)
- Esquirol, E. (1838). *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal* (Issue Tome I à II). chez J.B. Baillière.
- Ey, H. (1973). *Traité des hallucinations*. Masson et Cie (Paris).
- Falkenberg, L. E., Westerhausen, R., Johnsen, E., Kroken, R., Løberg, E., Beresniewicz, J., Kazimierczak, K., Kompus, K., Ersland, L., Sandøy, L. B., & Hugdahl, K. (2020). Hallucinating schizophrenia patients have longer left arcuate fasciculus fiber tracks: a DTI tractography study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 302, 111088. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111088>
- Faraday, M. (1831). *Experimental researches in electricity* (London (Ed.)).
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 528–548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Feinberg, I. (1978). Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 4(4), 636–640. <https://doi.org/10.1093/schbul/4.4.636>
- Fidalgo, T. M., Morales-Quezada, J. L., Muzy, G. S. C., Chiavetta, N. M., Mendonca, M. E., Santana, M. V. B., Goncalves, O. F., Brunoni, A. R., & Fregni, F. (2014). Biological Markers in Noninvasive Brain Stimulation Trials in Major Depressive Disorder. *The Journal of ECT*, 30(1), 47–61. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31828b34d8>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: An updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Fitzgerald, P. B., Benitez, J., Daskalakis, J. Z., Brown, T. L., Marston, N. a U., de Castella, A., & Kulkarni, J. (2005). A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4), 358–362. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000168487.22140.7f>
- Fitzgerald, P. B., Chen, L., Richardson, K., Daskalakis, Z. J., & Hoy, K. E. (2020). A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. *Brain Stimulation*, 13(1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.013>
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., & Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 117(12), 2584–2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>

- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Elliot, D., Susan McQueen, R. N., Wambeek, L. E., & Daskalakis, Z. J. (2018). Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, *43*(7), 1565–1572.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0009-9>
- Fitzgerald, P. B., Sritharan, A., Benitez, J., Daskalakis, Z. J., Jackson, G., Kulkarni, J., & Egan, G. F. (2007). A preliminary fMRI study of the effects on cortical activation of the treatment of refractory auditory hallucinations with rTMS. *Psychiatry Research*, *155*(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.12.011>
- Fitzsimmons, J., Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2013). Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *26*(2), 172–187. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835d9e6a>
- Flaum, M., O’Leary, D. S., Swayze, V. W., Miller, D. D., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (1995). Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *29*(4), 261–276.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)00046-T](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)00046-T)
- Ford, J. M. (2007). Synch Before You Speak: Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *164*(3), 458. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.3.458>
- Ford, J. M. (2016). Studying auditory verbal hallucinations using the RDoC framework. *Psychophysiology*, *53*(3), 298–304. <https://doi.org/10.1111/psyp.12457>
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Heinks, T., Kalba, S., Faustman, W. O., & Roth, W. T. (2001). Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*(12), 2069–2071.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.12.2069>
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Kalba, S., Whitfield, S., Faustman, W. O., & Roth, W. T. (2001). Cortical responsiveness during inner speech in schizophrenia: An event-related potential study. *American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1914–1916.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1914>
- Ford, J. M., Morris, S. E., Hoffman, R. E., Sommer, I. E., Waters, F., Mccarthy-jones, S., Thoma, R. J., Turner, J. A., Keedy, S. K., Badcock, J. C., & Cuthbert, B. N. (2014). *Studying Hallucinations Within the NIMH RDoC Framework*. *40*(4), 295–304.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu011>
- Foulon, C., Cerliani, L., Kinkingnéhun, S., Levy, R., Rosso, C., Urbanski, M., Volle, E., & de Schotten, M. T. (2018). Advanced lesion symptom mapping analyses and implementation as BCBtoolkit. *GigaScience*, *7*(3), 1–17.

<https://doi.org/10.1093/gigascience/giy004>

- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, Á. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, *72*(7), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
- Fox, M. D., Liu, H., & Pascual-Leone, A. (2013). Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *NeuroImage*, *66*, 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.082>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Franck, N., & Thibaut, F. (2003). Hallucinations. *Encyclopédie Medico-Chirurgicale*. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(13\)60726-9](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(13)60726-9)
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, *26*(1), 15–29. <https://doi.org/10.1002/hbm.20113>
- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *NeuroImage*, *42*(3), 1178–1184. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.059>
- Fregni, F., Marcolin, M. A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D. O., Rosa, M., Rigonatti, S. P., Camprodón, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A., & Pascual-Leone, A. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *9*(06), 641. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006280>
- Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, Á. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *108*(1–3), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.027>
- Friston, K. J. (1994). Functional and Effective Connectivity. *Brain Connectivity*, *78*(1), 13–36. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Friston, K. J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, *30*, 115–125. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0)

- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3(2), 89–97.
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Frith, C. D. (1987). The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychological Medicine*, 17(3), 631–648. <https://doi.org/10.1017/S0033291700025873>
- Frith, C. D. (1995). Functional imaging and cognitive abnormalities. *The Lancet*, 346, 615–620. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695914412>
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 153(OCT.), 437–443. <https://doi.org/10.1192/bjp.153.4.437>
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine*, 19(2), 359–363. <https://doi.org/10.1017/S003329170001240X>
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M. J., Ho, B. C., Andreasen, N. C., & Borgwardt, S. (2013). Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 1680–1691. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.001>
- Fusar-Poli, Paolo, & Politi, P. (2008). Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). *American Journal of Psychiatry*, 165(11), 1407. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050714>
- Gangitano, M., Valero-Cabré, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., & Pascual-Leone, Á. (2002). Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 113(8), 1249–1257. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245702001098>
- Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H. P., Büchel, C., & Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of “Hearing Voices”: A Frontotemporal Brain Structural Abnormality Associated with Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 14(1), 91–96. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg107>
- Gaudeau-Bosma, C., Moulrier, V., Allard, A.-C., Sidhoumi, D., Bouaziz, N., Braha, S., Volle, E., & Januel, D. (2013). Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: a randomized double blind study. *Brain Stimulation*, 6(4), 569–575. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.009>

- Gavrilescu, M., Rossell, S., Stuart, G. W., Shea, T. L., Innes-Brown, H., Henshall, K., McKay, C., Sergejew, A. A., Copolov, D., & Egan, G. F. (2010). Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychological Medicine*, *40*, 1149–1158. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991632>
- Ge, R., Downar, J., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Vila-Rodriguez, F. (2020). Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimulation*, *13*(1), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.012>
- Geoffroy, P. A., Houenou, J., Duhamel, A., Amad, A., de Weijer, A. D., Curčić-Blake, B., Linden, D. E. J., Thomas, P., & Jardri, R. (2014). The arcuate fasciculus in auditory-verbal hallucinations: A meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophrenia Research*, *159*(1), 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.014>
- George, M. S., & Belmaker, R. H. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry. In M. S. George & R. H. Belmaker (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. American Psychiatric Publishing, Inc.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M., & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, *6*(14), 1853–1856. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>
- Géraud, M. (2007). Emil Kraepelin : un pionnier de la psychiatrie moderne (à l’occasion du cent cinquantième anniversaire de sa naissance). *L’Encéphale*, *33*(4), 561–567. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(07\)92053-9](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(07)92053-9)
- Godefroy, O., & Grefex. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique*. (Solal).
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1992). Forms of Memory Failure in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *101*(3), 487–494. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.101.3.487>
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, IL: Stoelting Co.
- Goozée, R., Handley, R., Kempton, M. J., & Dazzan, P. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: Association with response to treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *43*, 118–136. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.014>

- Gottesman, I. I., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the “real” genetics of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(1), 23–47.
- Gratacòs, M., González, J. R., Mercader, J. M., de Cid, R., Urretavizcaya, M., & Estivill, X. (2007). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *61*(7), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.025>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Grillo, R. W., Ottoni, G. L., Leke, R., Souza, D. O., Portela, L. V., & Lara, D. R. (2007). Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(1–2), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.01.005>
- Gromann, P. M., Tracy, D. K., Giampietro, V., Brammer, M. J., Krabbendam, L., & Shergill, S. S. (2012). Examining frontotemporal connectivity and rTMS in healthy controls: implications for auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychology*, *26*(1), 127–132. <https://doi.org/10.1037/a0026603>
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G. W., Rossini, P. M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., & Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, *123*(5), 858–882. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
- Grossberg, S. (2000). How hallucinations may arise from brain mechanisms of learning, attention, and volition. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*(5), 583–592. <https://doi.org/10.1017/S135561770065508X>
- Grundey, J., Thirugnanasambandam, N., Kaminsky, K., Drees, A., Skwirba, A. C., Lang, N., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Neuroplasticity in cigarette smokers is altered under withdrawal and partially restituted by nicotine exposition. *Journal of Neuroscience*, *32*(12), 4156–4162. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3660-11.2012>
- Guye, M., Bartolomei, F., & Ranjeva, J. P. (2008). Imaging structural and functional connectivity: Towards a unified definition of human brain organization? *Current Opinion in Neurology*, *21*(4), 393–403. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e3283065cfb>

- Haddock, G., McCarron, J., TARRIER, N., & Faragher, E. B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 29(4), 879–889.
<https://doi.org/10.1017/S0033291799008661>
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hallett, M., & Chokroverty, S. (2005). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology 2nd Edition* (M. Hallett & S. Chokroverty (Eds.)). Butterworth-Heinemann.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7373-0.X5001-9>
- Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M., & Rothwell, J. C. (2013). The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral Cortex*, 23(7), 1593–1605. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs147>
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250–258. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj011>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., & Möller, H.-J. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Haute Autorité de Santé. (2007). *Guide - Affection de longue durée- Schizophrénies*.
- Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E. F. P. M., Krabbendam, L., Wilmink, J., Lamers, T., Verheecke, C. J., Jolles, J., Romme, M. A. J., & Van Praag, H. M. (1999). A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 38(2–3), 151–158.
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00006-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00006-7)
- He, H., Lu, J., Yang, L., Zheng, J., Gao, F., Zhai, Y., Feng, J., Fan, Y., & Ma, X. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 128(5), 716–724.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.02.007>
- Heinks-Maldonado, T. H., Mathalon, D. H., Houde, J. F., Gray, M., Faustman, W. O., & Ford, J. M. (2007). Relationship of imprecise corollary discharge in schizophrenia to auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 64(3), 286–296.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.286>

- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., & Van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(3), 608–612.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbi027>
- Hess, C. W., Mills, K. R., Murray, N. M. F., & Schriefer, T. N. (1987). Magnetic brain stimulation: Central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *22*(6), 744–752. <https://doi.org/10.1002/ana.410220611>
- Hoffman, R. E., Anderson, a. W., Varanko, M., Gore, J. C., & Hampson, M. (2008). Time course of regional brain activation associated with onset of auditory/verbal hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, *193*(5), 424–425.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040501>
- Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Berman, R. M., Roessler, E., Belger, A., Krystal, J. H., & Charney, D. S. (1999). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices.” *Biological Psychiatry*, *46*(1), 130–132.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00358-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00358-8)
- Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Hu, S., Berman, R. M., Krystal, J. H., & Charney, D. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*, *355*(9209), 1073–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02043-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02043-2)
- Hoffman, R. E., & Dobscha, S. K. (1989). Cortical Pruning and the Development of Schizophrenia: A Computer Model. *Schizophrenia Bulletin*, *15*(3), 477–490.
<https://doi.org/10.1093/schbul/15.3.477>
- Hoffman, R. E., Fernandez, T., Pittman, B., & Hampson, M. (2011). Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *69*(5), 407–414.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.050>
- Hoffman, R. E., Gueorguieva, R., Hawkins, K. a., Varanko, M., Boutros, N. N., Wu, Y., Carroll, K., & Krystal, J. H. (2005). Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: Safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biological Psychiatry*, *58*(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.041>
- Hoffman, R. E., & Hampson, M. (2012). Functional connectivity studies of patients with auditory verbal hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 6.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00006>
- Hoffman, R. E., Hampson, M., Wu, K., Anderson, A. W., Gore, J. C., Buchanan, R. J., Constable, R. T., Hawkins, K. A., Sahay, N., & Krystal, J. H. (2007). Probing the

- Pathophysiology of Auditory/Verbal Hallucinations by Combining Functional Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Magnetic Stimulation. *Cerebral Cortex*, 17(11), 2733–2743. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl183>
- Hoffman, R. E., Hawkins, K. a, Gueorguieva, R., Boutros, N. N., Rachid, F., Carroll, K., & Krystal, J. H. (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 49–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511172>
- Hoffman, R. E., & McGlashan, T. H. (1997). Synaptic Elimination, Neurodevelopment, and the Mechanism of Hallucinated “Voices” in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154(12), 1683–1689. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1683>
- Hoffman, R. E., Varanko, M., Gilmore, J., & Mishara, A. L. (2008). Experiential features used by patients with schizophrenia to differentiate ‘voices’ from ordinary verbal thought. *Psychological Medicine*, 38(8), 1167–1176. <https://doi.org/10.1017/S0033291707002395>
- Hoffman, R. E., Wu, K., Pittman, B., Cahill, J. D., Hawkins, K. a., Fernandez, T., & Hannestad, J. (2013). Transcranial magnetic stimulation of Wernicke’s and Right homologous sites to curtail “voices”: a randomized trial. *Biological Psychiatry*, 73(10), 1008–1014. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.016>
- Homan, P., Kindler, J., Hauf, M., Hubl, D., & Dierks, T. (2012). Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Translational Psychiatry*, 2(11), e189. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.114>
- Homan, P., Kindler, J., Hauf, M., Walther, S., Hubl, D., & Dierks, T. (2013). Repeated measurements of cerebral blood flow in the left superior temporal gyrus reveal tonic hyperactivity in patients with auditory verbal hallucinations: a possible trait marker. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 304. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00304>
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Horacek, J., Brunovsky, M., Novak, T., Skrdlantova, L., Klirova, M., Bubenikova-Valesova, V., Krajca, V., Tislerova, B., Kopecek, M., Spaniel, F., Mohr, P., & Höschl, C. (2007). Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*, 55(3–4), 132–142. <https://doi.org/10.1159/000106055>

- Houdayer, E., Degardin, A., Cassim, F., Bocquillon, P., Derambure, P., & Devanne, H. (2008). The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, *187*(2), 207–217. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1294-z>
- Howes, O. D., & McCutcheon, R. (2017). Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: A reconceptualization. *Translational Psychiatry*, *7*(2), e1024-11. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21 st century. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(2), 97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Howes, Oliver D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, Oliver D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J. M., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M. A. P., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T., Castle, D. J., Citrome, L., Daskalakis, Z. J., Davidson, M., Drake, R. J., Dursun, S., Ebdrup, B. H., Elkis, H., Falkai, P., ... Correll, C. U. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *American Journal of Psychiatry*, *174*(3), 216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Hubl, D., Dougoud-Chauvin, V., Zeller, M., Federspiel, A., Boesch, C., Strik, W., Dierks, T., & Koenig, T. (2010). Structural Analysis of Heschl's Gyrus in Schizophrenia Patients with Auditory Hallucinations. *Neuropsychobiology*, *61*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000258637>
- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W., Federspiel, A., Kreis, R., Boesch, C., Maier, S. E., Schroth, G., Lovblad, K., & Dierks, T. (2004). Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, *61*(7), 658–668. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.658>
- Hugdahl, K. (2009). “Hearing voices”: auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes. *Scandinavian Journal of Psychology*, *50*(6), 553–560. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00775.x>

- Hwang, J. M., Kim, Y.-H., Yoon, K. J., Uhm, K. E., & Chang, W. H. (2015). Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype. *Clinical Neurophysiology*, *126*(7), 1348–1353. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.028>
- Ikeda, Y., Yahata, N., Ito, I., Nagano, M., Toyota, T., Yoshikawa, T., Okubo, Y., & Suzuki, H. (2008). Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *101*(1–3), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.017>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry Online*, 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. (2020). *Schizophrénie*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>
- Isserles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., Lerer, B., & Zangen, A. (2011). Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *Journal of Affective Disorders*, *128*(3), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.038>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(3), 271–287. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318212ba87>
- Janssen, A. M., Oostendorp, T. F., & Stegeman, D. F. (2015). The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *12*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0036-2>
- Jardri, R., Pins, D., Bubrovsky, M., Lucas, B., Lethuc, V., Delmaire, C., Vantghem, V., Despretz, P., & Thomas, P. (2009). Neural functional organization of hallucinations in schizophrenia: Multisensory dissolution of pathological emergence in consciousness. *Consciousness and Cognition*, *18*(2), 449–457. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.12.009>
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., & Thomas, P. (2011). Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(1), 73–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>
- Jardri, R., Thomas, P., Delmaire, C., Delion, P., & Pins, D. (2013). The Neurodynamic

- Organization of Modality-Dependent Hallucinations. *Cerebral Cortex*, 23(5), 1108–1117. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs082>
- Javitt, D. C., Hashim, A., & Sershen, H. (2005). Modulation of striatal dopamine release by glycine transport inhibitors. *Neuropsychopharmacology*, 30(4), 649–656. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300589>
- Jeong, B., Wible, C. G., Hashimoto, R., & Kubicki, M. (2009). Functional and anatomical connectivity abnormalities in left inferior frontal gyrus in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 30(12), 4138–4151. <https://doi.org/10.1002/hbm.20835>
- Jeste, D. V., del Carmen, R., Lohr, J. B., & Wyatt, R. J. (1985). Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Comprehensive Psychiatry*, 26(6), 493–503. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(85\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0010-440X(85)90016-1)
- John, J. P., Shakeel, M. K., & Jain, S. (2008). Corpus callosal area differences and gender dimorphism in neuroleptic-naïve, recent-onset schizophrenia and healthy control subjects. *Schizophrenia Research*, 103(1–3), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.035>
- Junginger, J., & Frame, C. L. (1985). Self-Report of the Frequency and Phenomenology of Verbal Hallucinations. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(3), 149–155. <https://doi.org/10.1097/00005053-198503000-00003>
- Kane, J. (1988). Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kane, J. (1992). Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 17, 41–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418888>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Karrer, T. M., Josef, A. K., Mata, R., Morris, E. D., & Samanez-Larkin, G. R. (2017). Reduced dopamine receptors and transporters but not synthesis capacity in normal aging adults: a meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 57, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.006>
- Kay, S., Fiszbein, A., & Opfer, L. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. <http://psycnet.apa.org/journals/szb/13/2/261/>
- Kedzior, Azorina, V., & Reitz, S. (2014). More female patients and fewer stimuli per session

are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 727.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S58405>

Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Miller, D. D., Canive, J. M., Adler, L. W., Manschreck, T. C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D. O., Walker, T. M., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., & Lieberman, J. A. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*, 31(9), 2033–2046.

<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301072>

Kennedy, N. I., Lee, W. H., & Frangou, S. (2018). Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 49, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.12.025>

Kim, E., Yeo, S., Hwang, I., Park, J., Cui, Y., Jin, H., Kim, H. T., & Hwang, T. (2014). Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Hallucinations in Patients with Schizophrenia : A Randomized Controlled , Cross-over Study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 12(3), 222–228.

Kim, J., Iwata, Y., Plitman, E., Caravaggio, F., Chung, J. K., Shah, P., Blumberger, D. M., Pollock, B. G., Remington, G., Graff-Guerrero, A., & Gerretsen, P. (2019). A meta-analysis of transcranial direct current stimulation for schizophrenia: “Is more better?” *Journal of Psychiatric Research*, 110, 117–126.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.009>

Kindler, J., Homan, P., Flury, R., Strik, W., Dierks, T., & Hubl, D. (2013). Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: Results of a randomized controlled study. *Psychiatry Research*, 209(1), 114–117.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.029>

Kingdon, D. G., Ashcroft, K., Bhandari, B., Gleeson, S., Warikoo, N., Symons, M., Taylor, L., Lucas, E., Mahendra, R., Ghosh, S., Mason, A., Badrakalimuthu, R., Hepworth, C., Read, J., & Mehta, R. (2010). Schizophrenia and borderline personality disorder: Similarities and differences in the experience of auditory hallucinations, paranoia, and childhood trauma. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(6), 399–403.

<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181e08c27>

Kleim, J. a, Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R., & Cramer, S. C.

- (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature Neuroscience*, 9(6), 735–737. <https://doi.org/10.1038/nn1699>
- Klirova, M., Horacek, J., Novak, T., Cermak, J., Spaniel, F., Skrdlantova, L., Mohr, P., & Höschl, C. (2013). Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism (18FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: A double-blind, sham-controlled study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(6), 475–484. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0368-x>
- Kochunov, P., Huang, J., Chen, S., Li, Y., Tan, S., Fan, F., Feng, W., Wang, Y., Rowland, L. M., Savransky, A., Du, X., Chiappelli, J., Chen, S., Jahanshad, N., Thompson, P. M., Ryan, M. C., Adhikari, B., Sampath, H., Cui, Y., ... Elliot Hong, L. (2019). White matter in schizophrenia treatment resistance. *American Journal of Psychiatry*, 176(10), 829–838. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101212>
- Kompus, K., Westerhausen, R., & Hugdahl, K. (2011). The “paradoxical” engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 49(12), 3361–3369. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.010>
- Koops, S., Dellen, E. van, Schutte, M. J. L., Nieuwdorp, W., Neggers, S. F. W., & Sommer, I. E. (2015). Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations: Negative Findings From a Double-Blind-Randomized Trial. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv100>
- Koops, S., Slotema, C. W., Kos, C., Bais, L., Aleman, A., Blom, J. D., & Sommer, I. E. (2018). Predicting response to rTMS for auditory hallucinations: Younger patients and females do better. *Schizophrenia Research*, 195, 583–584. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.060>
- Korchounov, A., & Ziemann, U. (2011). Neuromodulatory neurotransmitters influence LTP-Like plasticity in human cortex: A pharmaco-TMS study. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1894–1902. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.75>
- Köse, G., Jessen, K., Ebdrup, B. H., & Nielsen, M. Ø. (2018). Associations between cortical thickness and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 282, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.10.005>
- Kossev, A. R., Schrader, C., Däuper, J., Dengler, R., & Rollnik, J. D. (2002). Increased

- intracortical inhibition in middle-aged humans; a study using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 333(2), 83–86.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00986-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00986-2)
- Kraepelin, E. (1896). *Traité de psychiatrie (Psychiatrie : Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte)*. (L. : J. Barth. (Ed.); 4ème ed.).
- Kubera, K. M., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Frasch, K., Hirjak, D., Thomann, P. A., & Wolf, R. C. (2014). Source-based morphometry of gray matter volume in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 50, 102–109.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.11.015>
- Kubera, K. M., Thomann, P. A., Hirjak, D., Barth, A., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Frasch, K., & Wolf, R. C. (2018). Cortical folding abnormalities in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *European Neuropsychopharmacology*, 28(2), 297–306.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.009>
- Kubera, K. M., Wolf, N. D., Rashidi, M., Hirjak, D., Northoff, G., Schmitgen, M. M., Romanov, D. V., Sambataro, F., Frasch, K., & Wolf, R. C. (2020). Functional Decoupling of Language and Self-Reference Networks in Patients with Persistent Auditory Verbal Hallucinations. *Neuropsychobiology*, 1–7.
<https://doi.org/10.1159/000507630>
- Kubicki, M., & Westin, C. (2002). Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 10(6), 324–336.
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/10673220216231>
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2012). Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 779–786.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbq152>
- Kyriakopoulos, M., Bargiotas, T., Barker, G. J., & Frangou, S. (2008). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(4), 255–273. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.12.004>
- Laakso, I., Murakami, T., Hirata, A., & Ugawa, Y. (2018). Where and what TMS activates: Experiments and modeling. *Brain Stimulation*, 11(1), 166–174.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.011>
- Lage, C., Wiles, K., Shergill, S. S., & Tracy, D. K. (2016). A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *Journal of*

- Neural Transmission*, 123(12), 1479–1490. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1592-8>
- Laird, A. R., McMillan, K. M., Lancaster, J. L., Kochunov, P., Turkeltaub, P. E., Pardo, J. V., & Fox, P. T. (2005). A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the stroop task. *Human Brain Mapping*, 25(1), 6–21. <https://doi.org/10.1002/hbm.20129>
- Laroi, 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>
- Lavretsky, H. (2008). History of schizophrenia as a psychiatric disorder. In *Clinical handbook of schizophrenia*. (pp. 3–13). The Guilford Press.
- Lawrie, S. M., Buechel, C., Whalley, H. C., Frith, C. D., Friston, K. J., & Johnstone, E. C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biological Psychiatry*, 51(12), 1008–1011. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01316-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01316-1)
- Lee, S.-H., Kim, W., Chung, Y.-C., Jung, K.-H., Bahk, W.-M., Jun, T.-Y., Kim, K.-S., George, M. S., & Chae, J.-H. (2005). A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neuroscience Letters*, 376(3), 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.048>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 1–57. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., Leroi, A. M., Radtchenko, A., Saba, G., Thai-Van, H., Litré, C.-F., Vercueil, L.,

- Bouhassira, D., Ayache, S.-S., Farhat, W.-H., Zouari, H.-G., Mylius, V., Nicolier, M., & Garcia-Larrea, L. (2011). [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, *41*(5–6), 221–295.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062>
- Lefebvre, S., Demeulemeester, M., Leroy, A., Delmaire, C., Lopes, R., Pins, D., Thomas, P., & Jardri, R. (2016). Network dynamics during the different stages of hallucinations in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, *37*(7), 2571–2586.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23197>
- Lennox, B. R., Bert, S., Park, G., Jones, P. B., & Morris, P. G. (1999). Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *The Lancet*, *353*(9153), 644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05923-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05923-6)
- Lennox, B. R., Park, S. B. G., Medley, I., Morris, P. G., & Jones, P. B. (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *100*(1), 13–20. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00068-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00068-8)
- Lenz, M., Galanis, C., Müller-Dahlhaus, F., Opitz, A., Wierenga, C. J., Szabó, G., Ziemann, U., Deller, T., Funke, K., & Vlachos, A. (2016). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nature Communications*, *7*, 10020.
<https://doi.org/10.1038/ncomms10020>
- Leroux, E., Delcroix, N., & Dollfus, S. (2014). Left fronto-temporal dysconnectivity within the language network in schizophrenia: An fMRI and DTI study. *Psychiatry Research*, *223*(3), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.002>
- Levitan, C., Ward, P. B., & Catts, S. V. (1999). Superior temporal gyrus volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *46*(7), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00373-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00373-4)
- Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., Williams, N. M., Schwab, S. G., Pulver, A. E., Faraone, S. V., Brzustowicz, L. M., Kaufmann, C. A., Garver, D. L., Gurling, H. M. D., Lindholm, E., Coon, H., Moises, H. W., Byerley, W., Shaw, S. H., ... Helgason, T. (2003). Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, *73*(1), 34–48. <https://doi.org/10.1086/376549>
- Li, R., Ma, X., Wang, G., Yang, J., & Wang, C. (2016). Why sex differences in schizophrenia? *Journal of Translational Neuroscience*, *1*(1), 37–42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152382>

- Li, Z., Yin, M., Lyu, X.-L., Zhang, L.-L., Du, X.-D., & Hung, G. C.-L. (2016). Delayed effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia: Findings from a randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, *240*, 333–335. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.046>
- Lim, A., Hoek, H. W., Deen, M. L., & Blom, J. D. (2016). Prevalence and classification of hallucinations in multiple sensory modalities in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 0–6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.010>
- List, J., Kübke, J. C., Lindenberg, R., Külzow, N., Kerti, L., Witte, V., & Flöel, A. (2013). Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *NeuroImage*, *83*, 809–816. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.033>
- Loo, C. K., Taylor, J. L., Gandevia, S. C., McDarmont, B. N., Mitchell, P. B., & Sachdev, P. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: Are some “sham” forms active? *Biological Psychiatry*, *47*(4), 325–331. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00285-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00285-1)
- Looijestijn, J., Diederer, K. M. J., Goekoop, R., Sommer, I. E., Daalman, K., Kahn, R. S., Hoek, H. W., & Blom, J. D. (2013). The auditory dorsal stream plays a crucial role in projecting hallucinated voices into external space. *Schizophrenia Research*, *146*(1–3), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.004>
- López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., & Fernández-del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimulation*, *7*(3), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>
- Luders, E., Thompson, P. M., Narr, K. L., Toga, A. W., Jancke, L., & Gaser, C. (2006). A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *NeuroImage*, *29*(4), 1224–1230. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.049>
- Lui, S., Li, T., Deng, W., Jiang, L., Wu, Q., Tang, H., Yue, Q., Huang, X., Chan, R. C., Collier, D. A., Meda, S. A., Pearlson, G., Mechelli, A., Sweeney, J. A., & Gong, Q. (2010). Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naïve first-episode schizophrenia revealed by “resting state” functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, *67*(8), 783–792. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.84>
- Maccabee, P. J., Amassian, V. E., Eberle, L. P., & Cracco, R. Q. (1993). Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *The Journal of Physiology*, *460*(1), 201–219. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019467>

- Maccabee, P. J., Nagarajan, S. S., Amassian, V. E., Durand, D. M., Szabo, A. Z., Ahad, A. B., Cracco, R. Q., Lai, K. S., & Eberle, L. P. (1998). Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve. *Journal of Physiology*, *513*(2), 571–585. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.571bb.x>
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000a). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *111*(5), 800–805. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00323-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00323-5)
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000b). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental Brain Research*, *133*(4), 425–430. <https://doi.org/10.1007/s002210000432>
- Magnusson, C. E., & Stevens, H. C. (1914). XXIV. Visual sensations caused by a magnetic field. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, *28*(164), 188–207. <https://doi.org/10.1080/14786440808635200>
- Maijer, K., Hayward, M., Fernyhough, C., Calkins, M. E., Debbané, M., Jardri, R., Kelleher, I., Raballo, A., Rammou, A., Scott, J. G., Shinn, A. K., Steenhuis, L. A., Wolf, D. H., & Bartels-Velthuis, A. A. (2019). Hallucinations in Children and Adolescents: An Updated Review and Practical Recommendations for Clinicians. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(1), S43–S55. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby119>
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). Bioelectromagnetism Principles and Applications of Bioelectric. *Oxford University Press*, 512.
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, *315*(5810), 393–395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- May, A., Hajak, G., Gänßbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T., & Eichhammer, P. (2007). Structural brain alterations following 5 days of intervention: Dynamic aspects of neuroplasticity. *Cerebral Cortex*, *17*(1), 205–210. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj138>
- McCarthy-Jones, S. (2012). Taking back the brain: Could neurofeedback training be effective for relieving distressing auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 678–682. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs006>
- McCarthy-Jones, S., Oestreich, L. K. L., & Whitford, T. J. (2015). Reduced integrity of the left arcuate fasciculus is specifically associated with auditory verbal hallucinations in

- schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 162(1–3), 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.041>
- McCarthy-Jones, S., Thomas, N., Strauss, C., Dodgson, G., Jones, N., Woods, A., Brewin, C. R., Hayward, M., Stephane, M., Barton, J., Kingdon, D., & Sommer, I. E. (2014). Better Than Mermaids and Stray Dogs? Subtyping Auditory Verbal Hallucinations and Its Implications for Research and Practice. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl_4), S275–S284. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu018>
- McCarthy-Jones, S., Trauer, T., MacKinnon, A., Sims, E., Thomas, N., & Copolov, D. L. (2014). A new phenomenological survey of auditory hallucinations: Evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 225–235. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs156>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGuire, P. K., Murray, R. M., & Shah, G. M. S. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*, 342(8873), 703–706.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91707-S](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91707-S)
- Mechelli, A., Allen, P., Amaro, E., Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Johns, L. C., & McGuire, P. K. (2007). Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1213–1222.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20341>
- Mednick, S. A. (1988). Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45(2), 189.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800260109013>
- Méneret, A., Franz, E. A., Trouillard, O., Oliver, T. C., Zagar, Y., Robertson, S. P., Welniarz, Q., Gardner, R. J. M., Gallea, C., Srour, M., Depienne, C., Jasoni, C. L., Dubacq, C., Riant, F., Lamy, J. C., Morel, M. P., Guérois, R., Andreani, J., Fouquet, C., ... Markie, D. (2017). Mutations in the netrin-1 gene cause congenital mirror movements. *Journal of Clinical Investigation*, 127(11), 3923–3936. <https://doi.org/10.1172/JCI95442>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214, 1–13.
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Merton, P. A., Morton, H. B., Hill, D. K., & Marsden, C. D. (1982). Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *The Lancet*, 320(8298),

- 597–600. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90670-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90670-5)
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., Nopoulos, P., & Andreasen, N. C. (2003). Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: A prospective longitudinal study with 5-year follow-up. *Biological Psychiatry*, *54*(6), 608–615. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00293-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00293-2)
- Miranda, P. C., Hallett, M., & Basser, P. J. (2003). The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: A 3-D finite-element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *50*(9), 1074–1085. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.816079>
- Mittrach, M., Thünker, J., Winterer, G., Agelink, M. W., Regenbrecht, G., Arends, M., Mobascher, A., Kim, S. J., Wölwer, W., Brinkmeyer, J., Gaebel, W., & Cordes, J. (2010). The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry*, *43*(3), 110–117. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242824>
- Modinos, G., Costafreda, S. G., van Tol, M.-J., McGuire, P. K., Aleman, A., & Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *49*(4), 1046–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>
- Modinos, G., Vercammen, A., Mechelli, A., Knegtering, H., McGuire, P. K., & Aleman, A. (2009). Structural covariance in the hallucinating brain: A voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *34*(6), 465–469.
- Mondino, M., Jardri, R., Suaud-Chagny, M.-F., Saoud, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2016). Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(2), 318–326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv114>
- Montagne-Larmurier, A., Etard, O., Razafimandimby, A., Morello, R., & Dollfus, S. (2009). Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophrenia Research*, *113*(1), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.006>
- Mørch-Johnsen, L., Nesvåg, R., Jørgensen, K. N., Lange, E. H., Hartberg, C. B., Haukvik, U. K., Kompus, K., Westerhausen, R., Osnes, K., Andreassen, O. A., Melle, I., Hugdahl, K., & Agartz, I. (2017). Auditory cortex characteristics in schizophrenia: Associations with auditory hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(1), 75–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw130>

- Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLOS ONE*, *13*(4), e0195687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687>
- Mouchlianitis, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2016). Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*, *3*(5), 451–463. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4)
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., & Hallett, M. (2000). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*, *111*(6), 1002–1007. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00284-4)
- Mueser, K. T., Bellack, A. S., & Brady, E. U. (1990). Hallucinations in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *82*(1), 26–29. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb01350.x>
- Mulert, C., Kirsch, V., Whitford, T. J., Alvarado, J., Pelavin, P., McCarley, R. W., Kubicki, M., Salisbury, D. F., & Shenton, M. E. (2012). Hearing voices: A role of interhemispheric auditory connectivity? *The World Journal of Biological Psychiatry*, *13*(2), 153–158. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.570789>
- Muller, P. A., Dhamne, S. C., Vahabzadeh-Hagh, A. M., Pascual-Leone, Á., Jensen, F. E., & Rotenberg, A. (2014). Suppression of motor cortical excitability in anesthetized rats by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *PLoS ONE*, *9*(3), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091065>
- Muller, P. A., & Pascual-leone, A. (2012). Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena : A review of literature. *Brain Stimulation*, *5*(3), 320-329.e27. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.05.003>
- Murray, R. M., Jones, P., O’Callaghan, E., Takei, N., & Sham, P. (1992). Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *26*(4), 225–235. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(92\)90029-N](https://doi.org/10.1016/0022-3956(92)90029-N)
- Nagarajan, S. S., Durand, D. M., & Warman, E. N. (1993). Effects of Induced Electric Fields on Finite Neuronal Structures: A Simulation Study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *40*(11), 1175–1188. <https://doi.org/10.1109/10.245636>
- Nahas, Z. H., Li, X., Kozel, F. A., Mirzki, D., Memon, M., Miller, K., Yamanaka, K., Anderson, B., Chae, J. H., Bohning, D. E., Mintzer, J., & George, M. S. (2004). Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in

- depressed patients 55-75 years of age: A pilot study. *Depression and Anxiety*, *19*, 249–256. <https://doi.org/10.1002/da.20015>
- Nahas, Z. H., Teneback, C., Kozel, A., Speer, A., DeBrux, C., Molloy, M., Stallings, L., Spicer, K., Arana, G., Bohning, D., Risch, S., & George, M. (2001). Brain Effects of TMS Delivered Over Prefrontal Cortex in Depressed Adults : Role of Stimulation Frequency and Coil – Cortex Distance. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*, 459–470. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.4.459>
- Nakamura, K., Kawashima, R., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Nagumo, S., Kubota, K., Fukuda, H., Ito, K., & Kojima, S. (2001). Neural substrates for recognition of familiar voices: A PET study. *Neuropsychologia*, *39*(10), 1047–1054. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00037-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00037-9)
- Nathou, C., Simon, G., Dollfus, S., & Etard, O. (2015). Cortical Anatomical Variations and Efficacy of rTMS in the Treatment of Auditory Hallucinations. *Brain Stimul*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.002>
- Nayani, T. H., & David, A. S. (1996). The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological Medicine*, *26*(1), 177–189. <https://doi.org/10.1017/s003329170003381x>
- Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Ersland, L., Smievoll, A. I., Neckelmann, D., & Hugdahl, K. (2006). MR morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: Association with hallucinations. *International Journal of Neuroscience*, *116*(1), 9–23. <https://doi.org/10.1080/00207450690962244>
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *7*(1), 1–17. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.1.1>
- Neggers, S. F. W., Petrov, P. I., Mandija, S., Sommer, I. E., & van den Berg, N. A. T. (2015). Understanding the biophysical effects of transcranial magnetic stimulation on brain tissue: The bridge between brain stimulation and cognition. In *Progress in brain research* (1st ed., Vol. 222). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.06.015>
- Nguyen, K. H., & Gordon, L. G. (2015). Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value in Health*, *18*(5), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.04.004>
- Northoff, G. (2014). Are Auditory Hallucinations Related to the Brain’s Resting State Activity? A “Neurophenomenal Resting State Hypothesis.” *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *12*(3), 189–195. <https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.3.189>

- Northoff, G., & Qin, P. (2011). How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A "resting state hypothesis" of auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, *127*(1–3), 202–214.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.009>
- O'Daly, O. G., Frangou, S., Chitnis, X., & Shergill, S. S. (2007). Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *156*(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.03.001>
- Ocklenburg, S., Westerhausen, R., Hirnstein, M., & Hugdahl, K. (2013). Auditory hallucinations and reduced language lateralization in schizophrenia: a meta-analysis of dichotic listening studies. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *19*(4), 410–418. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001476>
- Oersted, H. C. (1820). Experiments on the Effect of a Current of Electricity on the Magnetic Needle. *Annals of Philosophy*, *16*(4), 273–276.
- Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Rotarska-Jagiela, A., Reinke, B., Prvulovic, D., Haenschel, C., Hampel, H., & Linden, D. E. J. (2013). Association between psychotic symptoms and cortical thickness reduction across the schizophrenia spectrum. *Cerebral Cortex*, *23*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr380>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5146491>
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *American Journal of Psychiatry*, *161*(9), 1603–1611.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603>
- Opitz, A., Legon, W., Rowlands, A., Bickel, W. K., Paulus, W., & Tyler, W. J. (2013). Physiological observations validate finite element models for estimating subject-specific electric field distributions induced by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *NeuroImage*, *81*, 253–264.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.067>
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, *109*, 140–150.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>
- Opitz, A., Windhoff, M., Heidemann, R. M., Turner, R., & Thielscher, A. (2011). How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation.

- NeuroImage*, 58(3), 849–859. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.069>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2019). *Schizophrénie*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Otani, V. H. O., Shiozawa, P., Cordeiro, Q., & Uchida, R. R. (2014). A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1501, 1–6. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.980830>
- Palaniyappan, L., Balain, V., Radua, J., & Liddle, P. F. (2012). Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 137(1–3), 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.038>
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 247–253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Pascual-Leone, Á., Gates, J. R., & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41(5), 697–702. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.697>
- Pascual-Leone, Á., & Wagner, T. A. (2007). A Brief Summary of the History of Noninvasive Brain Stimulation Alvaro. *Supplemental Material: Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(1), 527–565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Pashut, T., Magidov, D., Ben-Porat, H., Wolfus, S., Friedman, A., Perel, E., Lavidor, M., Bar-Gad, I., Yeshurun, Y., & Korngreen, A. (2014). Patch-clamp recordings of rat neurons from acute brain slices of the somatosensory cortex during magnetic stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(JUN), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00145>
- Pashut, T., Wolfus, S., Friedman, A., Lavidor, M., Bar-Gad, I., Yeshurun, Y., & Korngreen, A. (2011). Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons. *PLoS Computational Biology*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002022>
- Pasley, B. N., Allen, E. A., & Freeman, R. D. (2009). State-Dependent Variability of Neuronal Responses to Transcranial Magnetic Stimulation of the Visual Cortex. *Neuron*, 62(2), 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.012>
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342–345. <https://doi.org/10.1038/362342a0>

- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., & Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*(1), 88–99. <https://doi.org/10.1017/S135561770000014X>
- Paus, T., Castro-Alamancos, M. A., & Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience*, *14*(8), 1405–1411. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01757.x>
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, *58*(11), 1039–1046. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1039>
- Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B., & Siebner, H. R. (2001). Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience Letters*, *313*(1–2), 33–36. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02239-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02239-X)
- Peinemann, A., Reimer, B., Löer, C., Quartarone, A., Münchau, A., Conrad, B., & Siebner, H. R. (2004). Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *115*(7), 1519–1526. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.02.005>
- Penfield, W., & Perot, P. (1963). The brain's record of auditory and visual experience. *Brain*, *86*(4), 595–696. <https://doi.org/10.1093/brain/86.4.595>
- Petanjek, Z., Judaš, M., Šimić, G., Rašin, M. R., Uylings, H. B. M., Rakic, P., & Kostović, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(32), 13281–13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., & Mechelli, A. (2011). Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1110–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>
- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., & Rojo, E. (2014). Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *42*(4), 185–195. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017496>
- Pirildar, Ş., Gönül, A. S., Taneli, F., & Akdeniz, F. (2004). Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *28*(4),

- 709–713. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.008>
- Plaze, M., Mangin, J.-F., Paillère-Martinot, M.-L., Artiges, E., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., Gaillard, R., Martinot, J.-L., & Cacia, A. (2015). “Who is talking to me?” — Self–other attribution of auditory hallucinations and sulcation of the right temporoparietal junction. *Schizophrenia Research*, *169*(1–3), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.011>
- Plaze, M., Paillere-Martinot, M.-L., Penttila, J., Januel, D., de Beaurepaire, R., Bellivier, F., Andoh, J., Galinowski, A., Gallarda, T., Artiges, E., Olie, J.-P., Mangin, J.-F., Martinot, J.-L., & Cachia, A. (2011). “Where Do Auditory Hallucinations Come From?”--A Brain Morphometry Study of Schizophrenia Patients With Inner or Outer Space Hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(1), 212–221. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp081>
- Plewnia, C., Lotze, M., & Gerloff, C. (2003). Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *NeuroReport*, *14*(4), 609–612. <https://doi.org/10.1097/00001756-200303240-00017>
- Plewnia, C., Zwissler, B., Wasserka, B., Fallgatter, A. J., & Klingberg, S. (2014). Treatment of auditory hallucinations with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *Brain Stimulation*, *7*(2), 340–341. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.001>
- Poitrenaud, J., Deweer, B., Kalafat, M., & Van der Linden, M. (2007). *Adaptation en langue française du California Verbal Learning Test*. Paris:ECPA.
- 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>
- Polson, M. J. R., Barker, A. T., & Freeston, I. L. (1982). Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *20*(2), 243–244. <https://doi.org/10.1007/BF02441362>
- Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., d’Amato, T., & Saoud, M. (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *57*(2), 188–191. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.007>
- Poulet, E., Brunelin, J., Kallel, L., Bediou, B., Dalery, J., D’amato, T., & Saoud, M. (2006). Is rTMS efficient as a maintenance treatment for auditory verbal hallucinations? A case report. *Schizophrenia Research*, *84*(1), 183–184. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.014>
- Poulet, E., Brunelin, J., Kallel, L., D’Amato, T., & Saoud, M. (2008). Maintenance Treatment With Transcranial Magnetic Stimulation in a Patient With Late-Onset Schizophrenia.

- American Journal of Psychiatry*, 165(4), 537–538.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060868>
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: A review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 62–88.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x>
- Pruessner, M., Cullen, A. E., Aas, M., & Walker, E. F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 73, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>
- Psomiades, M., Fonteneau, C., Mondino, M., Luck, D., Haesebaert, F., Suaud-Chagny, M.-F., & Brunelin, J. (2016). Integrity of the arcuate fasciculus in patients with schizophrenia with auditory verbal hallucinations: A DTI-tractography study. *NeuroImage: Clinical*, 12, 970–975. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.04.013>
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant’Angelo, A., Battaglia, F., Messina, C., Siebner, H. R., & Girlanda, P. (2005). Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 161(1), 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2052-5>
- Quentin, R., Chanes, L., Migliaccio, R., Valabrègue, R., & Valero-Cabré, A. (2013). Fronto-tectal white matter connectivity mediates facilitatory effects of non-invasive neurostimulation on visual detection. *NeuroImage*, 82, 344–354.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.083>
- Quentin, R., Chanes, L., Vernet, M., & Valero-Cabré, A. (2015). Fronto-Parietal Anatomical Connections Influence the Modulation of Conscious Visual Perception by High-Beta Frontal Oscillatory Activity. *Cerebral Cortex*, 25(8), 2095–2101.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu014>
- Quentin, R., Elkin Frankston, S., Vernet, M., Toba, M. N., Bartolomeo, P., Chanes, L., & Valero-Cabre, A. (2015). Visual Contrast Sensitivity Improvement by Right Frontal High-Beta Activity Is Mediated by Contrast Gain Mechanisms and Influenced by Fronto-Parietal White Matter Microstructure. *Cerebral Cortex*, 1–10.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhv060>
- Radua, J., Borgwardt, S., Crescini, A., Mataix-Cols, D., Meyer-Lindenberg, A., McGuire, P. K., & Fusar-Poli, P. (2012). Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication.

- Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2325–2333.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.012>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682.
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raij, T. T., Valkonen-Korhonen, M., Holli, M., Therman, S., Lehtonen, J., & Hari, R. (2009). Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain*, 132(11), 2994–3001.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp186>
- Rajarethinam, R. P., Dequardo, J. R., Nalepa, R., & Tandon, R. (2000). *Superior temporal gyrus in schizophrenia : a volumetric magnetic resonance imaging study*. 41, 303–312.
[https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00083-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00083-3)
- Rao, J. S., Kellom, M., Kim, H.-W., Rapoport, S. I., & Reese, E. A. (2012). Neuroinflammation and Synaptic Loss. *Neurochemical Research*, 37(5), 903–910.
<https://doi.org/10.1007/s11064-012-0708-2>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1228–1238.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Razafimandimby, A., Tzourio-Mazoyer, N., Mazoyer, B., Maïza, O., & Dollfus, S. (2011). Language lateralization in left-handed patients with schizophrenia. *Neuropsychologia*, 49(3), 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.025>
- Rees, E., Moskvina, V., Owen, M. J., O’Donovan, M. C., & Kirov, G. (2011). De novo rates and selection of schizophrenia-associated copy number variants. *Biological Psychiatry*, 70(12), 1109–1114. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.011>
- Reichenberg, A., & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological Impairments in Schizophrenia: Integration of Performance-Based and Brain Imaging Findings. *Psychological Bulletin*, 133(5), 833–858. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.833>
- Reis, H. J., Nicolato, R., Barbosa, I. G., Prado, P. H. T. do, Romano-Silva, M. A., & Teixeira, A. L. (2008). Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 439(2), 157–159.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.022>
- Reis Marques, T., Taylor, H., Chaddock, C., Dell’Acqua, F., Handley, R., Reinders, A. A. T. S., Mondelli, V., Bonaccorso, S., DiForti, M., Simmons, A., David, A. S., Murray, R. M., Pariante, C. M., Kapur, S., & Dazzan, P. (2014). White matter integrity as a predictor

- of response to treatment in first episode psychosis. *Brain*, *137*(1), 172–182.
<https://doi.org/10.1093/brain/awt310>
- Reutens, D., & Berkovic, S. (1992). Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *The Lancet*, *339*(8789), 362–363.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91679-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91679-3)
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(7), 559–567.
<https://doi.org/10.1038/nrn2169>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Robertson, E. M., & Pascual-Leone, A. (2003). Prefrontal cortex: Procedural sequence learning and awareness. *Current Biology*, *13*(2), 65–67. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01431-8](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01431-8)
- Rogers, B. P., Morgan, V. L., Newton, A. T., & Gore, J. C. (2007). Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, *25*(10), 1347–1357. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.03.007>
- Rolland, B., Amad, A., Poulet, E., Bordet, R., Vignaud, A., Bation, R., Delmaire, C., Thomas, P., Cottencin, O., & Jardri, R. (2015). Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(1), 291–299. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu097>
- Rosner, B. (2006). *Fundamentals of biostatistics*. Brooks Cole; 6th International edition.
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M., & Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, *52*(1), 139–153.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.015>
- Rossell, S. L., Schutte, M. J. L., Toh, W. L., Thomas, N., Strauss, C., Linszen, M. M. J., Van Dellen, E., Heringa, S. M., Teunisse, R., Slotema, C. W., & Sommer, I. E. (2019). The Questionnaire for Psychotic Experiences: An Examination of the Validity and Reliability. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(1), S78–S87.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby148>
- Rossi, S., Ferro, M., Cincotta, M., Ulivelli, M., Bartalini, S., Miniussi, C., Giovannelli, F., & Passero, S. (2007). A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial

- magnetic stimulation (TMS). *Clinical Neurophysiology*, *118*(3), 709–716.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.005>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Maertens de Noordhout, A. L., Marsden, C. D., Murray, N. M. F., Rothwell, J. C., Swash, M., & Tomberg, C. (1994). Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord and Roots: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical Application. Report of an IFCN Committee. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, *91*, 2198–2208.
- Rotarska-Jagiela, A., Oertel-Knoechel, V., DeMartino, F., van de Ven, V., Formisano, E., Roebroek, A., Rami, A., Schoenmeyer, R., Haenschel, C., Hendler, T., Maurer, K., Vogeley, K., & Linden, D. E. J. (2009). Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research*, *174*(1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.002>
- Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knöchel, V., Uhlhaas, P. J., Vogeley, K., & Linden, D. E. J. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *117*(1), 21–30.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.001>
- Roth, B. J., & Basser, P. J. (1990). A Model of the Stimulation of a Nerve Fiber by Electromagnetic Induction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *37*(6), 588–597. <https://doi.org/10.1109/10.55662>
- Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience*, *4*(5), 546–550.
<https://doi.org/10.1038/87510>
- Ruff, C. C., Bestmann, S., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Josephs, O., Weiskopf, N., Deichmann, R., & Driver, J. (2008). Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS-fMRI. *Cerebral Cortex*, *18*(4), 817–827. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm128>
- Ruff, C. C., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Bestmann, S., Freeman, E., Haynes, J.-D., Rees, G., Josephs, O., Deichmann, R., & Driver, J. (2006). Concurrent TMS-fMRI and

- Psychophysics Reveal Frontal Influences on Human Retinotopic Visual Cortex. *Current Biology*, 16(15), 1479–1488. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.057>
- Ruohonen, J. (1998). Transcranial magnetic stimulation: modelling and new techniques. *Department of Engineering Physics and Mathematics, Helsinki University of Technology, Espoo, Finland*, 52.
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64(10), 1123–1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), 0413–0433. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sambataro, F., Blasi, G., Fazio, L., Caforio, G., Taurisano, P., Romano, R., Di Giorgio, A., Gelao, B., Lo Bianco, L., Papazacharias, A., Popolizio, T., Nardini, M., & Bertolino, A. (2010). Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default mode network in patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35(4), 904–912. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.192>
- Saturnino, G. B., Puonti, O., Nielsen, J. D., Antonenko, D., Madsen, K. H., & Thielscher, A. (2019). SimNIBS 2.1: A Comprehensive Pipeline for Individualized Electric Field Modelling for Transcranial Brain Stimulation. *Brain and Human Body Modeling*, 3–25. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21293-3_1
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, 150(1), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- Schneider, K. (1959). Clinical psychopathology. (Trans. by M. W. Hamilton), 5th ed. In *Clinical psychopathology. (Trans. by M. W. Hamilton), 5th ed.* Grune & Stratton.
- Schulze, L., Feffer, K., Lozano, C., Giacobbe, P., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., & Downar, J. (2018). Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. *Brain Stimulation*, 11(2), 327–336. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.002>
- Schutter, D., Van Honk, J., D'Alfonso, A. A. L., Postma, A., & De Haan, E. H. F. (2001). Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *NeuroReport*, 12(3), 445–447. <https://doi.org/10.1097/00001756-200103050-00005>

- Seal, M. L., Aleman, A., & McGuire, P. K. (2004). Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: Neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *9*(1–2), 43–72.
<https://doi.org/10.1080/13546800344000156>
- Seidman, L. J., Kremen, W. S., Koren, D., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia Research*, *53*(1–2), 31–44.
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00162-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00162-1)
- Seok, J.-H., Park, H.-J., Chun, J.-W., Lee, S.-K., Cho, H. S., Kwon, J. S., & Kim, J.-J. (2007). White matter abnormalities associated with auditory hallucinations in schizophrenia: a combined study of voxel-based analyses of diffusion tensor imaging and structural magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*, *156*, 93–104.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.02.002>
- Shapleske, J., Rossell, S. L., Chitnis, X. A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E. T., Woodruff, P. W. R., & David, A. S. (2002). A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cerebral Cortex*, *12*(12), 1331–1341.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427683>
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Amaro, E., Williams, S. C. R., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2004). Temporal course of auditory hallucinations. *British Journal of Psychiatry*, *185*(DEC.), 516–517. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.6.516>
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, *57*(11), 1033–1038.
<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=481670>
- Shergill, S. S., Kanaan, R. a, Chitnis, X. a, O’Daly, O., Jones, D. K., Frangou, S., Williams, S. C. R., Howard, R. J., Barker, G. J., Murray, R. M., & McGuire, P. (2007). A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(3), 467–473. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.3.467>
- Shergill, S. S., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (1998). Auditory hallucinations: A review of psychological treatments. *Schizophrenia Research*, *32*, 137–150.
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00052-8)
- Shin, S. E., Lee, J. S., Kang, M. H., Kim, C. E., Bae, J. N., & Jung, G. (2005). Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *138*(1), 33–42.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.11.005>

Shinn, A. K., Baker, J. T., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2013). Functional connectivity of left Heschl's gyrus in vulnerability to auditory hallucinations in schizophrenia.

Schizophrenia Research, *143*(2–3), 260–268.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.037>

Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(5), 648–663.

<https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>

Siddiqi, S. H., Taylor, S. F., Cooke, D., Pascual-Leone, A., George, M. S., & Fox, M. D. (2020). Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based

Neuromodulation. *American Journal of Psychiatry*, *177*(5), 435–446.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19090915>

Siebner, H. R., Hartwigsen, G., Kassuba, T., & Rothwell, J. C. (2009). How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition.

Cortex, *45*(9), 1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.007>

Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C. D., Cahill, C., Holmes, A., Grootenck, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S. E., & Schnorr, L. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. In *Nature* (Vol. 378, Issue 6553, pp. 176–179).

<https://doi.org/10.1038/378176a0>

Silva, S., Basser, P. J., & Miranda, P. C. (2008). Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2405–2413.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.248>

Silvanto, J., Cattaneo, Z., Battelli, L., & Pascual-Leone, A. (2008). Baseline cortical excitability determines whether TMS disrupts or facilitates behavior. *Journal of Neurophysiology*, *99*(5), 2725–2730. <https://doi.org/10.1152/jn.01392.2007>

Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topography*, *21*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0067-0>

Slade, P. D., & Bentall, R. P. (1988). Sensory deception: A scientific analysis of hallucination. In *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. Johns Hopkins University Press.

Slotema, C. W., Aleman, A., Daskalakis, Z. J., & Sommer, I. E. (2012). Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal

- hallucinations: Update and effects after one month. *Schizophrenia Research*, 142(1–3), 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.025>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873–884. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., van Lutterveld, R., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2014). Review of the Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations. *Biological Psychiatry*, 76(2), 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.038>
- Snyder, M. (1974). Self-monitoring of expressive behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, 30(4), 526–537. <https://doi.org/10.1037/h0037039>
- Sokhi, D. S., Hunter, M. D., Wilkinson, I. D., & Woodruff, P. W. R. (2005). Male and female voices activate distinct regions in the male brain. *NeuroImage*, 27(3), 572–578. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.04.023>
- Sommer, I. E., Clos, M., Meijering, A. L., Diederer, K. M. J., & Eickhoff, S. B. (2012). Resting State Functional Connectivity in Patients with Chronic Hallucinations. *PLoS ONE*, 7(9), e43516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043516>
- Sommer, I. E., de Weijer, A. D., Daalman, K., Neggers, S. F., Somers, M., Kahn, R. S., Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Aleman, a. (2007). Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophrenia Research*, 93(1–3), 406–408. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.020>
- Sommer, I. E., Diederer, K. M. J., Blom, J.-D. D., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., Boks, M. P. M., Daalman, K., Hoek, H. W., Neggers, S. F. W., & Kahn, R. S. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*, 131(Pt 12), 3169–3177. <https://doi.org/10.1093/brain/awn251>
- Sommer, I. E., & Hugdahl, K. (2019). Auditory hallucinations in schizophrenia: Where are we now and where do we go from here? A personal commentary. *Schizophrenia Research*, 212(xxxx), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.017>
- 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>
- Sommer, M., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Neuronal tissue polarization induced

- by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport*, 13(6), 809–811.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200205070-00015>
- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Pauš, T., & Fink, G. R. (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Human Brain Mapping*, 29(1), 82–96.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20360>
- Sperling, W., Kornhuber, J., & Biermann, T. (2011). Bilateral temporal 1 Hz rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) treatment in a left-handed patient with imperative auditory hallucinations. *Pharmacopsychiatry*, 44(1), 39–41. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265196>
- Stahl, S. M. (2015). *Psychopharmacologie essentielle (4^e Éd.) : Bases neuroscientifiques et applications pratiques* (Lavoisier médecine (Ed.); 4^eme édit).
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P. H., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., ... Myin-Germeys, I. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>
- Steinmann, S., Leicht, G., & Mulert, C. (2014). Interhemispheric auditory connectivity: structure and function related to auditory verbal hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 55. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00055>
- Stephane, M., Thuras, P., Nasrallah, H., & Georgopoulos, A. P. (2003). The internal structure of the phenomenology of auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 61(2–3), 185–193. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00013-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00013-6)
- Stokes, M. G., Barker, A. T., Dervinis, M., Verbruggen, F., Maizey, L., Adams, R. C., & Chambers, C. D. (2013). Biophysical determinants of transcranial magnetic stimulation: Effects of excitability and depth of targeted area. *Journal of Neurophysiology*, 109(2), 437–444. <https://doi.org/10.1152/jn.00510.2012>
- Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., English, T., McNaught, E., McDonald, O., & Mattingley, J. B. (2007). Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 118(7), 1617–1625.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.004>
- Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., Henderson, T. R., Janko, N. E., Allen, N. B., & Mattingley, J. B. (2005). Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: Application to studies using transcranial magnetic stimulation. *Journal of*

- Neurophysiology*, 94(6), 4520–4527. <https://doi.org/10.1152/jn.00067.2005>
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 21(15), 1–4. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-15-j0003.2001>
- Strauss, J. S., Carpenter, W. T., & Bartko, J. J. (1974). Part III. Speculations on the Processes That Underlie Schizophrenic Symptoms and Signs. *Schizophrenia Bulletin*, 1(11), 61–69. <https://doi.org/10.1093/schbul/1.11.61>
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
- Strube, W., Bunse, T., Nitsche, M. A., Wobrock, T., Aborowa, R., Misewitsch, K., Herrmann, M., Falkai, P., & Hasan, A. (2015). Smoking restores impaired LTD-like plasticity in schizophrenia: A transcranial direct current stimulation study. *Neuropsychopharmacology*, 40(4), 822–830. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.275>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Uchida, H., Graff-Guerrero, A., & Mamo, D. C. (2011). Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. *Schizophrenia Research*, 133(1–3), 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016>
- Swick, D., & Turken, U. (2002). Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(25), 16354–16359. <https://doi.org/10.1073/pnas.252521499>
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M. E., Méary, A., Schürhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 192(4), 248–257. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029009>
- Tan, Y. L., Zhou, D. F., Cao, L. Y., Zou, Y. Z., & Zhang, X. Y. (2005). Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neuroscience Letters*, 382(1–2), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.02.054>
- 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>

- Teng, S., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., He, B., McClure, M. A., & Mu, Q. (2017). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *European Psychiatry, 41*, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.002>
- Thickbroom, G. W. (2007). Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: Experimental framework and human models. *Experimental Brain Research, 180*(4), 583–593. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-0991-3>
- Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G. B. (2015). Field modeling for transcranial magnetic stimulation: A useful tool to understand the physiological effects of TMS? *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2015-Novem*, 222–225. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318340>
- Thielscher, A., & Kammer, T. (2002). Linking physics with physiology in TMS: A sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *NeuroImage, 17*(3), 1117–1130. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1282>
- Thielscher, A., Opitz, A., & Windhoff, M. (2011). Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage, 54*(1), 234–243. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.061>
- Thirthalli, J., Bharadwaj, B., Kulkarni, S., Kharawala, S., Andrade, C., & Gangadhar, B. N. (2008). Successful use of maintenance rTMS for 8 months in a patient with antipsychotic-refractory auditory hallucinations. *Schizophrenia Research, 100*(1–3), 351–352. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.003>
- Thirugnanasambandam, N., Grundey, J., Adam, K., Drees, A., Skwirba, A. C., Lang, N., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2011). Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans. *Neuropsychopharmacology, 36*(4), 879–886. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.227>
- Thomas, F., Bouaziz, N., Gallea, C., Schenin-King Andrianisaina, P., Durand, F., Bolloré, O., Benadhira, R., Isaac, C., Braha-Zeitoun, S., Moulher, V., Valero-Cabré, A., & Januel, D. (2019). Structural and functional brain biomarkers of clinical response to rTMS of medication-resistant auditory hallucinations in schizophrenia patients: Study protocol for a randomized sham-controlled double-blind clinical trial. *Trials, 20*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3311-x>
- Thomas, F., Moulher, V., Valéro-Cabré, A., & Januel, D. (2016). Brain connectivity and auditory hallucinations: In search of novel noninvasive brain stimulation therapeutic

- approaches for schizophrenia. *Revue Neurologique*, 172(11), 653–679.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.09.001>
- Thomas, F., Passemard, C., & Januel, D. (2018). Letter to the Editor: Left-handedness and rTMS for auditory verbal hallucinations: Should left-handers be treated the same as right-handers? *Schizophrenia Research*, 199, 461–462.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.004>
- Thompson, S. P. (1910). A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 82(557), 396–398. <https://doi.org/10.1098/rspb.1910.0032>
- Todd, G., Flavel, S. C., & Ridding, M. C. (2006). Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation decreases motor cortical excitability in humans. *Journal of Applied Physiology*, 101(2), 500–505. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01399.2005>
- Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., & Rothwell, J. C. (2001). Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2138–2145.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00651-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00651-4)
- Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4), 1459–1472.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Toyooka, K., Asama, K., Watanabe, Y., Muratake, T., Takahashi, M., Someya, T., & Nawa, H. (2002). Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 110(3), 249–257.
[https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00127-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00127-0)
- Tracy, D. K., De Sousa De Abreu, M., Nalesnik, N., Mao, L., Lage, C., & Shergill, S. S. (2014). Neuroimaging Effects of 1 Hz Right Temporoparietal rTMS on Normal Auditory Processing: Implications for Clinical Hallucination Treatment Paradigms The Burden of Auditory Hallucinations and the Search for Novel Therapies. *J Clin Neurophysiol*, 31(6), 541–546. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000098>
- Tracy, D. K., O'Daly, O., Joyce, D. W., Michalopoulou, P. G., Basit, B. B., Dhillon, G., McLoughlin, D. M., & Shergill, S. S. (2010). An evoked auditory response fMRI study of the effects of rTMS on putative AVH pathways in healthy volunteers. *Neuropsychologia*, 48(1), 270–277.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.013>

- Tranulis, C., Guéguen, B., Pham-Scottez, A., Vacheron, M. N., Cabelguen, G., Costantini, A., Valero, G., & Galinowski, A. (2006). Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *36*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.01.005>
- Tranulis, C., Sepehry, A. A., Galinowski, A., & Stip, E. (2008). Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *53*(9), 577–586.
- Trygstad, L., Buccheri, R., Dowling, G., Zind, R., White, K., Griffin, J. J., Henderson, S., Suci, L., Hippe, S., Kaas, M. J., Covert, C., & Hebert, P. (2002). Behavioral management of persistent auditory hallucinations in schizophrenia: Outcomes from a 10-week course. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, *8*(3), 84–91. <https://doi.org/10.1067/mpn.2002.125223>
- Uhm, K. E., Kim, Y.-H., Yoon, K. J., Hwang, J. M., & Chang, W. H. (2015). BDNF genotype influence the efficacy of rTMS in stroke patients. *Neuroscience Letters*, *594*, 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.053>
- Uptegrove, R., Broome, M. R., Caldwell, K., Ives, J., Oyebode, F., & Wood, S. J. (2015). Understanding auditory verbal hallucinations: a systematic review of current evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–16. <https://doi.org/10.1111/acps.12531>
- Utevsky, A. V., Smith, D. V., & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *Journal of Neuroscience*, *34*(3), 932–940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014>
- Valero-Cabré, A., Amengual, J. L., Stengel, C., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2017). Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 381–404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, Á., & Rushmore, R. J. (2008). Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions. *European Journal of Neuroscience*, *27*(3), 765–774. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06045.x>
- Valero-Cabré, A., Payne, B. R., & Pascual-Leone, Á. (2007). Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Experimental Brain Research*, *176*(4), 603–615. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0639-8>

- Valero-Cabré, A., Payne, B. R., Rushmore, J., Lomber, S. G., & Pascual-Leone, Á. (2005). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14C-2DG tracing study in the cat. *Experimental Brain Research*, *163*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2140-6>
- van der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Menning, S., & van den Heuvel, O. a. (2010). Modulating spontaneous brain activity using repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Neuroscience*, *11*(1), 145. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-145>
- Van Lieshout, R. J., & Goldberg, J. O. (2007). Quantifying self-reports of auditory verbal hallucinations in persons with psychosis. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, *39*(1), 73–77. <https://doi.org/10.1037/cjbs2007006>
- Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, *468*(7321), 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- van Swam, C., Federspiel, A., Hubl, D., Wiest, R., Boesch, C., Vermathen, P., Kreis, R., Strik, W., & Dierks, T. (2012). Possible dysregulation of cortical plasticity in auditory verbal hallucinations-A cortical thickness study in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *46*(8), 1015–1023. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.016>
- Vercammen, A., Knegtering, H., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2011). Subjective loudness and reality of auditory verbal hallucinations and activation of the inner speech processing network. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(5), 1009–1016. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq007>
- Vercammen, A., Knegtering, H., Bruggeman, R., Westenbroek, H. M., Jenner, J. A., Slooff, C. J., Wunderink, L., & Aleman, A. (2009). Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, *114*(1–3), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.013>
- Vercammen, A., Knegtering, H., den Boer, J. A., Liemburg, E. J., & Aleman, A. (2010). Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biological Psychiatry*, *67*(10), 912–918. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.017>
- Vercammen, A., Knegtering, H., Liemburg, E. J., den Boer, J. A., & Aleman, A. (2010). Functional connectivity of the temporo-parietal region in schizophrenia: effects of rTMS treatment of auditory hallucinations. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(11), 725–731. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.011>

- Vidal-dourado, M., Conforto, A. B., Caboclo, L. O., Scaff, M., Guilhoto, L. M., & Yacubian, E. M. (2014). Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. *Neuroscientist*, *20*(2), 112–121. <https://doi.org/10.1177/1073858413491145>
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, *30*(4), 1414–1432. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002>
- Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Barlati, S., & Sacchetti, E. (2015). The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological Psychiatry*, *78*(6), 403–412. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.008>
- Vlachos, A., Müller-Dahlhaus, F., Roskopp, J., Lenz, M., Ziemann, U., & Deller, T. (2012). Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *Journal of Neuroscience*, *32*(48), 17514–17523. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0409-12.2012>
- Voigt, J., Carpenter, L., & Leuchter, A. (2017). Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients – A lifetime analysis. *PLoS ONE*, *12*(10), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186950>
- Voineskos, A. N., Farzan, F., Barr, M. S., Lobaugh, N. J., Mulsant, B. H., Chen, R., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2010). The role of the corpus callosum in transcranial magnetic stimulation induced interhemispheric signal propagation. *Biological Psychiatry*, *68*(9), 825–831. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.021>
- Wagner, T. A., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, Á. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *9*(1), 527–565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Wagner, T. A., Zahn, M., Grodzinsky, A. J., & Pascual-Leone, A. (2004). Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *51*(9), 1586–1598. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827925>
- Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: A Neural Diathesis-Stress Model. *Psychological Review*, *104*(4), 667–685.
- Walton, E., Hibar, D. P., van Erp, T. G. M., Potkin, S. G., Roiz-Santiañez, R., Crespo-Facorro, B., Suarez-Pinilla, P., Van Haren, N. E. M., de Zwarte, S. M. C., Kahn, R. S.,

- Cahn, W., Doan, N. T., Jørgensen, K. N., Gurholt, T. P., Agartz, I., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., Melle, I., Berg, A. O., ... Hedberg, M. (2017). Positive symptoms associate with cortical thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(5), 439–447. <https://doi.org/10.1111/acps.12718>
- Wassermann, E. M. (1998). 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. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8)
- Waters, F., Badcock, J. C., Michie, P. T., & Maybery, M. T. (2006). Auditory hallucinations in schizophrenia: Intrusive thoughts and forgotten memories. *Cognitive Neuropsychiatry*, *11*(1), 65–83. <https://doi.org/10.1080/13546800444000191>
- Waters, F., Collerton, D., Ffytche, D. H., Jardri, R., Pins, D., Dudley, R., Blom, J. D., Mosimann, U. P., Eperjesi, F., Ford, S., & Laroi, F. (2014). Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(SUPPL. 4), 233–245. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu036>
- Watson, D., Clark, L. a., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Weber, S., Johnsen, E., Kroken, R. A., Løberg, E.-M., Kandilarova, S., Stoyanov, D., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2020). Dynamic Functional Connectivity Patterns in Schizophrenia and the Relationship With Hallucinations. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00227>
- Weigand, A., Horn, A., Caballero, R., Cooke, D., Stern, A. P., Taylor, S. F., Press, D., Pascual-Leone, A., & Fox, M. D. (2018). Prospective Validation That Subgenual Connectivity Predicts Antidepressant Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Sites. *Biological Psychiatry*, *84*(1), 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.028>
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *44*(7), 660. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weise, K., Numssen, O., Thielscher, A., Hartwigsen, G., & Knösche, T. R. (2020). A novel

- approach to localize cortical TMS effects. *NeuroImage*, 209, 116486.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116486>
- Welniarz, Q., Gallea, C., Lamy, J. C., Méneret, A., Popa, T., Valabregue, R., Béranger, B., Brochard, V., Flamand-Roze, C., Trouillard, O., Bonnet, C., Brüggemann, N., Bitoun, P., Degos, B., Hubsch, C., Hainque, E., Golmard, J. L., Vidailhet, M., Lehericy, S., ... Roze, E. (2019). The supplementary motor area modulates interhemispheric interactions during movement preparation. *Human Brain Mapping*, 40(7), 2125–2142.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24512>
- Welniarz, Q., Morel, M. P., Pourchet, O., Gallea, C., Lamy, J. C., Cincotta, M., Doulazmi, M., Belle, M., Méneret, A., Trouillard, O., Ruiz, M., Brochard, V., Meunier, S., Trembleau, A., Vidailhet, M., Chédotal, A., Dusart, I., & Roze, E. (2017). Non cell-autonomous role of DCC in the guidance of the corticospinal tract at the midline. *Scientific Reports*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00514-z>
- Wernicke C. (1906). *Grundrisse der psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Thieme.
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research*, 133(1–3), 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- Wheeler, A. L., & Voineskos, A. N. (2014). A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00653>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 49–76.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Shenton, M. E., Green, A. I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J. D. E., & Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wilkinson, S. (2014). Accounting for the phenomenology and varieties of auditory verbal hallucination within a predictive processing framework. *Consciousness and Cognition*, 30, 142–155. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2014.09.002>
- Windhoff, M., Opitz, A., & Thielscher, A. (2013). Electric field calculations in brain stimulation based on finite elements: An optimized processing pipeline for the generation

- and usage of accurate individual head models. *Human Brain Mapping*, 34(4), 923–935.
<https://doi.org/10.1002/hbm.21479>
- Wobrock, T., Ecker, U. K. H., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., & Gruber, O. (2009). Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia TT - Kognitive Behinderung der exekutiven Funktion als Kernsymptom von Schizophrenie. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(5), 442–451.
<https://doi.org/10.3109/15622970701849986>
- Wolf, N. D., Grön, G., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Thomann, P. A., & Wolf, R. C. (2012). Magnetic resonance perfusion imaging of auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 134(2–3), 285–287. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.018>
- Wolf, N. D., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Schönfeldt-Lecuona, C., Thomann, P. A., & Wolf, R. C. (2011). Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 36(6), 366–374.
<https://doi.org/10.1503/jpn.110008>
- Woodruff, P. W. R. (2004). Auditory hallucinations: Insights and questions from neuroimaging. *Cognitive Neuropsychiatry*, 9(1–2), 73–91.
<https://doi.org/10.1080/13546800344000165>
- World Health Organization. (2004). *ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision* (2nd ed). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>
- Wylie, K. P., & Tregellas, J. R. (2010). The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 123(2–3), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.027>
- Yan. (2010). DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI. *Frontiers in System Neuroscience*, 4, 13. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00013>
- Yuan, H., Shou, G., Gleghorn, D., Ding, L., & Cha, Y.-H. (2017). Resting State Functional Connectivity Signature of Treatment Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Mal de Debarquement Syndrome. *Brain Connectivity*, 7(9), 617–626.
<https://doi.org/10.1089/brain.2017.0514>
- Zalesky, A., Fornito, A., Seal, M. L., Cocchi, L., Westin, C. F., Bullmore, E. T., Egan, G. F., & Pantelis, C. (2011). Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.022>
- Zhuo, C., Li, G., Ji, F., Chen, C., Jiang, D., Lin, X., Xu, Y., Tian, H., Wang, L., Zhou, C., &

- Lin, X. (2020). Differences in functional connectivity density among subtypes of schizophrenic auditory hallucination. *Brain Imaging and Behavior*.
<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00210-8>
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Müller-Dahlhaus, F. (2014). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>
- Zmigrod, L., Garrison, J. R., Carr, J., & Simons, J. S. (2016). The neural mechanisms of hallucinations: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *69*, 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.037>
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*(2), 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>

ANNEXES

Liste des publications scientifiques :

1ère année de thèse :

Thomas F, Mouliez V, Valero-Cabré A, Januel D. Brain connectivity and auditory hallucinations: In search of novel noninvasive brain stimulation therapeutic approaches for schizophrenia. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Nov;172(11):653-679. doi: 10.1016/j.neurol.2016.09.001. Epub 2016 Oct 11. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Jan - Feb;173(1-2):79. PMID: 27742234.

2ème année de thèse :

Thomas F, Bouaziz N, Amengual JL, Andrianisaina PS, Gaudeau-Bosma C, Mouliez V, Valero-Cabré A, Januel D. Unexpected Improvement of Hand Motor Function with a Left Temporoparietal Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Regime Suppressing Auditory Hallucinations in a Brainstem Chronic Stroke Patient. *Front Psychiatry*. 2017 Nov 28;8:262. doi: 10.3389/fpsy.2017.00262. PMID: 29249993; PMCID: PMC5715395.

Thomas F, Passemard C, Januel D. Letter to the Editor: Left-handedness and rTMS for auditory verbal hallucinations: Should left-handers be treated the same as right-handers? *Schizophr Res*. 2018 Sep;199:461-462. doi: 10.1016/j.schres.2018.04.004. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29636287.

3ème année de thèse :

Thomas F, Bouaziz N, Gallea C, Schenin-King Andrianisaina P, Durand F, Bolloré O, Benadhira R, Isaac C, Braha-Zeitoun S, Mouliez V, Valero-Cabré A, Januel D. Structural and functional brain biomarkers of clinical response to rTMS of medication-resistant auditory hallucinations in schizophrenia patients: study protocol for a randomized sham-controlled double-blind clinical trial. *Trials*. 2019 Apr 23;20(1):229. doi: 10.1186/s13063-019-3311-x. PMID: 31014369; PMCID: PMC6480831.

Articles en collaboration :

Mouliez V, Gaudeau-Bosma C, Isaac C, Allard AC, Bouaziz N, Sidhoumi D, Braha-Zeitoun S, Benadhira R, **Thomas F**, Januel D. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood in healthy subjects. *Socioaffect Neurosci Psychol*. 2016 Mar 17;6:29672. doi: 10.3402/snp.v6.29672. PMID: 26993786; PMCID: PMC4799389.

Schenin-King P, **Thomas F**, Braha-Zeitoun S, Bouaziz N, Januel D. Remédiation cognitive et prise en charge infirmière [Cognitive remediation and nursing care]. *Soins Psychiatr*. 2016 Sep-Oct;37(306):42-3. French. doi: 10.1016/j.spsy.2016.07.008. PMID: 27615702.

Benadhira R, **Thomas F**, Bouaziz N, Braha S, Andrianisaina PS, Isaac C, Mouliez V, Januel D. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res*. 2017 Dec;258:226-233. doi: 10.1016/j.psychres.2017.08.029. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28844559.

Moulier V, Guinet H, Kovacevic Z, Bel-Abbass Z, Benamara Y, Zile N, Ourrad A, Arcella-Giroux P, Meunier E, **Thomas F**, Januel D. Effects of a life-skills-based prevention program on self-esteem and risk behaviors in adolescents: a pilot study. *BMC Psychol.* 2019 Dec 17;7(1):82. doi: 10.1186/s40359-019-0358-0. PMID: 31847888; PMCID: PMC6918616.

Allene C, Kalalou K, Durand F, **Thomas F**, and Januel D. Acute and Post-Traumatic Stress Disorders: a biased nervous system. In press in *Revue Neurologique*.

Moulier V, Gaudeau-Bosma C, **Thomas F**, Isaac C, Thomas M, Durand F, Schenin-King Andrianisaina P, Valabrègue R, Laidi C, Benadhira R, Bouaziz N, Januel D. Intermittent Theta Burst Stimulation modifies the neural processing of emotional stimuli in healthy subjects. Submitted in *Brain Stimulation*.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



General review

Brain connectivity and auditory hallucinations: In search of novel noninvasive brain stimulation therapeutic approaches for schizophrenia



F. Thomas ^{a,*}, V. Moulrier ^a, A. Valéro-Cabré ^{b,c,d,e}, D. Januel ^a

^a Unité de Recherche Clinique, Établissement Public de Santé Ville-Evrard, 202, avenue Jean-Jaurès, 93332 Neuilly-sur-Marne cedex, France

^b UMR 7225 CRICM CNRS, Université Pierre-et-Marie-Curie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^c Université Pierre-et-Marie-Curie, CNRS UMR 7225-Inserm UMRS S975, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et la Moelle (ICM), 75013 Paris, France

^d Laboratory for Cerebral Dynamics Plasticity & Rehabilitation, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA

^e Cognitive Neuroscience and Information Technology Research Program, Open University of Catalonia (UOC), Barcelona, Spain

INFO ARTICLE

Article history:

Received 29 January 2016

Received in revised form

10 June 2016

Accepted 19 September 2016

Available online 11 October 2016

Keywords:

Schizophrenia

Auditory verbal hallucinations

Structural connectivity

Functional connectivity

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

ABSTRACT

Auditory verbal hallucinations (AVH) are among the most characteristic symptoms of schizophrenia and have been linked to likely disturbances of structural and functional connectivity within frontal, temporal, parietal and subcortical networks involved in language and auditory functions. Resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) has shown that alterations in the functional connectivity activity of the default-mode network (DMN) may also subtend hallucinations. Noninvasive neurostimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) have the ability to modulate activity of targeted cortical sites and their associated networks, showing a high potential for modulating altered connectivity subtending schizophrenia. Notwithstanding, the clinical benefit of these approaches remains weak and variable. Further studies in the field should foster a better understanding concerning the status of networks subtending AVH and the neural impact of rTMS in relation with symptom improvement. Additionally, the identification and characterization of clinical biomarkers able to predict response to treatment would be a critical asset allowing better care for patients with schizophrenia.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Panorama

In this review, we will first examine current knowledge concerning structural and functional brain connectivity in

relation with auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia. We will then discuss different therapeutic strategies proposed for the treatment of hallucinations in schizophrenia, focusing on noninvasive brain modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). We will present

* Corresponding author.

E-mail address: fanny.thomas1@gmail.com (F. Thomas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.09.001>

0035-3787/© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

the contributions of this technique for the treatment of auditory hallucinations in patients with schizophrenia and its potential for modulating alterations in functional connectivity observed in this disease.

For this review, we performed a PubMed search using several keywords: schizophrenia; auditory hallucination OR auditory verbal hallucination; rTMS OR repetitive transcranial magnetic stimulation; tDCS OR transcranial direct current stimulation; tractography; white matter; functional connectivity; resting-state fMRI; fMRI. A manual search was also performed.

2. Introduction

Auditory verbal hallucinations (AVH) are linguistic perceptions that occur without the appropriate external stimuli. AVH is the most characteristic and invalidating symptom observed in schizophrenia, affecting approximately 70% of patients [1]. Several clinical scales have been developed to quantify AVH in patients with schizophrenia. Scales used in routine clinical practice, as well as in the research setting, include the auditory hallucinations rating scale (AHRs) [2], the hallucinations change score (HCS) [3], the positive and negative syndrome scale (PANSS) [4], the psychotic symptom rating scale (PSYRATS) [5], the positive affect and negative affect schedule (PANAS) [6], the scale for the assessment of positive symptoms (SAPS) [7] and the Psycho-Sensory hAllucinations Scale (PSAS) [8]. These scales can also be used to estimate and monitor AVH symptomatic improvement following pharmacological and non-pharmacological treatments.

Since the advent of neuroimaging techniques towards the end of the 20th century, studies focusing on the neural basis of AVH in schizophrenia have enabled a better understanding of the phenomenon and, most importantly, offered opportunities for novel therapeutic approaches. The AVH experience in schizophrenia has also been associated with anatomic and functional anomalies [9,10]. Anatomy studies first focused on measuring the volumes of gray matter in previously defined regions of interest (ROI) in order to study their relationship with AVH severity. The early studies found that decreased gray matter volume in the left superior temporal gyrus is associated with AVH [11,12]. Later studies revealed that the insula, the thalamus and the hippocampal/parahippocampal complex are also implicated in AVH, mainly via a reduction of their volume [9]. Voxel-based morphometry has also been used to measure gray matter volume, in specific regions and in whole brain, to analyze the brain anatomy and structure without preconceived ideas about which regions might be altered. Two meta-analyses examined several studies applying voxel-based morphometry [13,14]. Palaniyappan et al. [13] analyzed seven studies (350 patients) and reported a negative correlation between AVH severity and gray matter volume in the right superior temporal gyrus and the left insula. Modinos et al. [14] analyzed nine studies (438 patients including 307 with AVH) and also found a negative correlation, this time linking AVH with superior temporal gyrus gray matter volume in the left hemisphere. Functionally, neuroimaging studies reported increased brain activity in verbal perception and production regions in the left hemisphere such as the

superior temporal gyrus, including the auditory cortex and Wernicke's area [15–17], and the inferior frontal gyrus including Broca's area [18,19]. At the same time, increased brain activity related to AVH was reported in the left hemisphere in the inferior parietal cortex [15] and the hippocampal/parahippocampal complex [18], and in the right hemisphere in the homologue of Broca's area [20], the superior temporal gyrus [20], and the thalamus [18] as well as bilaterally in the cingulate cortex [18] and the insula [18,20]. These results were confirmed by a meta-analysis of 10 studies (68 patients) showing an association between AVH experience and the probability of activation in fronto-temporal regions in the left hemisphere implicated in language processes, and in the hippocampal/parahippocampal complex [21]. In all, different brain regions appear to be altered both structurally and functionally.

At the present time, AVH in schizophrenia are not considered to result uniquely from brain anomalies in isolated regions but rather to reflect altered communication between different brain regions determined by their structural and functional connectivity within neuronal networks. The idea that schizophrenia could be related to perturbed interaction between regions of the brain was first put forward more than a century ago in work published in 1906 by the German psychiatrist Carl Wernicke [22]. On the basis of his work on aphasia, Wernicke explained psychosis as the result of structural disconnection of association fibers (which he called *sejunction*) in the brain. For Wernicke, hallucinations would be induced by a mechanism of disconnection between centers of sensory projection and centers of perception leading to hyperexcitation (or abnormal excitability levels) in the centers of perception. More than a century later, the first neuroimaging reports examining the question of brain connectivity in schizophrenia provided evidence of severe alterations of connectivity between the prefrontal and temporal cortex as the cause of the main symptoms of schizophrenia such as AVH [23,24].

Two types of connectivity can be described in neuronal networks: structural connectivity and functional connectivity. *Structural connectivity* refers to connections underpinned by bundles of white matter fibers (i.e. axonal projections) linking together different brain regions. In the human brain, these connections can be visualized with diffusion imaging and tractography, methods that reconstruct probable bundle pathways based on the preferential direction of water molecule diffusion in brain tissue [25]. *Functional connectivity* is an estimation of the ability of a given brain structure or region to influence the activity of another area to which it is connected anatomically via direct (monosynaptic) or indirect (polysynaptic) projections. Functional connectivity is measured by determining how the temporal dynamics of brain activity in spatially distinct regions correlate under different conditions, e.g. resting-state, signal or external stimulus processing. Routine assessment is based on an analysis of spontaneous change in low-frequency blood oxygen level-dependent (BOLD) signals [26]. *Effective connectivity* is a variant of functional connectivity and is used to study the organization of information flow via functional interactions between brain areas – underpinned by structural connections –, this flow being oriented by given cognitive task [27].

Over the last two decades, the pathophysiology of schizophrenia has been conceptualized in terms of dysfunctional brain connectivity. In line with this concept, treatments designed to modulate brain activity have become an essential challenge. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive method for neurostimulation that can modulate brain activity and connectivity. In schizophrenia, rTMS could modulate altered connectivity and thus normalize anomalies occurring within perturbed networks.

3. Brain connectivity and AVH in schizophrenia

3.1. Structural connectivity and AVH

Structural connectivity studies provide an indirect assessment of the integrity of structural connections within white matter bundles. Diffusion tensor imaging (DTI) can be used to determine the orientation of white matter fibers within each voxel (the 3D pixel) of a magnetic resonance imaging (MRI) volume. DTI provides a model where the preferential direction of water molecule diffusion within brain tissue is characterized by an ellipsoidal tensor described by an axis, or vector, running parallel to the main direction of water molecule diffusion. The diffusion tensor can also be used to compute various indices such as fractional anisotropy (FA) that represents the degree of the diffusion. FA varies from 0 to 1, reflecting the number (or density) of axons [25]. An FA value close to 1 characterizes a medium in which the diffusion is preferentially oriented in a given direction, for instance in white matter where water molecules diffuse preferentially along fiber bundles. Lower FA values correspond to a decreased number of axons, and thus altered or lost integrity of structural connectivity; inversely higher FA values correspond to more preserved structural connectivity. Tract-based spatial statistics (TBSS) are used to estimate the mean FA map for a group of subjects. Tractography is then applied to reconstruct, voxel-by-voxel, the probable pathways of white matter fibers in the brain or within a bundle of interest.

There are two types of tractography: deterministic and probabilistic tractography. Deterministic tractography reconstructs an overall map of brain connectivity based on the lines tracked in each voxel. This method isolates specific bundles using anatomic constraints based on the starting, intermediary or arrival region. Fiber assignment by continuous tracking (FACT) is the most widely used deterministic method. Probabilistic tractography uses pre-established rules to create a model that follows the progression of thousands of streamlines from a ROI to a precise destination by modifying the direction of the diffusion. This method has the advantage of removing the operator-defined parameters used for the deterministic methods, e.g. the FA cutoff beyond which the reconstruction of a fiber is discontinued. For both methods, the FA values of groups of subjects (patients with AVH vs. healthy controls and/or patients without AVH) can be used for inter-group comparisons or to search for correlations between the FA values and clinical scores and thus establish a link between the integrity of structural connections and AVH.

Using these methods, more than 80% of publications have reported decreased structural connectivity in schizophrenia [28]. This reduced connectivity affects preferentially the white matter in the frontal lobe and in the temporal lobe [28–34], potentially the origin of functional disconnection (by loss of white matter projections) between these two lobes [23,35–37].

Several studies comparing schizophrenia patients with and without AVH and healthy subjects have focused on the status of structural connectivity in white matter bundles in relation with AVH [38–44] (Table 1). These studies demonstrate the presence of perturbed connectivity within the fronto-temporal network that is associated with AVH severity; the left arcuate fasciculus, the main connection between the frontal (Broca's area) and the temporo-parietal (Wernicke's area) language areas, would be specifically impacted (Fig. 1). Indeed, it has been observed with both deterministic [41,44] and probabilistic [39] methodologies that the anisotropy of this fasciculus is decreased in schizophrenia patients with AVH compared with healthy controls or schizophrenia patients without AVH. This result was confirmed in a recent meta-analysis of five studies including 106 patients with AVH compared with 150 healthy controls [43]. This decrease would be specifically associated with AVH, as opposed to schizophrenia in general or hallucinations in other sensory modalities [44]. Nevertheless, results that contradict this interpretation have also been reported [38,42]. Overall, changes in white matter integrity observed in the left arcuate fasciculus suggest decreased structural connectivity of the left fronto-temporal network could contribute to the pathophysiology of schizophrenia and could be an important factor related to the generation of AVH [39]. These results are in agreement with those obtained with structural and functional neuroimaging, highlighting anomalies in fronto-temporal language regions of the left hemisphere [9,15–19,21].

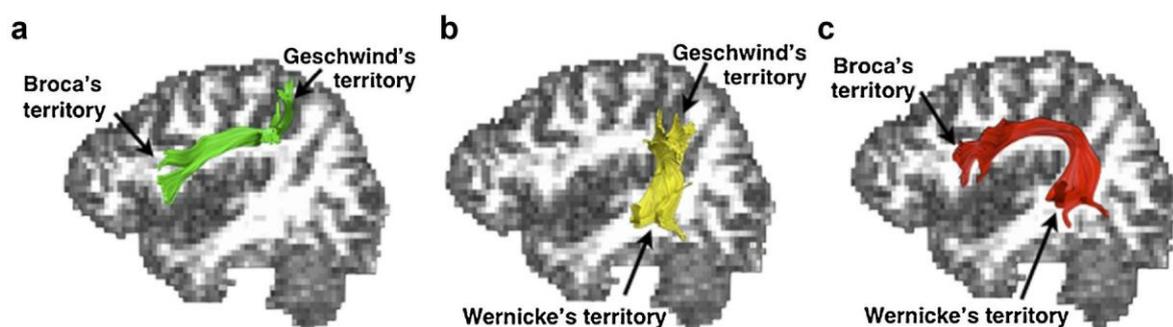
In addition to white matter alterations in the left hemisphere, anomalies have been reported in the right arcuate fasciculus, suggesting that vulnerability of AVH would be associated with bilateral anomalies affecting this bundle [40,45–47] (Table 1). For example, in deterministic tractography analysis, the absence of AVH in patients exhibiting preserved white matter integrity of the right arcuate fasciculus indirectly suggests that the hallucinatory experiences require a bilateral alteration of this bundle [40]. Again in an indirect fashion, another study has reported reduced structural connectivity in the bilateral superior longitudinal fasciculus (including the arcuate fasciculus) and the corpus callosum in patients with schizophrenia, comparing the FA values for the whole brain [45]. These authors also observed that AVH experience in these patients was associated with a bilateral increase in structural connectivity within the arcuate fasciculus and the cingulum compared with patients without AVH, a difference that was not found in patients with AVH and healthy controls.

The corpus callosum, a white matter bundle interconnecting the two brain hemispheres, is also altered in schizophrenia [29–31] and could be potentially implicated in hallucinatory experiences. Indeed, AVH have been associated in patients with AVH compared with healthy subjects or with patients without AVH, with increased structural connectivity in the corpus callosum, both in its anterior portion connecting the left and right frontal regions implicated in language [38] and in

Table 1 – Structural connectivity studies related to auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia.

Studies	Patients	Control groups	Tractography technique	Connectivity associated with AVH
Abdul-Rahman et al., 2012 [42]	32 SZ (male)	44 HS (male)	Deterministic (FACT)	↑ left arcuate fasciculus
Catani et al., 2011 [40]	17 SZAVH+	11 SZAVH– 59 HS	Deterministic (virtual dissection of the arcuate fasciculus)	↓ bilateral arcuate fasciculus in SZAVH+ ↓ left arcuate fasciculus and preservation of the right arcuate fasciculus in SZAVH–
de Weijer et al., 2011 [41]	44 SZAVH+	42 HS	Deterministic (FACT)	↓ left arcuate fasciculus
Geoffroy et al., 2014 [43]	106 SZAVH+	150 HS	Meta-analysis (5 studies)	↓ left arcuate fasciculus
Hubl et al., 2004 [38]	13 SZAVH+	13 SZAVH– 13 HS	ANOVA on whole brain, confirmed with ROI-based analysis	↑ left arcuate fasciculus ↑ corpus callosum (anterior part)
McCarthy-Jones et al., 2015 [44]	39 SZAVH+ 18 ongoing 21 remissions	74 SZAVH– 40 other hallucinations 34 without hallucinations 40 HS	Deterministic (targeted on the left arcuate fasciculus)	↓ left arcuate fasciculus
Mulert et al., 2012 [48]	10 paranoid SZ	10 HS	Deterministic (targeted on the corpus callosum)	↑ corpus callosum (posterior part)
Rotarska-Jagiela et al., 2009 [47]	24 paranoid SZAVH+	24 HS	Probabilistic (whole brain analysis)	↑ bilateral arcuate fasciculus
Seok et al., 2007 [39]	15 SZAVH+	15 SZAVH– 22 HS	Probabilistic white matter map, ANOVA on voxels and ROI-based analysis	↓ left superior longitudinal fasciculus (frontal part; including the arcuate fasciculus)
Shergill et al., 2007 [45]	33 SZAVH+ 9 ongoing 17 former	7 SZAVH– 40 HS	Probabilistic (whole brain analysis)	↑ bilateral arcuate fasciculus ↑ cingulum (anterior part)

ANOVA: analysis of variance; AVH: auditory verbal hallucination; FACT: Fiber Assessment Continuous Tracking; HS: healthy subjects; ROI: region of interest; SZ: patients with schizophrenia; SZAVH+: schizophrenia patients with AVH; SZAVH–: schizophrenia patients without AVH.

**Fig. 1 – Schematic representation of the three segments of the arcuate fasciculus (a) the indirect anterior segment, (b) the indirect posterior segment, (c) the long direct segment. Figure modified from Catani et al., 2011 [40].**

its posterior portion connecting the temporal auditory areas [48] (Table 1). Hence, interhemispheric connections via the corpus callosum may also play a role in the genesis of AVH [48,49].

In summary, white matter bundles would be specifically implicated in the genesis of AVH in patients with schizophrenia: the left arcuate fasciculus linking the frontal and temporo-parietal regions and the anterior and posterior transcallosal interhemispheric projections of the corpus callosum. Further studies comparing patients with AVH to

patients without AVH or without any history of AVH are however needed to confirm in humans the link between altered structural connectivity and symptoms of schizophrenia such as AVH. Moreover, a better understanding of the origins of these anatomical alterations would enable a better comprehension of the perturbations of these functional interactions. A recent review of the neurodevelopmental and neurodegenerative theories of schizophrenia suggest that the symptoms of this pathology could arise from congenital (prenatal or perinatal) factors or from factors acting later

during childhood or adolescence [50,51]. In addition, altered structures or structural connectivity could lead to altered functional connectivity.

3.2. Functional connectivity and AVH

Functional connectivity can be measured with functional MRI (fMRI) or positron emission tomography (PET) performed while the subject performs a brain activation task or remains in a wakeful resting-state. Functional connectivity is determined by statistical comparisons between mean BOLD signal for fMRI or regional cerebral blood flow (CBF) for PET, recorded in spatially distinct brain regions. Dynamic causal modeling (DCM) is the most widely applied statistical methodology [27] to study functional connectivity. DCM constructs a neuronal model describing interactions between ROI. Then, a Bayesian procedure selects among several the model that best describes the predicted neuronal activity corresponding to recorded hemodynamic responses. Other methods can be used, such as the Granger causality model [52], structural equation models and the psychophysiological interaction model [53]. A correlation analysis between connectivity values and clinical scores searches for relationships between functional connectivity and AVH.

Early work on functional connectivity in schizophrenia explored fMRI and PET data collected from subjects performing cognitive tasks, generally language tasks such as word generation [23] or sentence completion [35] (Table 2). These studies demonstrated AVH-associated impaired left fronto-temporal functional connectivity between the dorsolateral prefrontal cortex and the superior temporal gyrus [35] and between Wernicke's area and Broca's area [54] (Table 2). This latter study of effective connectivity suggests a reduction of information flow from Wernicke's area to Broca's area that being less constrained by perceptual information coming from the temporal cortex, would lead to an increase in its activity and the appearance of AVH. Another study of effective connectivity using fMRI data showed that identifying the source of a prerecorded voice was linked to the action of the left superior temporal gyrus on the anterior cingulate cortex in control subjects and in schizophrenia patients without AVH. The authors observed a deficit in functional integration between these two regions in patients with AVH [55] (Table 2). While studies in patients presenting AVH appear to indicate a loss of functional integration between regions implicated in both language and AVH, Benetti et al. [56] (Table 2) reported contradicting outcomes. Functional MRI recordings made during a sentence completion task showed reduced fronto-temporal connectivity between the left inferior frontal gyrus and the left middle temporal gyrus in patients without AVH compared with healthy patients. The patients with AVH exhibited functional connectivity values that were in between those of patients without AVH and healthy subjects. This suggests that unlike certain results [35,54] more severe alteration of the fronto-temporal pathway is not necessarily correlated to vulnerability and the occurrence of AVH.

Functional connectivity can also be explored using fMRI information collected in the resting-state when the subject is not performing any specific task [57,58]. Several statistical

analyses can be applied, generally ROI-based analysis or independent component analysis (ICA). For the ROI methodology, the mean BOLD signal coming from a defined region is correlated with the BOLD signal of other voxels or another ROI. For the ICA methodology, patterns of functional connectivity within spatially distributed neuronal networks are generated from resting-state fMRI data without identifying a specific ROI.

In the context of schizophrenia, studies have focused on functional connectivity between brain regions implicated in language processing and AVH and also between regions belonging to the resting-state networks, in particular the default-mode network (DMN). The DMN is a group of brain regions that exhibit significant activity during wakeful resting-state and decreased activity, or "disengagement", when cognitive tasks are being executed [58,59]. On the anatomic level, the DMN corresponds to the medial prefrontal cortex, the posterior/retrosplenial cingulate cortex, the inferior parietal lobule, and the medial temporal lobe [58,60] (Fig. 2). DMN activity is anti-correlated with activity of the task-positive network (TPN) made up of the regions that are activated together during the execution of tasks requiring attention and mental control [61]. The TPN can be divided into different sub-networks including the salience network (SN) integrated by the anterior portions of the insula and the cingulate cortex, and the central executive network (CEN) made up of the dorsolateral prefrontal cortex and the posterior parietal cortex [61,62]. The SN is visible on resting-state fMRI recordings and is implicated in the selection of pertinent stimuli for the generation of appropriate behavioral responses. Thus, the SN allows a transition between the DMN and the CEN [62]. Exploring the DMN is a novel approach for studying functional connectivity in neuropsychiatric patients and more specifically in patients with schizophrenia because the altered activity of this network would reflect mental activities related to introspection, self reference, attention, and autobiographic episodic memory [63,64] that could be associated with hallucinatory phenomena [65,66]. Moreover, unlike brain activation fMRI, imaging DMN activity does not require cognitive tasks that can be complex, variable, and difficult to control depending on the patient's cognitive and psychic state.

Work comparing resting-state functional connectivity in patients with AVH versus healthy controls has underscored the altered connectivity associated with AVH. The severity of this symptom is correlated with impaired resting-state functional connectivity between the left temporo-parietal junction (LTPJ) and the bilateral anterior cingulate cortex and the two amygdalas [67], and also between the left superior temporal gyrus and the left hippocampus [68] (Table 2). Conversely, Hoffman et al. [69,70] reported increased functional connectivity within the corticostriatal loop including Wernicke's area, Broca's area, and the putamen in patients with AVH compared with patients without this type of hallucination. The left primary auditory cortex (Heschl's gyrus) also presents decreased functional connectivity with its homologous region in the right hemisphere [17] and with other regions, the right hippocampus and the thalamus [71] in patients with AVH compared with healthy controls and with patients without AVH. An increase in resting-state functional connectivity has also been found between Heschl's gyrus and

Table 2 – Studies on functional connectivity related to auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia.

Studies	Patients	Control groups	Method	Connectivity associated with AVH
Cognitive task functional connectivity				
Benetti et al., 2013 [56]	28 SZAVH+	18 SZAVH– 22 HS	fMRI Sentence completion task Pearson coef. of correlation between 3 ROI (LIFG, LMTG and LIPL)	↓ between the LIFG and the LMTG in SZAVH– Intermediary connectivity values in SZAVH+
Ćurčić-Blake et al., 2013 [54]	30 SZAVH+	17 SZAVH– 31 HS	fMRI Task requiring inner speech processing Effective connectivity (DCM)	↓ Wernicke's area to Broca's area Tendency ↓ homolog areas to Broca's and Wernicke's areas
Friston and Frith, 1995 [23]	18 SZ	6 HS	PET Word generation task Correlation analysis of rCBF	↓ left superior prefronto-temporal
Lawrie et al., 2002 [35]	8 SZ	10 HS	fMRI Sentence completion task Coef. of correlation between 2 ROI (LDLPFC and LSTG) for analysis of random effects	↓ between the LDLPFC and the LSTG
Mechelli et al., 2007 [55]	11 SZAVH+	10 SZAVH– 11 HS	fMRI Source identification task (self/other) for prerecorded voice Effective connectivity (DCM)	↓ between LSTG and anterior cingular gyrus
Resting-state functional connectivity				
Alonso-Solís et al., 2014 [73]	19 SZAVH+	14 SZAVH– 20 HS	fMRI ROI analysis of the DMN (PCC and amPFC)	↑ between dorsomedian prefrontal cortex and bilateral central opercular gyrus, the bilateral insular cortex and the bilateral precentral gyrus ↓ DMN (PCC and hippocampus) ↓ between ventromedian prefrontal cortex and anterior cingular cortex (SN) and the paracingular cortex ↑ between the temporal pole and the cerebellum Inter-network anomalies (DMN and SN)
Gavrilescu et al., 2010 [17]	13 SZAVH+	13 SZAVH– 16 HS	fMRI ROI analysis (primary auditory cortices)	↓ interhemispheric connectivity in the primary and secondary auditory cortices
Hoffman et al., 2011 [69]	32 SZAVH+	24 SZAVH– 23 HS	fMRI ROI analysis (bilateral STG)	↑ corticostriatal loop (Broca's area, Wernicke's area and putamen)
Jardri et al., 2013 [76]	20 adolescents with brief psychotic disorder	20 HS	fMRI during hallucinations and period without hallucinations ICA (DMN)	Disengagement of the DMN Inter-network anomalies (DMN and SN)
Lefebvre et al., 2016 [78]	25 SZ with resistant hallucinations	No control group	fMRI during hallucinations and period without hallucinations Effective connectivity (DCM)	Disengagement of the DMN resulting from altered interactions between the left hippocampus, the DMN and the SN Extinction of hallucinatory episode associated with takeover by the CEN
Rotarska-Jagiela et al., 2010 [72]	16 paranoid SZAVH+	16 HS	fMRI ICA (DMN, left and right fronto-parietal networks, left fronto-temporal network, auditory network)	↓ DMN (posterior cingular cortex and hippocampus) ↓ left hippocampus Severity of AVH correlated with functional connectivity of the fronto-temporal and auditory networks
Shinn et al., 2012 [71]	27 SZAH+	14 SZHA– 28 HS	fMRI ROI analysis (primary auditory cortices)	↓ between left auditory cortex (Heschl's gyrus) and right hippocampus and thalamus ↑ between Heschl's gyrus and fronto-parietal regions (left median frontal gyrus and left superior parietal lobule) ↑ between Heschl's gyrus Broca's area, left superior temporal gyrus and cingular cortex

Table 2 (Continued)

Studies	Patients	Control groups	Method	Connectivity associated with AVH
Sommer et al., 2012 [68]	49 SZAVH+	49 HS	fMRI	↓ between LSTG and left hippocampus
Vercammen et al., 2010 [67]	27 SZAVH+	27 HS	fMRI ROI analysis (bilateral TPJ)	↓ between left TPJ and RIFG ↓ between left TPJ and bilateral cingulate cortex ↓ between left TPJ and bilateral amygdala
Whitfield-Gabrieli et al., 2009 [77]	13 SZ with psychotic symptoms	13 healthy relatives of SZ patients 13 HS	fMRI Pearson coef. of correlation between 3 ROI (mPFC, PCC and lateral parietal cortex)	↑ DMN in SZ Positive correlation between functional connectivity in mPFC and PCC with SAPS
Wolf et al., 2011 [79]	10 paranoid SZ with AVH	14 HS	fMRI ICA (DMN, CEN, right fronto-parietal network, left fronto-temporo-parietal network)	Correlated with the functional connectivity of the left anterior cingulate cortex, LSTG, right lateral prefrontal cortex

amPFC: anteromedian prefrontal cortex; AVH: auditory verbal hallucination; CEN: central executive network; Coef.: coefficient; DCM: dynamic causal modeling; DMN: default-mode network; fMRI: functional magnetic resonance imaging; HS: healthy subjects; ICA: independent component analysis; LDLPFC: left dorsolateral prefrontal cortex; LIPL: left inferior parietal lobule; LMTG: left middle temporal gyrus; LSTG: left superior temporal gyrus; mPFC: median prefrontal cortex; PCC: posterior cingulate cortex; PET: positron emission tomography; rCBF: regional cerebral blood flow; R/LIFG: right/left inferior frontal gyrus; ROI: region of interest; SAPS: Scale for the assessment of positive symptoms; SN: salience network; STG: superior temporal gyrus; SZ: patients with schizophrenia; SZHA+: schizophrenia patients with auditory hallucinations (AH); SZHA-: schizophrenia patients without auditory hallucinations (AH); SZAVH+: schizophrenia patients with AVH; SZAVH-: schizophrenia patients without AVH; TPJ: temporo-parietal junction.

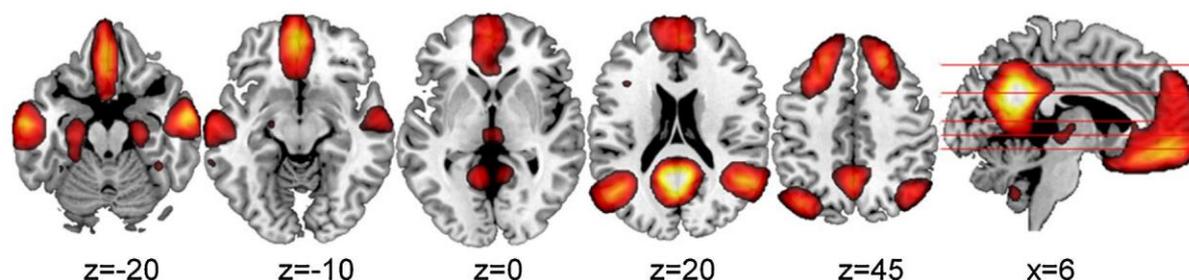


Fig. 2 – Resting-state fMRI brain activation maps of the default-mode network (DMN) obtained from 282 healthy subjects. Figure extracted from Orliac et al. [214].

left fronto-parietal regions, including the left superior parietal lobule and the left middle frontal gyrus, in patients with hallucinations. In addition, the functional connectivity between Heschl's gyrus and the left inferior frontal gyrus, the left superior temporal gyrus and the cingulate cortex were positively correlated with AVH severity [71].

Regarding functional connectivity within the DMN linked with AVH in schizophrenia, decreased functional connectivity of this network, and more precisely, within the posterior cingulate cortex and the hippocampus, has been demonstrated in patients with paranoid schizophrenia with a history of AVH [72] and in patients with resistant AVH [73] (Table 2). Moreover, decreased functional connectivity in the left hippocampus has been correlated with AVH severity [72] suggesting the DMN plays a role in the genesis of hallucinations [72,74-76].

One hypothesis explaining a possible role of the DMN in the generation of AVH [74,75] suggests that an abnormally high resting-state activity level in this network could induce increased activity in the auditory cortex. This would induce

“confusion” within the system such that pathological hyperactivation of the auditory cortex at rest would be confused with increased physiological response to an external stimulation. Consequently, this abnormal activity would be perceived as being induced by an external stimulation leading to AVH phenomena. One study supporting this hypothesis showed DMN hyperactivation (reduced disengagement) and functional hyperconnectivity in patients with schizophrenia and in first-degree relatives of schizophrenia patients in comparison with healthy controls [77] (Table 2).

Jardri et al. [76] used resting-state fMRI to explore the relationship between hallucinations and functional connectivity of the DMN in non-medicated adolescents presenting a brief psychotic episode in comparison with healthy controls (Table 2). Using an ICA procedure, these authors found a dynamic anti-correlation between fluctuation of BOLD signals in the DMN and BOLD signals coming from associative sensory regions during hallucinations, independently of their modalities (auditory, visual or audiovisual). The hallucinatory experience would emerge from a spontaneous disengagement

of the network in patients with hallucinations, correlated with the hyperactivation of associative sensory regions such as the anterior insula, the inferior frontal gyrus, the inferior parietal lobule, and the superior temporal gyrus, for the auditory modality. The disengagement of the DMN when hallucinations appear in these patients is comparable to the disengagement of this network observed in healthy subjects exposed to auditory stimuli (listening to sounds, words and sentences). Moreover, the authors remarked that recruitment of the Heschl's gyrus is not necessary for the emergence of auditory hallucinations. These same authors also explored the spatial and temporal stability of DMN functional connectivity as a function of the severity of the hallucinations, irrespective of the sensory modality. They found a decrease in spatial and temporal stability of the DMN, suggesting a disengagement of the network during hallucinatory experiences. In these patients, the temporal stability of the DMN would be sustained during periods without hallucinations. This study supports the notion of an overall instability of functional connectivity in the DMN of patients with hallucinations compared with healthy controls and suggests that this instability could be the consequence of DMN dysfunction or dysfunctional DMN-SN interactions. Impaired functional connectivity between the anterior part of the DMN and the SN was also reported in patients with resistant AVH compared with healthy controls [73]. Such alterations could lead to inappropriate attribution of internal stimuli that would be perceived as external. Inter-network anomalies affecting the DMN and the SN could thus be causal in the development of AVH in schizophrenia [73,76]. A recent effective connectivity study provided further evidence along this line showing altered interaction dynamics between the components of a four-part model involving the DMN, the SN, the CEN, and the left hippocampus during the hallucinatory experience [78]. Disengagement of the DMN would result from altered interactions between the hippocampus, the SN and the DMN. When hallucinations emerge (independently of their modality), sensory stimuli issuing from the hippocampus would be transferred to the SN that in turn would induce decreased DMN activity (disengagement). Inversely, exiting from the hallucinatory experience would be associated with a reinforcement of CEN activation by the SN, suggesting a takeover of the former.

Wolf et al. [79] were unable to demonstrate any difference in functional connectivity in the DMN between patients with persistent AVH and healthy subjects, but did report a positive correlation between AVH severity and functional connectivity of the left anterior cingulate cortex, the left superior temporal gyrus, and the right lateral prefrontal cortex (Table 2). Such dysfunctions in functional connectivity could also be the basis for resistant AVH in schizophrenia.

In summary, decreased functional connectivity has been demonstrated in the temporo-frontal pathway of the left hemisphere during the execution of language tasks associated with AVH severity in schizophrenia. Studies on resting-state functional connectivity are more heterogeneous (different analysis methodology and ROI) making it difficult to reach a consensus between changes in functional connectivity and AVH. Nevertheless, some key regions (ITPJ, auditory cortex) involved in AVH in schizophrenia, showed altered functional connectivity with other cortical and subcortical regions. For

the DMN, several studies have provided promising but insufficient data for establishing a robust link between functional connectivity and this network in AVH. There are also other neurocognitive networks, such as the SN, that could be implicated in the appearance of AVH [73,80].

4. Relationship between structural and functional connectivity in schizophrenia

There is a robust relationship between structural and functional connectivity in the human brain [81-84] that is also observed in animal models [85,86]. Certain structural properties of white matter bundles (e.g. length, number, spatial localization, pathway) can predict the strength of the functional connectivity between two brain regions at rest (i.e., resting-state recordings) or during the execution of cognitive tasks [87]. More specifically, analyses have shown a strong correlation between structural and functional connectivity in the DMN [88-91]. However, functional connectivity between two or more brain regions might not always be clearly underpinned by structural connectivity [81-83,92,93]. For example, the DMN shows strong functional connectivity between its prefrontal and median temporal areas in absence of direct structural connections via white matter bundles [94]. Functional connectivity without structural connectivity via direct white matter bundles would be more variable than functional connectivity subtended by a direct structural connection [83].

In the context of schizophrenia, most studies have used resting-state fMRI and fiber tractography to demonstrate an altered relationship between these two types of connectivity. Zhou et al. [95] reported decreased functional connectivity between the anterior hippocampi and other regions such as the posterior cingulate cortex, the median prefrontal cortex, and the parahippocampal cortex as well as a reduction in the structural connectivity in the fornix, white matter bundles linking the hippocampi with the mammillary bodies. Another study using the FACT algorithm of deterministic tractography in patients with schizophrenia compared with healthy subjects to explore the DMN demonstrated decoupling between structural and functional connectivity in the posterior cingulate cortex [96]. More recently, Guo et al. [97] demonstrated decreased gray matter volume in the left middle temporal gyrus and increased functional connectivity between this region and the angular gyrus of the same hemisphere in first-episode, drug naïve schizophrenia patients and unaffected siblings of schizophrenia patients compared with healthy individuals. These results suggest that alterations in functional connectivity in schizophrenia do not always reflect brain structure and probably the state of the structural connectivity. This observation was emphasized in two review studies [98,99] supporting the decoupling between these two types of connectivity in schizophrenia. Thus, increased functional connectivity could occur in schizophrenia despite an overall deficit in structural connectivity [99]. In addition, these studies suggested that schizophrenia would be associated with widespread context-independent functional connectivity deficit upon which would be superposed more circumscribed (localized) context-dependent functional changes, exhibiting

transient states of hyper- and/or hypoconnectivity [98]. Consequently, abnormally elevated functional connectivity reported in several studies [69,73,77] could emerge as a possible compensatory response to functional or structural impairments [98]. Finally, another study in schizophrenia patients reported a positive correlation between functional connectivity in the language network measured in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus and the superior temporal gyrus and FA values in the left arcuate fasciculus [37]. This study demonstrated altered structural and functional connectivity in patients with schizophrenia compared with healthy subjects that could give rise to a functional dysconnectivity of areas within the language network. These alterations would also give rise to characteristic clinical symptoms of schizophrenia such as AVH.

Despite the numerous studies published, no work has been reported examining the relationship between structural and functional connectivity (either within brain networks, or specifically for the DMN) in relation to the specific AVH symptoms of schizophrenia. Nevertheless, a better understanding of these AVH-associated alterations would contribute to a better characterization of impaired neuronal networks and thus allow the optimization of therapeutic strategies and targets.

5. Therapeutic strategies for AVH in schizophrenia

5.1. Pharmacological treatments for AVH

In clinical practice, antipsychotic agents (neuroleptics) are given as routine treatment for psychotic symptoms of schizophrenia, including AVH. These treatments can be divided into two categories: typical or first-generation antipsychotics and atypical or second-generation antipsychotics. Typical antipsychotics are agents that have an antagonistic effect (blockade) on dopaminergic D_2 receptors. Such compounds prevent dopamine from binding to its receptor and thus regulate brain activity, mainly in the mesolimbic pathway [100]. However, typical antipsychotics also block D_2 receptors in other parts of the brain leading to significant adverse effects (tremor, stiffness). The antagonistic properties of atypical antipsychotics affect D_2 receptors and serotonin receptors. Because their blocking effect is less pronounced on D_2 receptors, these antipsychotic agents induce less adverse effects while maintaining equivalent action on psychotic symptoms [100]. By blocking these receptors, antipsychotic drugs can modulate brain activity.

Neuroimaging studies have searched to identify changes in brain function and anatomical structure induced by antipsychotics. A recent review and meta-analysis comparing schizophrenia patients treated with antipsychotics versus non-medicated patients and healthy subjects reported that antipsychotic agents affect resting CBF measured with different imaging techniques (PET, SPECT, xenon inhalation) [101]. The results show that in treated patients resting-state CBF is increased in the left caudate nucleus and decreased in the medial frontal gyrus, the cerebellum, and the right thalamus. The localization of these changes varies depending

on the type of antipsychotic drug: typical antipsychotic agents preferentially affect subcortical basal nuclei while atypical antipsychotic drugs have more influence on the brain activity of frontal regions.

Antipsychotic medication could also modulate functional connectivity in schizophrenia. These treatments could thus potentially normalize disease-induced altered functional connectivity [102,103]. A study comparing 19 patients given olanzapine (an atypical antipsychotic agent) with 19 control subjects used ICA to determine the strength of functional connectivity in the DMN [104]. The authors measured fMRI connectivity four and eight weeks after treatment onset and reported that the intake of olanzapine was associated with increased functional connectivity in the ventromedian prefrontal regions of the DMN. Lui et al. [102] studied the effect of atypical antipsychotic drugs in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. These authors reported increased amplitude of low-frequency BOLD signal fluctuations in prefrontal and parietal cortices, in the left superior temporal cortex, and in the right caudate nucleus, which normalized after short-term treatment (six weeks) in patients with schizophrenia compared with healthy controls. They also observed in these patients compared with healthy controls, reduced functional connectivity within the DMN, which remained unchanged by the treatment.

Several meta-analyses of longitudinal studies exploring progressive changes in brain structure during antipsychotic treatment [105–107] reported the same observation: a reduction of gray matter volume, which proved most pronounced in patients treated with antipsychotic agents (compared with non-medicated patients) and was associated with higher antipsychotic dosage. Furthermore, in schizophrenia, progressive alterations in gray matter cortical volume would vary depending on the type of antipsychotic.

Antipsychotic treatments are not always effective: in 25–30% of cases, AVH persist after one or several pharmacological rounds of treatment [108]. This observation has led to a search for alternative treatments such as noninvasive brain stimulation affecting specific brain regions and neuronal networks. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) have been employed as therapeutic tools in the treatment of hallucinations that persist despite classical pharmacological treatments.

5.2. Treatment of AVH using transcranial direct current stimulation

tDCS is a noninvasive electrostimulation technique based on the induction of an electrical current passing through biological tissues between two electrodes positioned on the skull of the person being treated. The electrical current modulates cortical excitability in the brain regions lying under the electrodes: the anode increases cortical excitability and the cathode decreases cortical excitability. In general, the surface area of the electrodes is 35 cm², allowing modulation in large areas of the brain.

tDCS is a classical neuromodulation technique used for the treatment of schizophrenia patients who experience persistent hallucinations. Here, we identified 17 articles studying the

effect of tDCS on AVH in schizophrenia, including eleven clinical case studies (65%) [109-119], five double-blinded randomized controlled trials versus placebo (29%) [120-123,125] and one open study [124] (Table 3). Globally, these studies used a homogeneous set of tDCS parameters. The anode was positioned over the left dorsolateral prefrontal cortex, excepting in one study [109]. The cathode was positioned on the ITPJ. Low-intensity (2 mA) stimulation was delivered for 20 min, except in two studies [109,110]. The number of sessions varied from five [118,123] to 20 [115]. AVH were assessed with the AHRS [110-114,117,119,120,123], the PANSS [115,123,125], the PSYRATS [114,118] and the HCS [109].

All of the case studies cited above, excepting one [113], reported improvements of AVH. The open study [124] reported a 32% reduction in AVH severity (PSYRATS) in 21 patients with schizophrenia [124]. For the randomized controlled trials, three found that active tDCS effectively reduced AVH compared with sham tDCS ($n = 30$, $n = 28$, and $n = 23$) [120-122]. It should be noted however that these three studies were conducted by the same team and included a common cohort of 15 patients. The two other randomized controlled trials ($n = 24$ and $n = 26$) failed to observe any improvement in AVH after active tDCS compared with sham stimulation [123,125]. These heterogeneous results might be explained by factors modulating the impact of tDCS such as tobacco consumption, which is common in schizophrenia patients [126]. Nicotine intake would decrease the clinical efficacy of tDCS against hallucinatory symptoms in schizophrenia patients compared with non-smokers [127]. Clinical decision-making concerning the therapeutic indications for tDCS should take into account these factors.

Recently, Mondino et al. [112] compared resting-state functional connectivity in schizophrenia patients with resistant AVH who were treated with active ($n = 11$) or sham ($n = 12$) tDCS (Table 3). These authors reported a significant 28% reduction of the AHRS in the active tDCS group. Using an analysis based on a single ROI (ITPJ), they also demonstrated in the group receiving the active treatment a positive correlation between reduced AVH severity and decreased resting-state functional connectivity between the TPJ and the left anterior insula. These results were nevertheless observed in a small sample (11 patients) and should be replicated in a larger group of patients.

tDCS is a simple, portable low cost tool easy to use in hospital units. Nevertheless, its efficacy for the treatment of AVH in schizophrenia patients remains to be confirmed in additional double-blind randomized controlled clinical trials. In addition, tDCS does not allow focal brain stimulation because of the large surface area of the electrodes currently used ($\sim 35 \text{ cm}^2$) and given that electrodes have to be positioned far from each other to avoid current shunting through the skin and skull and favor penetration into the brain. However, more focal neurostimulation is sometimes necessary in order to modulate the functional connectivity within specific brain networks showing pathological changes rather than manipulate large cortical regions in a nonspecific manner using a low-intensity stimulation source. From this point of view, rTMS has an advantage since it allows focal noninvasive painless stimulation of specific brain regions and

neuronal networks. We will focus on rTMS for the remainder of this review.

5.3. Treatment of AVH using repetitive transcranial magnetic stimulation

Repetitive TMS uses electromagnetic pulses to induce a brief electrical current in the underlying cortical tissue. This magnetic field is generated using a stimulation coil. For therapeutic purpose, the most commonly used coil is composed of two circular loops of highly conductive copper wire jointed in a figure-of-eight able to stimulate small cortical regions up to a depth of approximately 1.5 cm from the scalp. Rapid variation of the magnetic field and the induced electrical current generates an action potential that is propagated along the neuronal synaptic chain, attenuating with distance or depth [128-130].

The classical application uses repetitive electromagnetic pulses (rTMS) delivered over a short period of less than 15 minutes. This stimulation affects cortical activity (inhibition or excitation) generating short-term modulation effects within the target region and its associated network. Modulatory effects persist after the end of the stimulation. Longer duration of the modulation effect can be achieved with specific stimulation patterns involving repetitive stimulation sessions delivered across several consecutive days [131,132]. Low-frequency rTMS delivering 1 pulse/s (1 Hz) or less in a continuous regimen generally induces an inhibition of cortical excitability in the stimulated cortical region. Inversely, high-frequency rTMS delivering 5 pulses/s (5 Hz) or more generally induces an excitation of the targeted cortical neurons. More recently, mixed rTMS protocols using very high-frequency theta burst stimulation (TBS) – three 50 Hz pulses repeated every 200 ms, i.e. 5 Hz over 20-40 s – have demonstrated neuromodulatory properties that depend on the temporal structure of the pulse pattern. Generally, continuous TBS (cTBS) would have an inhibitory effect while intermittent TBS (iTBS) would generally have an excitatory effect [133]. This observation illustrates that the direction (inhibition or excitation) of the neuromodulator effects depends not only on stimulation frequency, but also on the duration of the time interval between bursts. Nevertheless, the classical dichotomy of low- (inhibitory) versus high-frequency (excitatory) TMS effects is now considered an over simplification. It is currently recognized that TMS effects are much more complex involving factors other than the stimulation parameters [134].

The intensity of the magnetic field delivered can also be adjusted on an individual basis. Field intensity is expressed as a percentage of the motor threshold that corresponds to the lowest stimulation intensity required to trigger with 50% probability an electromyographic response in the hand muscle representation hosted in the primary motor cortex with an amplitude of at least 50 microvolts [135]. The motor threshold reflects the overall excitability of the corticospinal pathway. It varies between individuals and, to a lesser extent, between measures in a given individual [136]. Some pharmaceutical treatments, e.g. benzodiazepine or anticonvulsant agents, increase the motor threshold [137]. Consequently, a measurement must be made before and after rTMS, or sometimes during the treatment period, in order to assess possible

Table 3 – Transcranial direct current stimulation (tDCS) studies for the treatment of auditory verbal hallucination (AVH) in schizophrenia.

Study	Number of subjects	Type of study	Stimulation site	Localization system	Intensity (mA)	Number of sessions	Session duration (minutes)	AVH assessment	Results
Andrade 2013 [110]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	1 then 3	-	20 (daily for 2 months) then 30 (twice a day for 3 years)	Self-report	Self-reported improvement in AVH within 2 months (90%). Beneficial effect accelerated in higher intensity and longer sessions
Bose et al., 2014 [124]	21	Open study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	PSYRATS	32% reduction in severity of AVH
Bose et al., 2015 [113]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	18	20	AHRS	No change in the AHRS
Brunelin et al., 2012 [120]	30	RCT	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	AHRS	31% decrease in AVH assessed with AHRS. Sustained improvement up to 3 months
Fitzgerald et al., 2014 [125]	13	RCT	Unilateral stimulation: Anode: LDLPFC (F3) Cathode: ITPJ (TP3)	10/20 system	2	15	20	PANSS	No difference in AVH severity between active and sham groups for the two trials (unilateral and bilateral)
	11		Bilateral stimulation: Anode: LDLPFC (F3 et F4) Cathode: ITPJ (TP3 et TP4)						
Fröhlich et al., 2016 [123]	26	RCT	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	5	20	AHRS PANSS HCS	No difference in AHRS or in PANSS between active and sham groups 60% reduction of the HCS.
Homan et al., 2011 [109]	1	Case study	Anode: right supraorbital area (Fp2) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	1	10	15		Improvement sustained for 6 weeks after last session
Mondino et al., 2014 [121]	28	RCT	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	AVH frequency (0-9)	46% reduction in frequency of AVH in the active group. Improved performance on source monitoring task test
Mondino et al., 2015 [122]	23	RCT	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	AHRS	28% reduction in AHRS
Nawani et al., 2014 [117]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	20	20	AHRS	Improvement in AVH
Nawani et al., 2014 [111]	5	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	20	20	AHRS	30% reduction in AHRS
Praharaj et al., 2015 [118]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	5	20	PSYRATS	> 90% reduction in frequency and duration of AVH comparing before with after first session. Improvement sustained up to 6 days after tDCS
Rakesh et al., 2013 [119]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	AHRS	Complete resolution of AVH
Shenoy et al., 2015 [112]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	AHRS	24% reduction in AHRS after 10 sessions in a pregnant woman. Nearly total disappearance of AVH after 2 months

Table 3 (Continued)

Study	Number of subjects	Type of study	Stimulation site	Localization system	Intensity (mA)	Number of sessions	Session duration (minutes)	AVH assessment	Results
Shiozawa et al., 2013 [115]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	20	20	PANSS	Reduction in PANSS: general (29%), positive (38%) and negative (27%) improvement sustained during 2-month follow-up
Shivakumar et al., 2013 [116]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	PSYRATS	Complete disappearance of AVH, sustained during 1-month follow-up
Shivakumar et al., 2014 [114]	1	Case study	Anode: LDLPFC (F3FP1) Cathode: ITPJ (T3P3)	10/20 system	2	10	20	PSYRATS	Complete disappearance of AVH, sustained improvement for 3 months then 3 recurrent episodes over a 7-month period

AHRS: Auditory Hallucination Rating Scale; AVH: auditory verbal hallucination; HCS: hallucination change score; LDLPFC: left dorsolateral prefrontal cortex; ITPJ: left temporo-parietal junction; mA: milliampere; PANSS: positive and negative syndrome scale; PSYRATS: psychotic symptom rating scales; tDCS: transcranial direct current stimulation; RCT: randomized controlled trial.

changes in cortical excitability (readers are referred to [132] for further information concerning general aspects of rTMS).

In the context of schizophrenia, rTMS has been proposed as a therapeutic tool for AVH resistant to antipsychotic treatments. Following PET [138] and fMRI [15] neuroimaging studies that reported hyperactivity of the temporo-parietal axis associated with AVH, rTMS was proposed for the treatment of hallucinations, generally using a classical low-frequency stimulation pattern delivered to the TPJ in the left hemisphere. Stimulation of this region would be more effective compared with other temporal or frontal regions and sham stimulation [139]. In 1999, Hoffman et al. [140] conducted the first rTMS study with three patients who received 2400 pulses at 80% of the motor threshold at 1 Hz over the ITPJ. The authors noted a significant reduction in hallucinations assessed with the HCS. The authors then repeated their results in randomized controlled trials [2,3,141]. It is noteworthy that 52% of the patients experienced sustained improvement for 15 weeks, whereas for 25% of patients the effect lasted even up to one year [2].

To date, eight meta-analyses have addressed the question of the efficacy of low-frequency rTMS of the ITPJ for the treatment of AVH [142-149] (Table 4). The 22 studies examined in these meta-analyses (2664 patients; Table 5) showed that the effect size of active rTMS compared with sham rTMS ranged from 0.42 [147,148] to 1.04 [144]. Six of the eight meta-analyses reported a moderate size effect [143,145-149] and two demonstrated a strong size effect [142,144]. Nevertheless, it should be noted that one meta-analysis [148] included two studies using different brain stimulation techniques [120,150]. Hence, these results should be interpreted cautiously. Moreover, while the rTMS effect had been initially qualified as 'certain' [135], the European guidelines now consider and qualified its efficacy in the treatment of AVH as 'possible' [134].

Other research has examined the efficacy of cTBS to reduce AVH in schizophrenia patients. Reports include case studies [151-154], one study comparing cTBS with 1 Hz treatment [155] and two randomized placebo-controlled trials [156,157] (Table 6). The case study reports improvement in AVH measured with the HCS using 50 Hz stimulation at 80% of the motor threshold of the left temporo-parietal cortex [151] or bilaterally [152]. Reducing HAV was maintained two [151] or even three months [152] following the discontinuation of the stimulation regime. In their case studies, Poulet et al. [153] and Rachid et al. [154] applied a maintenance treatment by cTBS following five days [153] or two weeks of 1 Hz rTMS [154]. Both authors observed improvement in AVH that was more sustained after cTBS than after 1 Hz therapy. Two randomized placebo-controlled trials have examined the efficacy of cTBS for the treatment of AVH in schizophrenia [156,157]. Treatment with cTBS for 15 sessions (9000 pulses) delivered in 16 patients (including eight randomized to the active group), over the temporo-parietal cortex bilaterally demonstrated an improvement in AVH (PSYRATS) after three weeks of stimulation compared with placebo [156]. However, Koops et al. [157] examined 64 patients and were unable to find any significant difference in AVH (PSYRATS and AHRS) between the active and sham stimulation of the ITPJ after 10 weeks (6000 pulses) of treatment. This contrasting finding points out the importance of stimulation parameters, including the

Table 4 – Meta-analyses of low-frequency (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia.

Studies	Number of studies included	Types of study	Total number of patients	Size effect
Aleman et al., 2007 [142]	10	Parallel (n = 5) Cross-over (n = 5)	212	0.76
Tranulis et al., 2008 [143]	10	Parallel (n = 5) Cross-over (n = 5)	232	0.514
Freitas et al., 2009 [144]	9	Parallel (n = 4) Cross-over (n = 3) Open (n = 2)	160	1.04
Slotema et al., 2010 [145]	7	Parallel (n = 6) Cross-over (n = 1)	191	0.54
Slotema et al., 2012 [146]	15	Parallel (n = 9) Cross-over (n = 6)	378	0.44
Demeulemeester et al., 2012 [147]	9	Parallel (n = 9)	243	0.42
Zhang et al., 2013 [148]	17	Parallel (n = 12) Cross-over (n = 5)	398	0.42
Otani et al., 2014 [149]	10	Parallel (n = 7) Cross-over (n = 3)	246	0.49

number of sessions and the total number of pulses delivered, as well as the wide variability of response depending upon the characteristics of the patient cohort in terms of homogeneity and size.

In summary, numerous studies on noninvasive neurostimulation have been conducted to reduce AVH. Low-frequency rTMS over the ITPJ has provided significant improvement of AVH in schizophrenia patients and stimulation of this specific region has had an influence on hallucinatory symptoms [139]. A few studies using new stimulation protocols such as cTBS have demonstrated very promising effects. Nonetheless, further controlled studies are needed to confirm these early results.

Indeed, a large number of patients appear to respond little, exhibiting no significant improvement in their hallucinatory symptoms after rTMS [147]. This variability in clinical response to rTMS in a context aimed at treating AVH could have several explanations.

5.3.1. Methodological and technical considerations

The selected stimulation parameters (frequency, intensity, number of sessions, session duration, total number of pulses delivered) vary enormously across studies.

The stimulation has focused on different regions of the brain (ITPJ, right TPJ, left and right TPJ, or other regions such as Broca's area) [158].

Several systems have been used to localize the precise area to be stimulated. The international standardized electroencephalogram (EEG) 10/20 system is the most widely used approach; this technique cannot however ensure that a given cortical site can be stimulated with precision in each individual patient. ROI associated with AVH or fMRI activation during language tests can be identified to better target cortical areas for stimulation, but this approach can only be carried out in 5% of patients suffering hallucinations [139]. The distance separating language task fMRI-defined stimulation sites from T3/P3 sites corresponding to the ITPJ defined by the EEG 10/20 system has been measured: 2.8 ± 1.2 cm on average, ranging from 0.5 cm to 4.0 cm [159]. Only one study has employed in a group of patients with schizophrenia, spatial coordinates, defined on the basis of AVH-associated brain activations, to

stimulate Wernicke's area in the ITPJ (Talairach coordinates: $x = -65$, $y = -41$, $z = 9$) [160].

Different clinical scales have been used to assess AVH (and consequently rTMS efficacy against this symptom). These scales have been shown to exhibit good psychometric reliability but the HCS would be the most sensitive to rTMS effects on AVH [143,148].

5.3.2. Individual considerations

The efficacy of rTMS also depends on inter-individual differences in the distance between the surface of the scalp and the brain cortex beneath the stimulation coil. This distance essentially depends on the thickness of the skull and on the effects of cortical atrophy [161]. Better treatment efficacy could be achieved by adapting stimulation intensity to this distance [162–164].

Genetic variability is an important factor determining the response to treatment, i.e. inter-individual variability in response to neurostimulation protocols [165–168]. For example, one experimental study using different TMS protocols demonstrated that the polymorphism of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has an impact on response to stimulation; subjects carrying the methionine allele would respond less than subjects with the valine/valine alleles [165].

The level of brain activation (known as brain state) in the stimulated region and also in associated networks, a factor rarely controlled during neurostimulation, also has an impact on local and network effects of TMS [169,170].

The efficacy of rTMS on AVH could also depend upon the concomitant presence of hallucinations in another sensory modality, for example visual hallucinations known to coexist with AVH in 84% of patients with schizophrenia [171]. Indeed, connectivity studies have compared subjects with pure auditory versus audiovisual hallucinations and have found anatomic-functional correlations specific to hallucinatory sensorial complexity but independent of hallucinatory severity, and also the overall positive symptoms and pathology [172,173]. Different anatomic-functional patterns of connectivity would be linked to different sensory hallucinatory modalities. Hallucinatory complexity would thus constitute a non-response factor affecting response to rTMS in certain patients.

Table 5 – Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) studies for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. Studies included in meta-analyses.

Studies	Subjects	Type of study	Stimulation target	Localization system	Frequency (Hz)	Intensity as % of motor threshold	Number of trains	Session duration (minutes)	Total number of pulses	AVH assessment	Results
Blumberger et al., 2012 [195]	34	Double-blind RCT	Heschl's gyrus (n = 17) Sham (n = 17)	Neuronavigation	1	115	-	20	24,000	AHRS HCS PSYRATS	No difference between active and sham rTMS
Brunelin et al., 2006 [196]	24	Double-blind RCT	ITPj (n = 14) Sham (n = 10)	1020 system	1	90	-	16	10,000	AHRS PANSS	45% improvement in active group
Chibbaro et al., 2005 [197]	16	Double-blind RCT	ITPj (n = 8) Sham (n = 8)	1020 system	1	90	-	15	3600	SAPS SAH	Improvement in AVH with active rTMS > sham, sustained for 8 weeks
De Jesus et al., 2011 [198]	17	Double-blind RCT	ITPj (n = 8) Sham (n = 9)	1020 system	1	90	-	8, 16 and 20* (*18 last days)	24,000	AHRS	No difference between active and sham rTMS
Fitzgerald et al., 2005 [199]	33	Double-blind RCT	ITPj (n = 17) Sham (n = 16)	1020 system	1	90	-	15	9000	HCS PSYRATS PANSS	No difference between active and sham rTMS except for voice intensity (PSYRATS) that was reduced 35%
Hoffman et al., 2000 [200]	12	Double-blind Cross-over	ITPj Sham	1020 system	1	80	-	4, 8, 12 and 16	2400	HCS	67% responders, improvement sustained up to 2 months for 1 responder
Hoffman et al., 2005 [201]	50	Double-blind RCT	ITPj (n = 27) Sham (n = 23)	1020 system	1	90	-	8, 12 and 16* (*7 last days)	7920	HCS	51.9% responders in the active group, 40% improvement, improvement sustained for 19.7 weeks
Horacek et al., 2007 [192]	12	Open	ITPj (n = 12)	1020 system	0,9	100	-	20	10,800	AHRS HCS	25% improvement after rTMS, sustained for 2 weeks
Jandl et al., 2006 [202]	14	Double-blind Cross-over RCT	ITPj rTPj Sham	1020 system	1	100	-	15	4500	PSYRATS	Responders only after rTMS on the left side (36%), sustained for 4 weeks. No difference in AVH scores between the three groups
Lee et al., 2005 [203]	39	Double-blind RCT	ITPj (n = 13) rTPj (n = 12) Sham g (n = 7) Sham d (n = 7)	1020 system	1	100	-	20	12,000	AHRS PANSS	Reduced frequency of AVH. No difference in right vs. left stimulation, but active rTMS > sham
Loo et al., 2010 [204]	18	Double-blind Cross-over RCT	ITPj Vertex (control)	Neuronavigation and other method	1	110	-	4, 4 and 8	960	AHRS	No difference between active rTMS (right and left) and sham
Martinot et al., 2010 [205]	28	Double-blind RCT	Left (n = 7) or right (n = 1) STG (n = 7), left (n = 7) MTG Sham: left (n = 10), right (n = 3)	Neuronavigation	1	100	-	20	10,800	SAPS	35% score reduction in the active group and 40% in the sham group. No difference between active and sham rTMS
McIntosh et al., 2004 [206]	16	Double-blind Cross-over RCT	ITPj Sham	1020 system	1	80	1 min stimulation and inter-train for 15 s	4, 8, 12 and 16	2400	PANSS HCS	No difference between active and sham rTMS

Table 5 (Continued)

Studies	Subjects	Type of study	Stimulation target	Localization system	Frequency (Hz)	Intensity as % of motor threshold	Number of trains	Number of sessions	Session duration (minutes)	Total number of pulses	AVH assessment	Results
Poulet et al., 2005 [207]	10	Double-blind Cross-over RCT	JTP Sham	1020 system	1	90	–	10	16	10,000	AHRS SAPS	Active rTMS > sham 70% responders after rTMS at day 3 (56% reduction in AHRS), at day 10 (51%), at 1 month (32%) 50% responders at m ² No difference between active and sham rTMS. Reduction in reality and attentional salience scores (AHRS)
Rosa et al., 2007 [208]	11	Double-blind RCT	JTP (n = 6) Sham (n = 5)	1020 system	1	90	–	10	16	9600	AHRS PANSS	No difference between active and sham rTMS. Reduction in reality and attentional salience scores (AHRS)
Rosenberg et al., 2012 [150]	18	Double-blind RCT	JTP (n = 9) Sham (n = 9)	Other	1	110	–	10	10	6000	AHRS SAPS	No difference between active and sham rTMS
Saba et al., 2006 [209]	16	Double-blind RCT	JTP (n = 8) Sham (n = 8)	1020 system	1	80	5 trains for 1 min and inter-train for 1 min	10	10	3000	PANSS	No difference between active and sham rTMS
Schonfeldt- Lecuona et al., 2004 [210]	11	Cross-over RCT	Left STG Parieto-occipital (control)	Neuronavigation	1	90	–	5	16	4800	PSYRATS	No difference in AVH severity between the groups after rTMS
Slotema et al., 2011 [211]	62	Double-blind RCT	lTPJ fMRI (n = 20) lTPJ T3P3 (n = 22) Sham (n = 20)	Neuronavigation vs. 1020 system	1	90	–	15	20	18,000	AHRS PANSS PSYRATS	No difference between the two active groups and the sham group Reduction in AVH severity
Sommer et al., 2007 [212]	13	Open	lTPJ fMRI (n = 7) lTPJ T3P3 (n = 6)	Neuronavigation vs. 1020 system	1	90	–	15	20	18,000	AHRS PANSS	No difference between the two conditions 33% responders in the two active groups
Vercammen et al., 2009 [213]	36	Double-blind RCT	lTPJ (n = 12) Bilateral lTPJ (n = 12) Sham (n = 12)	1020 system	1	90	–	12	20	14,400	AHRS PANAS	Improvement in AVH (AHRS) greater with lTPJ stimulation

AHRS: Auditory Hallucination Rating Scale; AVH: auditory verbal hallucinations; HGS: hallucination change score; Hz: Hertz; fMRI: functional magnetic resonance imaging; l/rTPJ: left/right temporoparietal junction; MTG: middle temporal gyrus; PANAS: positive and negative affect schedule; PANSS: positive and negative syndrome scale; PSYRATS: psychotic symptom rating scales; RCT: randomized controlled trial; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; SAH: scale for auditory hallucination; SAPS: scale for the assessment of positive symptoms; STG: superior temporal gyrus.

Table 6 – Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) studies using continuous theta burst stimulation (cTBS) for the treatment of auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia.

Studies	Subjects	Type of study	Stimulation target	Localization system	Frequency (Hz)	Intensity as % of motor threshold	Number of trains	Number of sessions	Session duration (minutes)	Total number of pulses	AVH assessment	Results
Eberle et al., 2010 [152]	1	Case study	Right and left ITPJ	10/20 system	5	80	1 train with 3 pulses at 50 Hz every 200 ms	45	40 seconds	27,000	HCS	Complete disappearance of AVH at 6 weeks, sustained for 3 months
Kindler et al., 2013 [155]	24	RCT at 1 Hz cTBS (n = 12) and No sham (n = 12)	Left parieto-temporal area	Neuronavigation	1	90	Continuous	10	8, 12 and 16* (*8 last days)	8400 (1 Hz)	HCS	No difference between the 2 protocols
Koops et al., 2015 [157]	71	RCT	ITPJ (n = 37) Placebo (n = 34)	10/20 system	5	80	1 train with 3 pulses at 50 Hz every 200 ms	10	40 seconds	6000	AHRS PSYRATS	No difference between the 2 groups 25% improvement in AVH in the two groups after cTBS
Montagne-Larmurier et al., 2009 [159]	11	Open	Left superior temporal sulcus	Neuronavigation	20	80	13 trains with 200 pulses every 10 seconds	4	13	10,400	AHRS	64% responders 41% improvement sustained for 8 weeks Complete disappearance of AVH at 6 months (2 patients) 18% improvement after active cTBS (d = 0.68)
Plewnia et al., 2014 [156]	16	RCT	Right and left ITPJ (n = 8) Placebo (n = 8)	10/20 system	5	80	1 train with 3 pulses at 50 Hz every 200 ms	15	40 seconds	9000	PSYRATS	50% improvement in AVH after 1 Hz 50% improvement in AVH after cTBS
Poulet et al., 2009 [153]	1	Case study	ITPJ	10/20 system	1	100	Continuous	2 × 10 + 8	17	10,000	AHRS	No response to treatment 80% reduction in AVH
Rachid et al., 2013 [154]	1	Case study	ITPJ	10/20 system	1	130	Continuous	20	16 minutes and 40 seconds 53 seconds	20,000 10,800	AHRS	54% reduction in AVH at 1 month, improvement sustained for 2 months
Sidhoumi et al., 2010 [151]	1	Case study	ITPJ	10/20 system	5	80	200 trains with 3 pulses at 30 Hz every 200 ms 1 train with 3 pulses at 50 Hz every 200 ms	20	40 seconds	12,000	HCS	54% reduction in AVH at 1 month, improvement sustained for 2 months

AHRS: auditory hallucination rating scale; AVH: auditory verbal hallucinations; cTBS: continuous theta burst stimulation; HCS: hallucination change score; Hz: Hertz; PANSS: positive and negative syndrome scale; PSYRATS: psychotic symptom rating scales; SAPS: scale for the assessment of positive symptoms; RCT: randomized controlled trial; I/ITPJ: right/left temporo-parietal junction; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation.

individual differences in the structural connectivity propagating the stimulation effect from the ITPJ to other regions of the implicated networks (language network via the arcuate fasciculus, parieto-frontal network, DMN) and differences in functional connectivity that depend largely on alterations of the structural connectivity of white matter bundles.

In summary, knowledge about alterations in structural and functional connectivity in individual patients with schizophrenia is essential and can, to a large extent, determine response to focal neurostimulation. Such knowledge might be provided by biomarkers capable of predicting clinical response to rTMS in individual patients.

5.4. Influence of structural connectivity on the effects of rTMS

Repetitive TMS induces local effects at the stimulation site that can be followed by effects observed in brain regions distant from the site of stimulation but likely connected to it through white matter bundles [128–130,132,174]. Thus, taking advantage of the structural connectivity pathways established in the brain between cortical targets and different cortical and subcortical regions, rTMS therapy can successfully modulate the plasticity of brain networks and thus reach deep set distant regions far from the targeted cortical region, both in healthy subjects and in patients with psychiatric disorders.

Studies have demonstrated the presence of a complex link between TMS-induced behavioral effects on non-motor function and structural connectivity, both in animal models [128] and in healthy humans [175–178]. The first work with animal models was published in 2005 and demonstrated that the magnitude of the rTMS-induced metabolic effect in distant regions resulting from neurostimulation of the posterior parietal cortex depends upon the richness of cortico-cortical (primary visual regions) and cortico-subcortical (posterior thalamic nuclei and superior colliculus) structural connections with the stimulated region [128].

Voineskos et al. [175] demonstrated in human subjects that the propagation of the interhemispheric electroencephalographic signals evoked by unique TMS pulses passing through the corpus callosum were negatively correlated with the integrity of the corpus callosum microstructure. Work by Quentin et al. also demonstrated that the probability (and indirectly the volume and richness) of white matter connections between the right frontal eye fields (FEFs) and the superior colliculus [176] or between the FEFs and the right intraparietal cortex [177,178] was also negatively correlated with the impact of stimulation (unique or rhythmic pulse patterns) on the performance of a conscious visual detection task. These studies demonstrated that the effect of TMS on the brain depends upon the richness of the structural projections between ROIs and suggests paradoxically that the TMS effect is greatest when inter-region connections are weak.

A recent study in healthy subjects using active and sham cTBS inhibitory patterns to inhibit visual attention measured by recording eye movements found that stimulation of the left intraparietal sulcus induced wide inter-individual variability (40% of subjects tended to look at the right half of the screen display while 60% tended to look at the left half) [179]. Conversely, stimulation of the same region in the right

hemisphere produced less inter-individual variability (spatial attention was directed to the right side of the screen in 90% of subjects). Using TBSS, the authors were able to demonstrate that patients exhibiting predominantly left-sided attention had higher FA values. These findings show that inter-individual structural variability of the corpus callosum can predict the extent and direction of the neurostimulation response.

Another recent study in 17 healthy participants demonstrated a link between the brain modulation effect induced by a cTBS protocol targeting regions of the auditory network in the left and right hemispheres and the corpus callosum [180]. The authors observed a more widespread decrease in resting-state functional connectivity of the auditory network after cTBS delivered to the right auditory cortex compared with the stimulation of the left auditory cortex and also a negative correlation between the percent change of functional connectivity in the auditory network following TMS and the probability estimates characterizing structural connectivity. Consequently, the impact of rTMS on the functional connectivity of auditory cortices depends strongly on the strength of the structural connectivity linking these regions. The greater the structural connectivity between these regions the greater the rTMS-induced modulation of the functional connectivity between them.

There has not been any report concerning the influence of structural connectivity on the effect of TMS in schizophrenia. Nevertheless, the most severe white matter anomalies have been observed in schizophrenia patients who did not respond to antipsychotic treatment [181]. This study indirectly suggested that the integrity of white matter bundles could modulate the effects of antipsychotic drug in schizophrenia. Summarizing, this recent result indicates that the integrity of the white matter bundles could also modulate the effects of stimulation in healthy subjects and consequently the response to rTMS treatment in schizophrenia patients with AVH.

5.5. Effects of rTMS on functional connectivity in humans

Potentially, rTMS can induce functional changes in brain regions interconnected by structural and/or functional interactions. Thus rTMS can induce changes in functional connectivity across extended neuronal networks and not only within the networks specifically targeted by the stimulation. Different studies have also shown that rTMS has the capacity to modulate local and distant BOLD signals relative to the cerebral activity recorded with fMRI, while performing a specific task. Ruff et al. [182,183] were the first to stimulate the right FEFs with brief rTMS 9 Hz bursts simultaneously during fMRI recordings, while subjects were or not retinally stimulated with a changing visual pattern. These authors reported in both conditions the induction by frontal rTMS of BOLD effects in occipital cortex, demonstrating that effects can be induced in cortical networks far from the locally stimulated regions. Our team stimulated the left dorsolateral prefrontal cortex of healthy participants performing a working memory task and found that changes in brain activity could be recorded not only in the stimulated region, but also the right dorsolateral prefrontal cortex, and in subcortical regions, suggesting once more distant effects of focal rTMS [184].

Similarly, two controlled studies showed that rTMS can induce changes in network activity in brain regions implicated in auditory processing [185,186]. More specifically, 1 Hz rTMS applied on the right TPJ in 24 healthy subjects for several minutes, followed by the performance of auditory tasks with fMRI recordings induced a deactivation of the inferior parietal lobes during an auditory discrimination task implicating the temporo-parietal network [185] and also changes in brain activity in the right (diminution) and left (increase) auditory cortex in response to stimuli presented during a passive auditory task [186]. These studies show that rTMS induces effects far from the stimulated area and that these outlast the end of the stimulation. Similarly, a controlled study also examined fronto-temporal functional connectivity using fMRI during the same auditory task [185] after a 1 Hz TMS session on the right TPJ in healthy subjects [187]. The group that received active rTMS showed stronger fronto-temporal connectivity between the right TPJ and the dorsolateral prefrontal cortex and between the right TPJ and the angular gyrus compared with healthy subjects receiving sham TMS. These results indicate that rTMS can increase fronto-temporal functional connectivity in healthy participants, and provide support to the hypothesis that this connectivity is dysfunctional in schizophrenia and that rTMS could potentially modulate its alterations.

Regarding the effect of rTMS on functional connectivity in the context of psychiatric diseases, an fMRI study in three patients with schizophrenia evaluated the effects of ten 1 Hz rTMS sessions delivered on the ITPJ while patients executed a word generation tasks. They found that the AVH severity was reduced in patients [188]. Moreover, decreased brain activity in the median and lateral frontal regions as well as the cingulate and parietal regions together with decreased activation in the left hemisphere in the precentral gyrus, the TPJ and the inferior frontal gyrus were observed after rTMS. This study illustrates the idea that rTMS can modify cortical activity of networks altered in schizophrenia and normalize dysfunctional levels of activity. There has been however little work concerning the therapeutic effects of rTMS on functional connectivity. The results currently available appear to be promising for a better comprehension of the effect of stimulation on altered networks involved in the psychotic symptoms of schizophrenia.

These examples have demonstrated on-line rTMS effects (during stimulation) as well as off-line rTMS effects (outlasting stimulation) that have the capacity to modulate brain activity within a cerebral network contributing to in a given task or process, even when these regions are far from the region targeted by the stimulation. It might be possible to use several sessions of this technique to “correct” or “modulate” anomalies of functional connectivity (so called dysconnectivity) underpinning AVH in schizophrenia as presented in the preceding section.

Repetitive TMS can also modulate functional connectivity within the DMN in healthy subjects [189,190] and in patients with schizophrenia [191]. Application of low-frequency rTMS on the dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects leads to reduced brain activity in the temporal regions of the DMN hence suggesting that rTMS can modify brain function in regions far from the stimulation site and thus affect anomalies

of resting-state connectivity in a context of a functional connectivity disorder impacting a specific network [190]. In another study, the authors modulated cortical activity in the left posterior inferior parietal lobule in healthy subjects and evaluated the effects of this modulation of functional connectivity within the DMN [189]. Stimulation at two different frequencies (1 and 20 Hz) led to different impact of functional connectivity within the DMN. Low-frequency stimulation induced increased functional connectivity between the stimulated region and the hippocampus and high-frequency stimulation decreased the functional connectivity between the cortical regions of the DMN without changing the connectivity between cortical regions of the DMN and the hippocampus. These results show the specificity of rTMS modulatory effects on the DMN and reveals their dependency on stimulation frequency.

Resting-state fMRI studies have shown that 1 Hz rTMS can also enhance functional connectivity in patients with schizophrenia, especially between the stimulated region (the ITPJ) and the right insula [191]. Nevertheless, the authors were unable to observe any changes in the force of the connection between brain regions previously identified as correlated with AVH severity [191]. Horacek et al. [192] used PET brain neuroimaging to show not only that rTMS improves AVH symptoms and modifies brain metabolism in regions distant from the stimulation site (ITPJ) but also that higher activation of Broca's area is a negative predictor of response to rTMS. This treatment would induce increased metabolism in the frontal lobes, suggesting that low-frequency rTMS applied to the temporal cortex could improve hypofrontality symptoms and normalize alterations in fronto-temporal connectivity that appears to be characteristic of schizophrenia and AVH.

5.6. Treatment of AVH by modulating alterations in functional connectivity in a brain network

Considering the available literature, one can observe that many studies have searched for specific changes in structural and functional connectivity in schizophrenia and attempted to improve AVH symptoms using rTMS. However many questions remained unanswered, especially those concerning the variability in clinical response to rTMS and the effect of rTMS on functional connectivity in these populations. To answer these questions, it seems essential to characterize the clinical response to rTMS and the impact of treatment on the brain by investigating in parallel the structural and functional connectivity within neuronal networks implicated in AVH phenomena (arcuate fasciculus, corpus callosum, DMN, language network, fronto-parietal network) that are direct or indirect targets of neurostimulation treatments aiming to reduce AVH.

With the same goal of improving our understanding of the mechanisms of rTMS therapy for AVH and their efficacy, an interesting suggestion would be to obtain fMRI recordings systematically before the onset of spontaneously generated AVH in large cohorts of patients with schizophrenia so as to identify the regions implicated in these phenomena [76,139,160,193,194]. A randomized controlled study designed to validate this approach is currently ongoing (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01373866>). In cases where

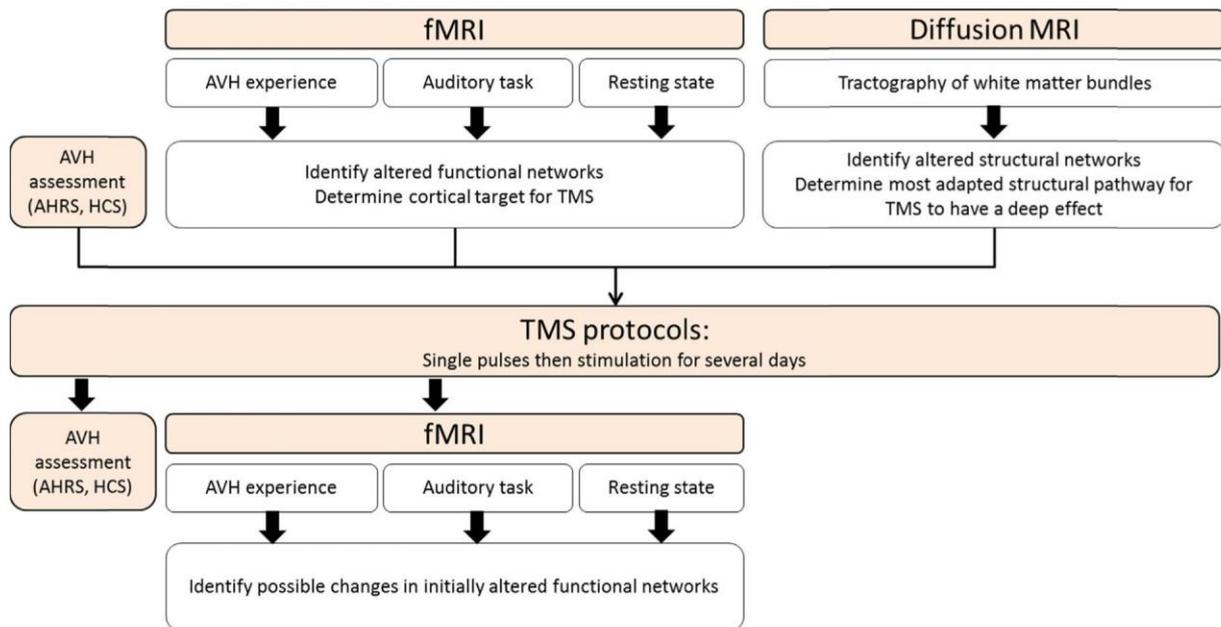


Fig. 3 – Decision-making algorithm to validate the therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia.

these symptoms are complex to record due to logistic limitations to access MRI resources with no prior notice, or to financial limitations related to the cost of hospitalizing these patients, we could consider fMRI activations related to auditory tasks involving listening people talk in order to determine whether these tasks trigger abnormal activation in some brain networks, as compared with what is observed in schizophrenia patients without AVH and in healthy age-matched controls. Resting-state fMRI recordings could also be obtained to overcome the difficulty in making fMRI recordings in patients experiencing hallucinations. This would allow the identification of anatomic regions close to the DMN that exhibit recurrent alterations in these patients. Functional MRI could also be used to determine the brain regions most often implicated and accessible to rTMS from the scalp surface and thus to customize treatment features on a case by case basis. Later, tractography studies exploring white matter bundles could be used to identify on an individual level the most robust bundles (those particularly rich in terms of number of projections, volume or probability of connection) that would be most likely to propagate a local effect of stimulation to distant cortical or subcortical regions. Then, it would be possible, using a single TMS pulses coupled to simultaneously fMRI recording (conducted on-line with TMS compatible non-ferromagnetic material, or simply off-line), to determine whether neurostimulation can modulate activity levels at rest (resting-state) or during an auditory task. The next step would be to test stimulation protocols on a given cortical region delivered over several days and to monitor treatment efficacy using resting-state or auditory task fMRI recordings (Fig. 3). Finally, considering that the cortical activations observed in fMRI studies and related to AVH are relatively broad and not always necessarily linked by direct structural

connections, tDCS could be also considered as the neuromodulation tool of choice, instead of rTMS.

6. Conclusion

Schizophrenia can be conceptualized in terms of dysfunctional brain connectivity. AVH would be associated with altered structural and functional connectivity in fronto-temporo-parietal networks and in certain subcortical regions found to be implicated both, in speech processing and in AVH suffered by schizophrenia patients. Resting-state functional connectivity in the brain of these patients also appears to be altered in brain networks, especially the DMN, potentially leading to the development of AVH. Further studies are needed to better understand this phenomenon in schizophrenia. Repetitive TMS is a noninvasive brain stimulation technique able to modulate functional connectivity of brain networks in both healthy participants and in patients with psychiatric disorders. Repetitive TMS would be able to normalize activity and functional connectivity in specific sites of the DMN and decrease AVH symptoms. Further work will be however needed to better understand the impact of rTMS regimens on the structure and the function of the brain in schizophrenia patients exhibiting resistant AVH, focusing particularly on the language network and the DMN, possibly implicated in AVH phenomena. Moreover, it would be interesting to identify biomarkers predictive of good clinical response to rTMS in schizophrenia patients. These biomarkers could be based on assessing the level of structural connectivity integrity of some chosen white matter bundles or in changes of functional connectivity. The goal would be to predict response to treatment and, most importantly, to improve patient care.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

- [1] Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991;17:27–49. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/17.1.27>.
- [2] Hoffman RE, Hawkins K, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporo-parietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49–56.
- [3] Hoffman R, Boutros N, Hu S, Berman R. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:1073–5.
- [4] Kay S, Flszbein A, Opfer L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- [5] Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med* 1999;29:879–89. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291799008661>.
- [6] Watson D, Clark L, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988;54:1063–70. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>.
- [7] Andreasen NC. *The scale of the assessment of positive symptoms (SAPS)*. Iowa City: Univ Iowa; 1984.
- [8] de Chazeron I, Pereira B, Chereau-Boudet I, Brousse G, Misdrahi D, Fénelon G, et al. Validation of a Psycho-Sensory hAllucinations Scale (PSAS) in schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophr Res* 2015;161:269–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.010>.
- [9] Allen P, Larøi F, McGuire PK, Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:175–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012>.
- [10] Allen P, Modinos G, Hubl D, Shields G, Cachia A, Jardri R, et al. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull* 2012;38:695–703. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs066>.
- [11] Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147:1457–62. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.147.11.1457>.
- [12] Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 1995;29:261–76. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)00046-T](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(94)00046-T).
- [13] Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012;137:169–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.038>.
- [14] Modinos G, Costafreda SG, van Tol M-J, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 2013;49:1046–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>.
- [15] Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;100:13–20.
- [16] Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615–21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80715-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80715-1).
- [17] Gavrilescu M, Rossell S, Stuart GW, Shea TL, Innes-Brown H, Henshall K, et al. Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2010;40:1149–58. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291709991632>.
- [18] Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1033–8.
- [19] McGuire PK, Shah GM, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342:703–6 [doi:0140-6736(93)91707-S (pii)].
- [20] Sommer IEC, Dierker KMJ, Blom J-DD, Willems A, Kushan L, Slotema K, et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* 2008;131:3169–77. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn251>.
- [21] Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:73–81. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>.
- [22] Wernicke C. *Grundrisse der psychiatrie*. Georg Thieme, Germany: Leipzig; 1906.
- [23] Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3:89–97.
- [24] Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 1998;30:115–25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0).
- [25] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435–55. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.782>.
- [26] Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994;2:56–78. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.460020107>.
- [27] Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003;19:1273–302. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7).
- [28] Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1110–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>.
- [29] Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:3–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>.
- [30] Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008;23:255–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.12.004>.
- [31] Kubicki M, Westin C. Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:324–36.
- [32] Zalesky A, Fornito A, Seal ML, Cocchi L, Westin CF, Bullmore ET, et al. Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:80–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.022>.

- [33] Fitts Simmons J, Kubicki M, Shenton ME. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:172–87. <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835d9e6a>.
- [34] Wheeler AL, Voineskos AN. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci* 2014;8:1–18. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00653>.
- [35] Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced fronto-temporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002;51:1008–11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01316-1).
- [36] Jeong B, Wible CG, Hashimoto R, Kubicki M. Functional and anatomical connectivity abnormalities in left inferior frontal gyrus in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2009;30:4138–51. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20835>.
- [37] Leroux E, Delcroix N, Dollfus S. Left fronto-temporal dysconnectivity within the language network in schizophrenia: an fMRI and DTI study. *Psychiatry Res* 2014;223:261–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.002>.
- [38] Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:658–68. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.658>.
- [39] Seok J-H, Park H-J, Chun J-W, Lee S-K, Cho HS, Kwon JS, et al. White matter abnormalities associated with auditory hallucinations in schizophrenia: a combined study of voxel-based analyses of diffusion tensor imaging and structural magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 2007;156:93–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2007.02.002>.
- [40] Catani M, Craig MC, Forkel SJ, Kanaan R, Picchioni M, Touloupoulou T, et al. Altered integrity of perisylvian language pathways in schizophrenia: relationship to auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2011;70:1143–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.013>.
- [41] de Weijer D, Mandl RCW, Diederens KJM, Neggers SFW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE, et al. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2011;130:68–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.010>.
- [42] Abdul-Rahman MF, Qiu A, Woon PS, Kuswanto C, Collinson SL, Sim K. Arcuate fasciculus abnormalities and their relationship with psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoS One* 2012;7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029315>.
- [43] Geoffroy P, Houenou J, Duhamel A, Amad A, De Weijer AD, Curčić-Blake B, et al. The arcuate fasciculus in auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Schizophr Res* 2014;159:234–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.014>.
- [44] McCarthy-Jones S, Oestreich LKL, Whitford TJ. Reduced integrity of the left arcuate fasciculus is specifically associated with auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;162:1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.041>.
- [45] Shergill SS, Kanaan R, Chitnis X, O'Daly O, Jones DK, Frangou S, et al. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:467–73. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.164.3.467>.
- [46] de Weijer D, Neggers SFW, Diederens KMS, Mandl RCW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE, et al. Aberrations in the arcuate fasciculus are associated with auditory verbal hallucinations in psychotic and in non-psychotic individuals. *Hum Brain Mapp* 2013;34:626–34. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21463>.
- [47] Rotarska-Jagiela A, Oertel-Knoechel V, DeMartino F, van de Ven V, Formisano E, Roebroeck A, et al. Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2009;174:9–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.002>.
- [48] Mulert C, Kirsch V, Whitford TJ, Alvarado J, Pelavin P, McCarley RW, et al. Hearing voices: a role of interhemispheric auditory connectivity? *World J Biol Psychiatry* 2012;13:153–8. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2011.570789>.
- [49] Steinmann S, Leicht G, Mulert C. Interhemispheric auditory connectivity: structure and function related to auditory verbal hallucinations. *Front Hum Neurosci* 2014;8:55. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00055>.
- [50] Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2014;42:185–95.
- [51] Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17:1228–38. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.23>.
- [52] Roebroeck A, Formisano E, Goebel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *Neuroimage* 2005;25:230–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.017>.
- [53] Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997;6:218–29. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>.
- [54] Curčić-Blake B, Liemburg E, Vercammen A, Swart M, Knegtering H, Bruggeman R, et al. When Broca goes uninformed: reduced information flow to Broca's area in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2013;39:1087–95. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs107>.
- [55] Mechelli A, Allen P, Amaro E, Fu CHY, Williams SCR, Brammer MJ, et al. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1213–22. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20341>.
- [56] Benetti S, Pettersson-Yeo W, Allen P, Catani M, Williams S, Barsaglini A, et al. Auditory verbal hallucinations and brain dysconnectivity in the Perisylvian language network: a multimodal investigation. *Schizophr Bull* 2015;41:192–200. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt172> [Publication in 2013 is an Epub version].
- [57] Rogers BP, Morgan VL, Newton AT, Gore JC. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging* 2007;25:1347–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2007.03.007>.
- [58] Raichle ME, MacLeod M, Snyder Z, Powers WJ, Gusnard D, Shulman GL. A default-mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676–82. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>.
- [59] Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in Cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 1997;9:648–63. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>.
- [60] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1–38. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1440.011>.
- [61] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anti-correlated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673–8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504136102>.

- [62] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214:1-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>.
- [63] Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>.
- [64] Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default-mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:49-76. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>.
- [65] Frith C. *Functional imaging and cognitive abnormalities*. *Lancet* 1995;346:615-20.
- [66] Waters FAV, Badcock JC, Michie PT, Maybery MT. Auditory hallucinations in schizophrenia: intrusive thoughts and forgotten memories. *Cogn Neuropsychiatry* 2006;11:65-83. <http://dx.doi.org/10.1080/1354680044000191>.
- [67] Vercammen A, Knegeting H, den Boer J, Liemburg EJ, Aleman A. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry* 2010;67:912-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.017>.
- [68] Sommer IE, Clos M, Meijering AL, Diederer KMJ, Eickhoff SB. Resting-state functional connectivity in patients with chronic hallucinations. *PLoS One* 2012;7:3-10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043516>.
- [69] Hoffman RE, Fernandez T, Pittman B, Hampson M. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:407-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.050>.
- [70] Hoffman RE, Hampson M. Functional connectivity studies of patients with auditory verbal hallucinations. *Front Hum Neurosci* 2012;6:6. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2012.00006>.
- [71] Shinn AK, Baker JT, Cohen BM, Öngür D. Functional connectivity of left Heschl's gyrus in vulnerability to auditory hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;143:260-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.037>.
- [72] Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knöchel V, Uhlhaas PJ, Vogeley K, Linden DEJ. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;117:21-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.001>.
- [73] Alonso-Solís A, Vives-Gilabert Y, Grasa E, Portella MJ, Rabella M, Sauras RB, et al. Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2015;161:261-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.047>.
- [74] Northoff G, Qin P. How can the brain's resting-state activity generate hallucinations? A "resting-state hypothesis" of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2011;127:202-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.009>.
- [75] Northoff G. Are auditory hallucinations related to the brain's resting-state activity? A "neurophenomenal resting-state hypothesis" Clin Psychopharmacol Neurosci 2014;12:189-95. <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2014.12.3.189>.
- [76] Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex* 2013;23:1108-17. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhs082>.
- [77] Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1279-84. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0809141106>.
- [78] Lefebvre S, Demeulemeester M, Leroy A, Delmaire C, Lopes R, Pins D, et al. Network dynamics during the different stages of hallucinations in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2016;37:2571-86. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23197>.
- [79] Wolf ND, Sambataro F, Vasic N, Frasch K, Schmid M, Schönfeldt-Lecuona C, et al. Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:366-74. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.110008>.
- [80] Alderson-Day B, McCarthy-Jones S, Fernyhough C. Hearing voices in the resting brain: a review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:78-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.016>.
- [81] Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002;16:241-50 [doi:10.1006/nimg.2001.1052\rS1053811901910523 (pii)].
- [82] Skudlarski P, Jagannathan K, Calhoun VD, Hampson M, Skudlarska BA, Pearlson G. Measuring brain connectivity: diffusion tensor imaging validates resting-state temporal correlations. *Neuroimage* 2008;43:554-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.063>.
- [83] Honey CJ, Honey CJ, Sporns O, Sporns O, Cammoun L, Cammoun L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2035-40. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0811168106>.
- [84] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 2008;6:e159. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>.
- [85] Shen K, Bezgin G, Hutchison RM, Gati JS, Menon RS, Everling S, et al. Information processing architecture of functionally defined clusters in the macaque cortex. *J Neurosci* 2012;32:17465-76. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2709-12.2012>.
- [86] Honey CJ, Kotter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Pnas* 2007;104:10240-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0701519104>.
- [87] Hermundstad AM, Bassett DS, Brown KS, Aminoff EM, Clewett D, Freeman S, et al. Structural foundations of resting-state and task-based functional connectivity in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:6169-74. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1219562110>.
- [88] Horn A, Ostwald D, Reiser M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default-mode network of the human brain. *Neuroimage* 2014;102:142-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.069>.
- [89] van den Heuvel M, Mandl R, Luigjes J, Hulshoff Pol H. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default-mode functional connectivity. *J Neurosci* 2008;28:10844-51. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2964-08.2008>.
- [90] van Oort ESB, van Cappellen van Walsum M, Norris DG. An investigation into the functional and structural connectivity of the default-mode network. *Neuroimage* 2014;90:381-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.051>.

- [91] van den Heuvel MP, Mandl RCW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3127–41. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20737>.
- [92] Adachi Y, Osada T, Sporns O, Watanabe T, Matsui T, Miyamoto K, et al. Functional connectivity between anatomically unconnected areas is shaped by collective network-level effects in the macaque cortex. *Cereb Cortex* 2012;22:1586–92. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr234>.
- [93] O'Reilly JX, Crosson PL, Jbabdi S, Sallet J, Noonan MP, Mars RB, et al. Causal effect of disconnection lesions on interhemispheric functional connectivity in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:13982–7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1305062110>.
- [94] Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default-mode network. *Cereb Cortex* 2009;19:72–8. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhn059>.
- [95] Zhou Y, Shu N, Liu Y, Song M, Hao Y, Liu H, et al. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100:120–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.039>.
- [96] Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska B, et al. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry* 2010;68:61–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.035>.
- [97] Guo W, Liu F, Xiao C, Yu M, Zhang Z, Liu J, et al. Increased causal connectivity related to anatomical alterations as potential endophenotypes for schizophrenia. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1493. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001493>.
- [98] Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 2012;62:2296–314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.090>.
- [99] Fornito A, Bullmore ET. Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:44–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.006>.
- [100] Stahl Stephen M. *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4^e éd. Paris (France): Lavoisier Médecine sciences; 2015.
- [101] Goozée R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: association with response to treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;43:118–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.014>.
- [102] Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu Q, Tang H, et al. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naïve first-episode schizophrenia revealed by “resting-state” functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:783–92. <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.84>.
- [103] Abbott C, Juárez M, White T, Gollub RL, Pearlson GD, Bustillo J, et al. Antipsychotic dose and diminished neural modulation: a multi-site fMRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:473–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.12.001>.
- [104] Sambataro F, Blasi G, Fazio L, Caforio G, Taurisano P, Romano R, et al. Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default-mode network in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:904–12. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.192>.
- [105] Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1680–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.001>.
- [106] Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, et al. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first-episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2325–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.012>.
- [107] Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2015;78:403–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.008>.
- [108] Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998;32:137–50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00052-8).
- [109] Homan P, Kindler J, Federspiel A, Flury R, Hubl D, Hauf M, et al. Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *Am J Psychiatry* 2011;168:853–4. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030496>.
- [110] Andrade C. Once- to twice-daily, 3-year domiciliary maintenance transcranial direct current stimulation for severe, disabling, clozapine-refractory continuous auditory hallucinations in schizophrenia. *J ECT* 2013;29:239–42. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182843866>.
- [111] Nawani H, Bose A, Agarwal SM, Shivakumar V, Chhabra H, Subramaniam A, et al. Modulation of corollary discharge dysfunction in schizophrenia by tDCS: preliminary evidence. *Brain Stimul* 2014;7:486–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.003>.
- [112] Shenoy S, Bose A, Chhabra H, Dinakaran D, Agarwal SM, Shivakumar V, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for auditory verbal hallucinations in schizophrenia during pregnancy: a case report. *Brain Stimul* 2015;8:163–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.013>.
- [113] Bose A, Sowmya S, Shenoy S, Agarwal SM, Chhabra H, Narayanaswamy JC, et al. Clinical utility of attentional salience in treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia using transcranial direct current stimulation (tDCS). *Schizophr Res* 2015;164:1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.040>.
- [114] Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Agarwal SM, Bose A, Subramaniam A, Venkatasubramanian G. Targeted, intermittent booster tDCS: a novel add-on application for maintenance treatment in a schizophrenia patient with refractory auditory verbal hallucinations. *Asian J Psychiatry* 2014;11:79–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2014.05.012>.
- [115] Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *Brain Stimul* 2013;6:831–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.003>.
- [116] Shivakumar V, Bose A, Rakesh G, Nawani H, Subramaniam A, Agarwal SM, et al. Rapid improvement of auditory verbal hallucinations in schizophrenia after add-on treatment with transcranial direct current stimulation. *J ECT* 2013;29:e43–4. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e318290fa4d>.

- [117] Nawani H, Kalmady SV, Bose A, Shivakumar V, Rakesh G, Subramaniam A, et al. Neural basis of tDCS effects on auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a case report evidence for cortical neuroplasticity modulation. *J ECT* 2014;30:e2-4. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182a35492>.
- [118] Prahara SK, Behere RV, Sharma PSVN. Cathodal transcranial direct current stimulation over left temporo-parietal area for treatment-refractory delusions and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *J ECT* 2015;31:277-8. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0000000000002027>.
- [119] Rakesh G, Shivakumar V, Subramaniam A, Nawani H, Amaresha AC, Narayanaswamy JC, et al. Monotherapy with tDCS for schizophrenia: a case report. *Brain Stimul* 2013;6:708-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.007>.
- [120] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:719-24. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>.
- [121] Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Suaud-Chagny M-F, Brunelin J. Fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces source monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;161:54-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.054>.
- [122] Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny M-F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of fronto-temporal transcranial direct current stimulation on auditory verbal hallucinations and resting-state functional connectivity of the left temporo-parietal junction in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;42:318-26. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv114>.
- [123] Fröhlich F, Burrello TN, Mellin JM, Cordle AL, Lustenberger CM, Gilmore JH, et al. Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2016;33:54-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.11.005>.
- [124] Bose A, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Nawani H, Subramaniam A, Agarwal SM, et al. Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;156:63-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.029>.
- [125] Fitzgerald PB, McQueen S, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimul* 2014;7:813-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.002>.
- [126] de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>.
- [127] Brunelin J, Hasan A, Haesebaert F, Nitsche MA, Poulet E. Nicotine smoking prevents the effects of fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in hallucinating patients with schizophrenia. *Brain Stimul* 2015;8:1225-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.002>.
- [128] Valero-Cabré A, Payne BR, Rushmore J, Lomber SG, Pascual-Leone A. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14C-2DG tracing study in the cat. *Exp Brain Res* 2005;163:1-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-004-2140-6>.
- [129] Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp Brain Res* 2007;176:603-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-006-0639-8>.
- [130] Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-65. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>.
- [131] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5.
- [132] Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubar OA. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:291-316. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.013>.
- [133] Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>.
- [134] Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:1-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
- [135] Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol Clin* 2011;41:221-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062>.
- [136] Tranulis C, Guéguen B, Pham-Scottet A, Vacheron MN, Cabelguez G, Costantini A, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2006;36:1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2006.01.005>.
- [137] Reintjens C, Januel D. Stimulation magnétique transcranienne : une revue actuelle de la technique et de ses applications en psychiatrie. *Inf Psychiatr* 2008;84:741-51. <http://dx.doi.org/10.1684/ipe.2008.0386>.
- [138] Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9. <http://dx.doi.org/10.1038/378176a0>.
- [139] Hoffman R, Hampson M, Wu K. Probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex* 2007;17:2733-43 [doi:10.1093/cercor/bhl183.Probing].
- [140] Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporo-parietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46:130-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00358-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00358-8).
- [141] Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins K, Varanko M, Boutros NN, Wu Y, et al. Temporo-parietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005;58:97-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.041>.
- [142] Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416-21.
- [143] Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2008;53:577-86.
- [144] Freitas C, Regni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation

- (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.027>.
- [145] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71:873-84. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>.
- [146] Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res* 2012;142:40-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.025>.
- [147] Demeulemeester M, Amad A, Bubrowszky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry* 2012;71:15-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.010>.
- [148] Zhang Y, Liang W, Yang S, Dai P, Shen L, Wang C. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Neural Regen Res* 2013;8:2666-76. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.28.009>.
- [149] Otani VHO, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;1501:1-6. <http://dx.doi.org/10.3109/13651501.2014.980830>.
- [150] Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, Zangen A, Dannon P. Deep transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory hallucinations: a preliminary open-label study. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:3. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-859X-10-3>.
- [151] Sidhouni D, Braha S, Bouaziz N, Brunelin J, Benadhira R, Januel D. Evaluation of the therapeutic effect of theta burst stimulation on drug-resistant auditory hallucinations in a schizophrenic patient and its impact on cognitive function and neuronal excitability: a case study. *Clin Neurophysiol* 2010;121:802. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.12.033>.
- [152] Eberle M-C, Wildgruber D, Wasserka B, Fallgatter AJ, Plewnia C. Relief from chronic intractable auditory hallucinations after long-term bilateral theta burst stimulation. *Am J Psychiatry* 2010;167:1410. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10070988>.
- [153] Poulet E, Brunelin J, Ben Makhlof W, D'Amato T, Saoud M. A case report of cTBS for the treatment of auditory hallucinations in a patient with schizophrenia. *Brain Stimul* 2009;2:118-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2008.09.008>.
- [154] Rachid F, Vianin P, Besse C. Safety and efficacy of continuous theta burst stimulation at 30 Hz in a patient with chronic auditory hallucinations: a case study in a private practice setting. *Brain Stimul* 2013;6:707-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.006>.
- [155] Kindler J, Homan P, Jann K, Federspiel A, Flury R, Hauf M, et al. Reduced neuronal activity in language-related regions after transcranial magnetic stimulation therapy for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry* 2013;73:518-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.019>.
- [156] Plewnia C, Zwissler B, Wasserka B, Fallgatter AJ, Klingberg S. Treatment of auditory hallucinations with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *Brain Stimul* 2014;7:340-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.001>.
- [157] Koops S, van Dellen E, Schutte MJL, Nieuwdorp W, Neggers SFW, Sommer IEC. Theta burst transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations: negative findings from a double-blind-randomized trial. *Schizophr Bull* 2015;42:250-7. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv100>.
- [158] Kim E, Yeo S, Hwang I, Park J, Cui Y, Jin H, et al. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in patients with schizophrenia: a randomized controlled, cross-over study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2014;12:222-8.
- [159] Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S. Two-day treatment of auditory hallucinations by high-frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophr Res* 2009;113:77-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.006>.
- [160] Hoffman RE, Wu K, Pittman B, Cahill JD, Hawkins KA, Fernandez T, et al. Transcranial magnetic stimulation of Wernicke's and Right homologous sites to curtail "voices": a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2013;73:1008-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.016>.
- [161] Nathou C, Simon G, Dollfus S, Etard O. Cortical anatomical variations and efficacy of rTMS in the treatment of auditory hallucinations. *Brain Stimul* 2015;8:1162-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.002>.
- [162] Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1617-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.004>.
- [163] Stokes MG, Barker AT, Dervinis M, Verbruggen F, Maizey L, Adams RC, et al. Biophysical determinants of transcranial magnetic stimulation: effects of excitability and depth of targeted area. *J Neurophysiol* 2013;109:437-44. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00510.2012>.
- [164] Nahas Z, Li X, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K, et al. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety* 2004;19:249-56. <http://dx.doi.org/10.1002/da.20015>.
- [165] Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008;586:5717-25. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159905>.
- [166] Hwang JM, Kim Y-H, Yoon KJ, Uhm KE, Chang WH. Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1348-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.028>.
- [167] Uhm KE, Kim Y-H, Yoon KJ, Hwang JM, Chang WH. BDNF genotype influence the efficacy of rTMS in stroke patients. *Neurosci Lett* 2015;594:117-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.053>.
- [168] Chaieb L, Antal A, Ambrus GG, Paulus W. Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics* 2014;15:1-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-014-0393-1>.
- [169] Silvanto J. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2008;21:1-10 [doi:10.1007/s10548-008-0067-0.State-Dependency].
- [170] Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, et al. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord* 2011;128:235-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.038>.

- [171] Mueser KT, Bellack S, Brady EU. Hallucinations in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:26-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb01350.x>.
- [172] Amad A, Cachia A, Gorwood P, Pins D, Delmaire C, Rolland B, et al. The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry* 2014;19:184-91. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.181>.
- [173] Rolland B, Amad A, Poulet E, Bordet R, Vignaud A, Bation R, et al. Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:291-9. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu097>.
- [174] Paus T. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001;14:1405-11.
- [175] Voineskos AN, Farzan F, Barr MS, Lobaugh NJ, Mulsant BH, Chen R, et al. The role of the corpus callosum in transcranial magnetic stimulation induced interhemispheric signal propagation. *Biol Psychiatry* 2010;68:825-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.021>.
- [176] Quentin R, Chanes L, Migliaccio R, Valabrègue R, Valero-Cabré A. Fronto-tectal white matter connectivity mediates facilitatory effects of noninvasive neurostimulation on visual detection. *Neuroimage* 2013;82:344-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.083>.
- [177] Quentin R, Chanes L, Vernet M, Valero-Cabré A. Fronto-parietal anatomical connections influence the modulation of conscious visual perception by high-beta frontal oscillatory activity. *Cereb Cortex* 2014;25:2095-101. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhu014>.
- [178] Quentin R, Elkin Frankston S, Vernet M, Toba MN, Bartolomeo P, Chanes L, et al. Visual contrast sensitivity improvement by right frontal high-beta activity is mediated by contrast gain mechanisms and influenced by fronto-parietal white matter microstructure. *Cereb Cortex* 2015;26:2381-90. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhv060>.
- [179] Chechlacz XM, Humphreys GW, Sotiropoulos SN, Kennard C, Cazzoli D. Structural organization of the corpus callosum predicts attentional shifts after continuous theta burst stimulation 2015;35:15353-68. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2610-15.2015>.
- [180] Andoh J, Matsushita R, Zatorre RJ. Asymmetric interhemispheric transfer in the auditory network: evidence from TMS, resting-state fMRI, and diffusion imaging. *J Neurosci* 2015;35:14602-11. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2333-15.2015>.
- [181] Canu E, Agosta F, Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophr Res* 2014;161:19-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.020>.
- [182] Ruff CC, Blankenburg F, Bjoertomt O, Bestmann S, Freeman E, Haynes J-D, et al. Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Curr Biol* 2006;16:1479-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.057>.
- [183] Ruff CC, Bestmann S, Blankenburg F, Bjoertomt O, Josephs O, Weiskopf N, et al. Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS-fMRI. *Cereb Cortex* 2008;18:817-27. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhm128>.
- [184] Gaudeau-Bosma C, Moullet V, Allard A-C, Sidhoumi D, Bouaziz N, Braha S, et al. Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: a randomized double-blind study. *Brain Stimul* 2013;6:569-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.009>.
- [185] Tracy DK, O'Daly O, Joyce DW, Michalopoulou PG, Basit BB, Dhillon G, et al. An evoked auditory response fMRI study of the effects of rTMS on putative AVH pathways in healthy volunteers. *Neuropsychologia* 2010;48:270-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.013>.
- [186] Tracy DK, De Sousa De Abreu M, Nalesnik N, Mao L, Lage C, Shergill SS. Neuroimaging effects of 1 Hz right temporo-parietal rTMS on normal auditory processing: implications for clinical hallucination treatment paradigms the burden of auditory hallucinations and the search for novel therapies. *J Clin Neurophysiol* 2014;31:541-6. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.000000000000098>.
- [187] Gromann PM, Tracy DK, Giampietro V, Brammer MJ, Krabbendam L, Shergill SS. Examining fronto-temporal connectivity and rTMS in healthy controls: implications for auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychology* 2012;26:127-32. <http://dx.doi.org/10.1037/a0026603>.
- [188] Fitzgerald PB, Sritharan A, Benitez J, Daskalakis ZJ, Jackson G, Kulkarni J, et al. A preliminary fMRI study of the effects on cortical activation of the treatment of refractory auditory hallucinations with rTMS. *Psychiatry Res* 2007;155:83-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.011>.
- [189] Eldaief MC, Halko M, Buckner RL, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:21229-34. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1113103109>.
- [190] van der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Menning S, van den Heuvel O. Modulating spontaneous brain activity using repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci* 2010;11:145. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-11-145>.
- [191] Vercammen A, Knegeting H, Liemburg EJ, den Boer J, Aleman A. Functional connectivity of the temporo-parietal region in schizophrenia: effects of rTMS treatment of auditory hallucinations. *J Psychiatr Res* 2010;44:725-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychemes.2009.12.011>.
- [192] Horacek J, Brunovsky M, Novak T, Skrdlantova L, Klírova M, Bubenikova-Valesova V, et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 2007;55:132-42. <http://dx.doi.org/10.1159/000106055>.
- [193] Jardri R, Pins D, Bubrovsky M, Lucas B, Lethuc V, Delmaire C, et al. Neural functional organization of hallucinations in schizophrenia: multisensory dissolution of pathological emergence in consciousness. *Conscious Cogn* 2009;18:449-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.concog.2008.12.009>.
- [194] Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P, et al. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry* 2007;12:320. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001968>.
- [195] Blumberger DM, Christensen BK, Zipursky RB, Moller B, Chen R, Fitzgerald PB, et al. MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation of Heschl's gyrus for refractory auditory hallucinations. *Brain Stimul* 2012;5:577-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.002>.
- [196] Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'amato T, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:41-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.009>.

- [197] Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavò M, Rapisarda V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;383:54–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.03.052>.
- [198] de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhães PVdaS, Favalli GPdeS, et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res* 2011;188:203–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.022>.
- [199] Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NAU, de Castella A, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:358–62. <http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000168487.22140.7f>.
- [200] Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:1073–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02043-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02043-2).
- [201] Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins K, Varanko M, Boutros NN, Wu YTE, et al. Temporo-parietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005;58:97–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.041>.
- [202] Jandl M, Steyer J, Weber M, Linden DEJ, Rothmeier J, Maurer K, et al. Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled cross-over trial. *Neuropsychobiology* 2006;53:63–9. <http://dx.doi.org/10.1159/000091721>.
- [203] Lee S-H, Kim W, Chung Y-C, Jung K-H, Bahk W-M, Jun T-Y, et al. A double-blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporo-parietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;376:177–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.048>.
- [204] Loo CK, Sainsbury K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. *Psychol Med* 2010;40:541–6. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291709990900>.
- [205] Paillère-Martinot ML, Galinowski A, Plaze M, Andoh J, Bartrés-Faz D, Bellivier F, et al. The power of sham rTMS on chronic hallucinated voices in schizophrenia patients: an fMRI-guided rTMS randomized, double-blind, sham-controlled study. *Biol Psychiatry* 2010;67:77.
- [206] McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DGC, Johnstone EC, et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;127:9–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2004.03.005>.
- [207] Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:188–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.007>.
- [208] Rosa MO, Gattaz WF. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1528–32. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v68n1009>.
- [209] Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double-blind sham-controlled study. *J Psychiatr Res* 2006;40:147–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.02.008>.
- [210] Schönfeldt-Lecuona C, Grön G, Walter H, Büchler N, Wunderlich A, Spitzer M, et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 2004;15:1669–73. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnr.0000126504.89983.ec>.
- [211] Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederer KM, Goekoop R, Looijestijn J, et al. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2011;69:450–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.051>.
- [212] Sommer IEC, de Weijer AD, Daalman K, Neggers SF, Somers M, Kahn RS, et al. Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr Res* 2007;93:406–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.020>.
- [213] Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner J, Slooff CJ, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2009;114:172–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.013>.
- [214] Orliac F, Naveau M, Joliot M, Delcroix N, Razafimandimby A, Brazo P, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:74–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.007>.

STUDY PROTOCOL

Open Access



Structural and functional brain biomarkers of clinical response to rTMS of medication-resistant auditory hallucinations in schizophrenia patients: study protocol for a randomized sham-controlled double-blind clinical trial

Fanny Thomas^{1,2,5} , Noomane Bouaziz¹, Cécile Gallea⁴, Palmyre Schenin-King Andrianisaina^{1,5}, Florence Durand^{1,5}, Omblin Bolloré¹, René Benadhira^{1,5}, Clémence Isaac^{1,5}, Sonia Braha-Zeitoun^{1,5}, Virginie Moulier¹, Antoni Valero-Cabré^{2,3*†} and Dominique Januel^{1,5*†}

Abstract

Background: The potential of non-invasive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to improve auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia patients has been increasingly explored over the past decade. Despite highly promising results, high inter-individual variability of clinical response and ineffective outcomes in a significant number of patients underscored the need to identify factors associated with the clinical response to rTMS. It should help improve the efficacy of rTMS in patients with medication-resistant AVH, and allow a better understanding of its neural impact. Here, we describe an exploratory study protocol which aims to identify structural and functional brain biomarkers associated with clinical response after an rTMS treatment for medication-resistant AVH in schizophrenia.

(Continued on next page)

* Correspondence: antoni.valerocabre@icm-institute.org; avalerocabre@gmail.com; domjanuel@gmail.com

[†]Antoni Valero-Cabré and Dominique Januel are senior authors have have equally contributed to this work and share last authorship.

²Cerebral Dynamics, Plasticity and Rehabilitation Group, Frontlab, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse, CNRS UMR 7225, INSERM UMRS 1127 and Université Pierre et Marie Curie, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

¹Unité de Recherche Clinique, Établissement Public de Santé Ville-Evrard, 202 avenue Jean Jaurès, 93332 Neuilly-sur-Marne, France

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

Methods: Forty-five schizophrenia patients with medication-resistant AVH will be enrolled in a double-blind randomized sham-controlled monocentric clinical trial. Patients will be assigned to a regime of 20 sessions of active or sham 1 Hz rTMS delivered twice a day, 5 days a week for 2 weeks over the left temporo-parietal junction. Response will be assessed after rTMS and patients will be classified in responders or non-responders to treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) sessions including diffusion weighted imaging and resting-state functional MRI sequences will be recorded before the onset of the rTMS treatment and 3 days following its discontinuation. The primary outcome measure is difference in fractional anisotropy between responder and non-responder patients at baseline. Differences in resting-state functional MRI data at baseline will be also investigated between responder and non-responder groups. Clinical, neuropsychological, neurophysiological, and blood serum BDNF assessments will be performed at baseline, 3 days, 1 month, and 3 months following rTMS.

Discussion: The aim of this research project is to identify and assess the biomarker value of MRI-based structural and functional biomarkers predicting clinical response to rTMS for AVH in schizophrenia patients. The outcome of the trial should improve patient care by offering them a novel suitable therapy and deepen our understanding on how rTMS may impact AVH and develop more effective therapies adapted to individual patient needs.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, [NCT02755623](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02755623). Registered on 22 April 2016.

Keywords: Schizophrenia, auditory verbal hallucinations, non-invasive brain stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, clinical response, predictive biomarkers, structural connectivity, functional connectivity, clinical trial

Background

Schizophrenia has been conceptualized as a brain connectivity disorder, which would be the cause of the main symptoms of the pathology [1, 2]. Auditory verbal hallucinations (AVH) are the hallmark symptom of schizophrenia, present in 70–80% of patients [3, 4] and have been linked to alterations in structural and/or functional interactions. In the structural domain, alterations of white matter integrity in the left arcuate fasciculus and interhemispheric projections via the corpus callosum have been associated with AVH in schizophrenia patients [5, 6]. Additionally, in the functional domain, deficits of resting-state functional connectivity have been reported for left fronto-temporal interactions, across nodes of the Default Mode Network (DMN) and also between DMN and Salience Network regions, and have been associated with AVH severity [6–10]. In line with the concept of altered connectivity, treatments with the ability to modulate local brain activity and network functional connectivity could serve to normalize dysfunction in perturbed networks, improving AVH severity.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive brain stimulation technology with the ability to modulate the activity of directly targeted cortical areas and their associated networks [11]. Widely used over the last two decades in exploratory, diagnostic, and therapeutic applications, rTMS has shown a promising potential for restoring abnormal functional connectivity patterns underlying pathology. Several meta-analyses have demonstrated that low-frequency rTMS patterns delivered to the left temporoparietal junction (TPJ) significantly reduced AVH in schizophrenia [12–19]. However, the clinical benefit of this therapy remains moderate and is characterized by a

high degree of interindividual variability. Indeed, a large number of patients appear to respond poorly, exhibiting no significant improvement in AVH rates [16].

Variability of clinical response to rTMS has been explained by brain connectivity differences subtending functional [20] and/or structural [21–23] interactions. Nonetheless, to date, very few studies have aimed to further characterize the detailed determinants of this variability. A better understanding of this phenomena bears the potential to increase the effectiveness of rTMS-based treatments and promote the development of individualized therapeutic approaches tailored to the specificities of each patient. The identification of predictive and explanatory biomarkers of clinical response to rTMS is an expanding domain with the potential to improve therapeutic plans offered to patients, while improving our understanding of underlying rTMS mechanisms on pathological symptoms such as AVH. Herein, we will test the impact of active rTMS 1 Hz stimulation delivered to the left TPJ on AVH severity scores and use such outcomes to quantify interindividual clinical response variability and test the predictive and explanatory value of a series of magnetic resonance imaging (MRI)-based functional and structural biomarkers assessing interregional interactions. A large battery of clinical, neuropsychological, and motor excitability neurophysiological assessments as well as molecular biology serum assays will be performed in parallel to better understand the determinants of AVH in schizophrenia and pinpoint rTMS therapeutic mechanisms. We hypothesize that rTMS treatment for AVH will show large interindividual response variability, providing a unique opportunity to

identify MRI-based structural and functional connectivity biomarkers of positive clinical response to focal neurostimulation.

Aims and hypotheses

The main objective of this trial is to identify whether the clinical response to rTMS for AVH in schizophrenia patients could be driven by distinct brain connectivity patterns. The clinical response to rTMS is defined as a decrease of 50% or more in the Hallucinations Change Score (HCS) at the end of the active rTMS stimulation (week 3 (W3)) from the baseline (W0) value. We sought to determine whether structural (arcuate fasciculus and corpus callosum) and functional (frontal-temporo-parietal network and the DMN) connectivity differences in AVH-related networks may influence the therapeutic effect of rTMS. These differences may explain why some patients do not respond to active rTMS treatment while others do. We hypothesize that structural and functional connectivity in AVH-related networks would be distinct between schizophrenia patients who respond to rTMS and those who do not.

In a second aim, given rTMS can modulate the resting-state functional connectivity between frontal and temporo-parietal cortices in schizophrenia related to improvements in AVH [9, 24], we sought to evaluate whether there are functional connectivity changes in schizophrenia patients associated with clinical improvement following the rTMS treatment. We hypothesized that functional connectivity changes after rTMS treatment will be only observed in schizophrenia patients who respond clinically to active rTMS (with a reduction of AVH), but not in those who do not.

Methods/design

Study design

This is a randomized, sham-controlled double-blind, monocentric study. Patients will be randomly assigned to one of two arms, either active rTMS or sham rTMS applied to the left TPJ of each patient. Twenty sessions of rTMS treatment will be administered daily (from Monday to Friday, weekends off) at a frequency of 1 Hz for a period of 2 weeks. Clinical, neuropsychological, neurophysiological, and biological evaluations will be carried out before regime onset (W0), on the week following the end of rTMS treatment (W3), and at 1 (W7) and 3 months (W15) after the termination of rTMS treatment. MRI sequences will be recorded at W0 and W3. The first MRI acquisition will be recorded on the Friday of W0 (3 days before rTMS treatment) and the second on the Monday of W3 (3 days after rTMS treatment). Figures 1 and 2 show the experimental design.

The protocol study follows the SPIRIT recommendations. For the SPIRIT checklist see Additional file 1.

Study setting

This trial will be conducted by the Unité de Recherche Clinique of the Etablissement Public de Santé Ville-Evrard (Neuilly-sur-Marne, France). All assessments and rTMS interventions will be performed at the Unité de Recherche Clinique of the Etablissement Public de Santé Ville-Evrard. The MRI acquisitions will be performed at the Center for Neuroimaging Research at the Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (Paris, France).

Participants

Recruitment

Participants will be enrolled through psychiatric services of the Etablissement Public de Santé Ville-Evrard, hospitals of the region Ile-de-France (within and around Paris, France) and referral by medical practitioners or therapists. The choice of rTMS treatment for schizophrenia patients will be decided by their clinician consultant. Following verification of the eligibility criteria by researchers, patients wishing to participate in the protocol will be included in the study.

Inclusion criteria

Patients will have to be diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) criteria, suffer from medication-resistant AVH, demonstrate clinical stability for at least 3 months, be aged between 18 and 65 years old, and be right-handed. Medication refractoriness is defined as a failure of treatment with two different antipsychotic drugs, of which at least one is considered atypical. Patients and their physicians will be strongly instructed not to modify the pharmacological treatment right before or throughout participation in the study. Additionally, patients will have to have sufficient knowledge of the French language. All participants of the study will be asked to sign an informed consent form.

Non-inclusion criteria

Patients presenting with at least one of the following criteria are not to be enrolled in the study: (1) major psychiatric disorders other than schizophrenia according to DSM-5 criteria; (2) indulging in an addiction (alcohol, psychoactive substances) over the last 12 months; (3) having received rTMS treatment in the last 12 months; (4) participating in a concurrent research protocol; (5) a history of seizures; (6) having any contraindication for rTMS (patient with epilepsy, brain surgery and/or head trauma in the past, use of cardiac pacemaker, or surgical staples on the scalp); (7) having potential contraindications to MRI, e.g. pregnancy or lactating (a negative pregnancy test will be required if the patient is a female in reproductive

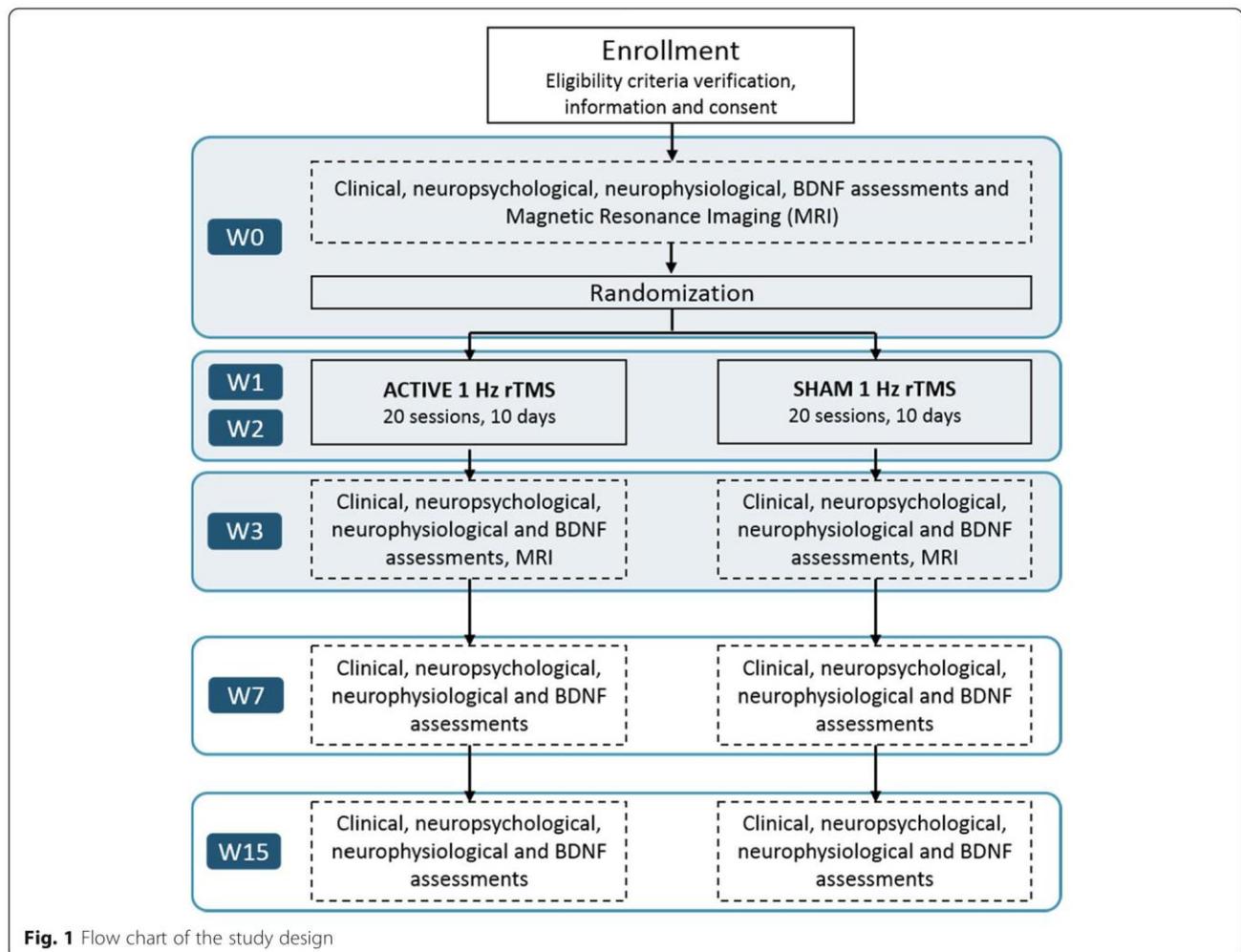


Fig. 1 Flow chart of the study design

years who does not use contraception), use of a cardiac pacemaker or surgical staples, patients suffering a neurological disorder, head trauma or claustrophobia; (8) patients with severe cardiovascular disease; (9) patients with medication which could decrease the epileptic threshold (bupropion, methadone, and theophylline); and (10) patients placed in psychiatric care either by the state or a third party.

Exit criteria

Patients will be withdrawn from the trial if (1) they simply wish to stop participation; (2) they could not undergo the first MRI session; (3) they did not complete the rTMS sessions; and (4) if they suffered from worsening symptoms.

Randomization and blinding

The study plans to include a total of 45 patients with schizophrenia randomized into two groups, namely an active rTMS group comprising 35 patients (78% of the total sample) and a sham rTMS group of 10 patients (22%). We will use computer generated blocked-randomization with

stratification on gender to get an equal number of males and females on each group. The randomization will be carried out in five blocks of nine participants. Each block will consist of seven patients in the active rTMS group and two patients in the sham rTMS group. Each patient will be randomized during the baseline period by VM. In order to eliminate measurement bias, no member of the trial will be aware of the group in which each patient is randomized to, with the exception of the caregiver performing the rTMS treatment sessions.

At the end of the rTMS treatment (W3), the medical evaluator will debrief with patients on their participation in the protocol and document if they felt they had been assigned to and therefore received an active or sham rTMS treatment.

Interventions

Active rTMS protocol

Sessions of rTMS treatment will be carried out with a standard 70 mm figure-of-eight coil (Active Air Film coil, Magstim, Wales, UK), attached to a Magstim

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD							Close-out
	Enrolment	Allocation	Post-allocation					
	-t ₁	0	W0	W1	W2	W3	W7	
ENROLMENT:								
Eligibility screen	X							
Informed consent	X							
Allocation		X						
INTERVENTIONS:								
Active rTMS								
Sham rTMS								
ASSESSMENTS:								
MRI scan			X			X		
AHRS HCS PANSS PSYRATS BDI			X			X	X	X
Neuropsychological			X			X	X	X
MEP			X			X		
BDNF			X			X	X	X

Fig. 2 Description of the enrolment, treatment, and assessments during the study protocol (AHRS Auditory Hallucinations Rating Scale, BDI Beck Depression Inventory, BDNF brain-derived neurotrophic factor, HCS Hallucination Change Score, MRI magnetic resonance imaging, PANSS Positive And Negative Syndrome Scale, MEP motor-evoked potentials, PSYRATS Psychotic Symptom Rating Scale, rTMS repetitive transcranial magnetic stimulation, *t* time point, *W* week)

Rapid² Stimulator (Magstim, Wales, UK). Participants will be randomly allocated to either the active rTMS ($n = 35$ patients) or to the sham rTMS ($n = 10$) groups. For both groups, the treatment will be administered in two consecutive sessions of rTMS, each delivered for 20 min and interleaved by a stimulation-free 1 h interval. All patients will receive twice-daily rTMS sessions over a period of 2 weeks (from Monday to Friday, weekends off), and therefore accrue a total of 20 rTMS stimulation sessions. The rTMS parameters that will be used are a frequency of 1 Hz (1 pulse per second), an intensity of 100% of the motor threshold (MT), and 1200 continuous pulses per session (thus 2400 pulses per day and 24,000 pulses in total for the whole treatment). The MT is defined as the minimal TMS intensity required to elicit motor evoked potentials (MEPs) measured with electromyographic (EMG) surface electrodes placed on the first dorsal interosseous hand muscle, of at least 50 μ V peak-to-peak amplitude, at rest, in 5 out of 10 consecutive trials. The rTMS coil will be applied over the left TPJ, which will be targeted using established spatial coordinates for the Wernicke's area in the left TPJ

(Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates: $x = -69$, $y = -41$, $z = 11$) [25]. This brain area will be labeled on a 3D rendering of the patient's individual T1 MRI sequence on each patient. The TMS coil will be positioned tangential to the scalp location overlying the left TPJ using an MRI-based frameless stereotactic neuronavigation system (Brainsight, Rogue Research Inc., Montreal, Canada) (Fig. 3).

Sham rTMS protocol

The sham TMS treatment condition will be strictly identical to the active treatment condition thanks to the use of a sham TMS coil (Sham Air Film coil, Magstim, Wales, UK). The sham rTMS coil is indistinguishable in terms of general appearance and shape from an active coil, and able to emulate periodic noise and scalp tactile sensations similar to those produced during the active TMS session for rTMS naïve patients or even experienced healthy subjects [26]. Moreover, this coil has a magnetic shield that reduces the diffusion of the magnetic field under its surface, stimulating only scalp skin receptors or superficial muscles, without inducing any

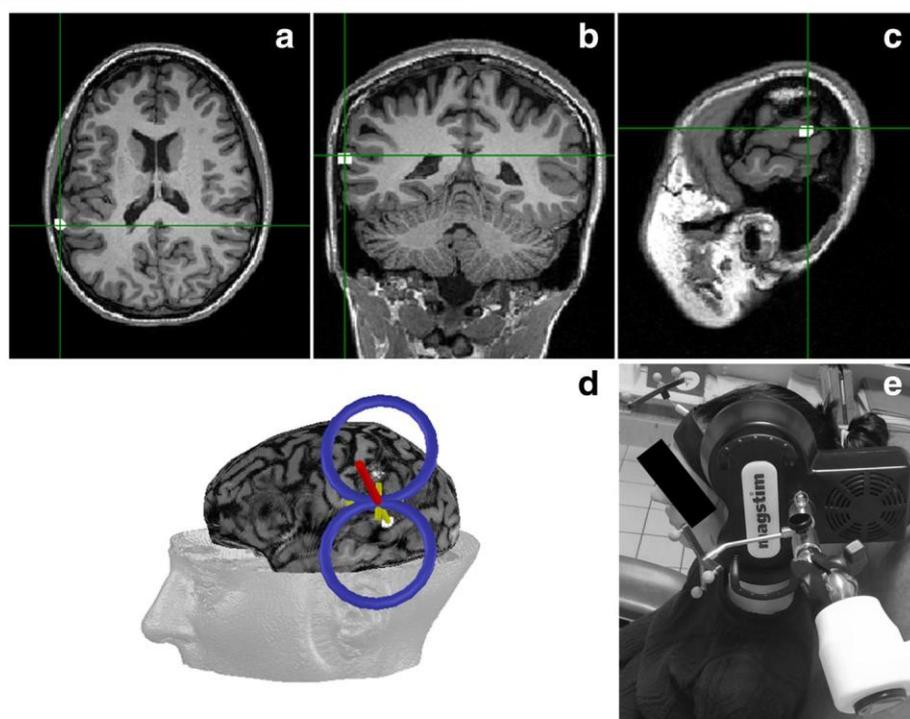


Fig. 3 TMS-targeted region and coil placement. The left TPJ will be targeted using established spatial coordinates for the Wernicke's area in the left TPJ (Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates: $x = -69$, $y = -41$, $z = 11$; Hoffman et al. [25]). Axial (a), coronal (b), and sagittal (c) MRI views of the location for the TMS targeted left TPJ are shown in this figure. This brain area will be labeled on a 3D rendering of the patient's individual T1 MRI sequence on each patient. The TMS coil will be positioned tangential to the scalp location overlying the left TPJ using an MRI-based frameless stereotactic neuronavigation system (d and e)

significant physiological transcranial effect on the brain. The two rTMS conditions will be performed in parallel in separate subsets of patients; therefore, patients and evaluators will not be able to differentiate between active and sham stimulation.

Imaging acquisition

Before and after the TMS therapy, MRI scans will be obtained in all participants on a 3 Tesla scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). To characterize brain structure and navigate the rTMS coil location, we will record three-dimensional, high-resolution, isovoxel, T1-weighted brain volumes acquired with the following parameters: $256 \times 240 \times 176$ matrix size with 176 contiguous slices, field of view (FOV) = 256 mm, 1 mm isotropic resolution, sagittal slice orientation, repetition time (TR) = 2300 ms, and echo time (TE) = 2.98 ms.

To characterize the structural connectivity, diffusion-weighted images (DWIs) will be obtained using a DWI sequence ($104 \times 104 \times 84$ matrix size with 60 contiguous slices, FOV = 208 mm, 2 mm isotropic resolution, transversal slice orientation, flip angle = 90° , TR = 3800 ms, TE = 86 ms). The encoding protocol will include 64 different non-collinear directions (gradient factor $b = 1500$

s/mm^2) and one image without diffusion weighting used as the reference volume ($b = 0 \text{ s/mm}^2$, b_0 image).

To characterize functional connectivity (resting-state functional MRI or rs-fMRI), we will record T2*-weighted MRI sequence applied with an echo-planar gradient ($192 \times 192 \times 162$ matrix size with 45 contiguous slices, FOV = 192 mm, 3 mm isotropic resolution, 20% interslice gap, transversal and coronal slice orientation, flip angle = 80° , TR = 2500 ms, TE = 30 ms) when subjects are resting while keeping their eyes closed. Patients are instructed to relax, remain still, and not to fall asleep.

After each MRI scan, we will also debrief with patients to investigate and document whether patients experienced hallucinations during the MRI sessions, and if so, in which sensory modalities and during which MRI sequences those might have occurred.

Outcome measures

Primary outcome measures

Our primary aim is to identify brain connectivity differences between patients 'responders' and 'non-responders' to rTMS treatment. To cluster patients as 'responders' or 'non-responders', the clinical response to rTMS will be defined as a decrease of 50% or more in the HCS from baseline (W_0) at the end of the active

rTMS stimulation (W3). This definition is similar to that employed in previous studies [27, 28]. The HCS is described in the Clinical assessments section in the Secondary outcome measures paragraph and will allow analysis of the dataset in search of biomarkers associated with rTMS response, in particular structural and functional connectivity biomarkers.

To identify structural connectivity biomarkers to rTMS therapeutic response, we will compare DWI datasets, acquired at baseline, between 'responder' and 'non-responder' patients to rTMS. More precisely, we will consider fractional anisotropy (FA) levels along tracts of interest that will be reconstructed from probabilistic tractography algorithms. FA levels will be obtained at several equidistant points along the tract of interest [29]. This procedure will allow evaluation of the existence of global or focal (close to the stimulation site) white matter integrity alterations between 'responders' and 'non-responders'. Tracts of interest will include the fasciculi that are involved in the language network (connections between TPJ and Broca areas, so called the arcuate fasciculi on each hemisphere, and transcallosal connections between the TPJ or Broca areas), and those that are part of the DMN (connections between the superior parietal cortex and prefrontal areas within each hemisphere; transcallosal connections between superior parietal cortex or prefrontal areas). FA values along each tract will be obtained at baseline (W0) and after rTMS treatment (W3) for 'responders' and 'non-responders'.

To identify functional connectivity biomarkers to rTMS response, we will compare functional volumes, obtained at baseline and at rest, between 'responders' and 'non-responders'. We will consider the connectivity strength between areas of networks of interest. Connectivity strength is the degree of dependence between the time courses of two areas (measured with a Pearson coefficient [30] or using dynamic causal modeling (DCM) [31]). The networks of interest will include the DMN (bilateral anterior cingulate cortex, bilateral prefrontal areas, bilateral superior parietal areas, bilateral precuneus) and the language network (bilateral TPJ, Broca areas). Connectivity strength between areas of these two networks will be obtained at baseline (W0) and after rTMS treatment (W3) in 'responders' and 'non-responders'.

Secondary outcome measures

Sociodemographic and clinical data For each participant, sociodemographic information (age, sex, educational level, marital status, main activity) and clinical data (onset of schizophrenia, number of hospitalizations, dosage of antipsychotic medication, drug consumption such as tobacco, alcohol and cannabis, history of neurostimulation treatment) will be registered in the patient's case report form (CRF). Note that the pharmacological

treatment is recorded at baseline for each patient and any change will be recorded in the patient's CRF by the psychiatrist in charge. The Edinburgh handedness inventory will be used to ensure that all patients are right-handed [32].

Clinical assessments The Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS) is widely used to assess the presence and severity of AVH across seven items investigating frequency, level of reality, loudness, number of voices, length of the content, level of distraction, and distress [27]. The HCS is linked to the AHRS and evaluates the percentage of AVH change [33]. On a scale from 0 to 20, a default score of 10 will be attributed to a narrative description of the patient AVH prior to the rTMS sessions (baseline, W0). For the re-assessment of the AVH following rTMS treatment, scores will be evaluated again, and ascribed lower values (with 0 corresponding to total absence of AVH) if AVH severity decreases, whereas a higher score will be ascribed if AVH severity is worse (with 20 indicating twice the severity of AVH compared to baseline). The scoring system of the HCS allows estimation of a percentage of AVH change after rTMS treatment. A score of 5 or less ascribed by the medical evaluator at W3 indicates a decrease of 50% or more of AVH. In this case, the patient will be considered a 'responder'. Otherwise, the patient will be considered a 'non-responder'. The AHRS and HCS will be employed to assess the severity of AVH and the efficacy of rTMS therapy. AHRS and HCS will be recorded at each time point of this study (W0, W3, W7, and W15).

The Positive And Negative Syndrome Scale [34] is a 30-item scale, which is widely used to assess the overall disease severity of schizophrenia such as psychosis-related symptoms (hallucinatory behavior, delusions, emotional withdrawal, stereotyped thinking) and general psychopathology (including 'poor attention', depression and anxiety). In addition, the Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS [35]), a 17-item scale, will be employed to evaluate the psychotic symptoms (hallucinations and delusions) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms [36], a 25-item scale, will be used to assess the negative symptoms in schizophrenia.

Comorbid depressive symptoms will be investigated with the Beck Depression Inventory [37], a 13-item, self-report rating inventory and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia, a 9-item structured interview scale [38].

Finally, the Short Form (36) Health Survey, a 36-item scale, will be used to obtain a measure of the health-associated quality of life such as physical functioning, bodily pain, role limitations due to physical health problems, role limitations due to personal or emotional problems,

emotional well-being, social functioning, energy/fatigue, and general health perceptions [39].

All of the above clinical scales will be recorded at baseline (W0) and at several stages following the end of the rTMS treatment (W3, W7, and W15). More precisely, clinical assessments at W3 will be mainly performed on Tuesday or Wednesday. It will be used to follow symptomatology of schizophrenia across this study and to investigate the impact of rTMS treatment on such symptoms, in particular AVH. Moreover, baseline AVH severity levels could also constitute a marker of the rTMS response in schizophrenia patients.

Neuropsychological assessments A neuropsychological assessment evaluating performance on several cognitive domains (more specifically, executive function, mental flexibility, inhibition, verbal fluency, memory, and writing abilities) will be carried out on each participant. These data recorded at baseline (W0) will be used to evaluate cognitive impairment and identify potential neuropsychological markers associated with rTMS response. Carried out in the post rTMS period, this assessment will also allow study of the impact of multiday rTMS regime on cognitive function.

The assessment will be performed prior (W0) and, most importantly, at several intervals following the end of the rTMS regime (W3, W7, and W15). It will include the following tasks: the Trail Making Test A and B [40], the Stroop test [41], the Hanoi Tower [42], the Wisconsin Card Sorting Test [40], a Verbal Fluency task [40], the California Verbal Learning test [43], the Digit Span and Visual Memory tests [44], an autobiographical memory task [45], and a dictation writing task [46].

Neurophysiological assessments Before and after rTMS treatment, cortical excitability measures will be assessed for each patient using a standard 70 mm figure-of-eight coil (MCF-B65 Butterfly Coil, MagVenture A/S, Farum, Denmark) attached to a MagPro R30 stimulator with MagOption (Medtronic A/S, Copenhagen, Denmark). The MT will be assessed using the TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0, <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>). Self-adhesive, solid gel-coated disposable Ag/AgCl surface electrodes placed on the first dorsal interosseous hand muscle will be employed to record these measures. Peak-to-peak MEP amplitudes will be recorded at 120% of the individual MT.

Moreover, several neuroexcitability abnormalities have been described in schizophrenia patients, essentially in cortical inhibition. A deficit of intracortical inhibition (ICI) is the most robust finding in this patient population, whereas deficits of the cortical silent period (CSP) and MT have been reported inconsistently [47]. In our protocol, the CSP, ICI, and intracortical facilitation (ICF)

will also be recorded to monitor potential motor intracortical changes following the rTMS treatment over the left TPJ. To this regard, a recent clinical case reported indirect signs of clinical improvement and motor excitability changes via CSP in a pontine stroke patient after rTMS treatment delivered over the left TPJ to treat their AVH [48]. The CSP will be evoked by applying TMS intensity at 120% of the individual MT while patients will perform a hand isometric contraction of approximately 50% of their maximum force. The duration of the CSP will be measured from the end of MEP until the re-occurrence of EMG activity. ICI and ICF will be determined using a paired-pulse paradigm. The conditioning subthreshold stimulus, which will be set at 80% of MT, will be preceded by a suprathreshold stimulus test at 120% of the MT. Interstimulus intervals will be set at 2 and 4 ms for ICI and at 10 and 15 ms for ICF. The EMG activity will be recorded by a computer using System PLUS EVOLUTION software (version 1.04, Micro-med, Mâcon, France).

The MEPs amplitude at 120% of the MT as well as CSP, ICI, and ICF will be obtained prior (W0) and following the rTMS treatment (W3, W7 and W15) and will be used to estimate individual levels of motor cortical excitability between 'responder' and 'non-responder' patients, monitoring potential changes of such across treatment and during follow-up. Electrophysiological measures comparing pre versus post rTMS between 'responders' and 'non-responders' could constitute a potential explanatory marker informing on rTMS mechanism of action.

Biological measures from blood samples Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that plays a key role in neuronal survival and synaptic plasticity (i.e. morphological and physiological changes of synapses induced by neuronal activity changes). BDNF levels may reflect a decrease or increase of brain activity and provide a potential explanatory marker of rTMS effects [49]. Serum BDNF levels will be measured and compared between 'responder' versus 'non-responder' patient groups and also between active rTMS versus sham rTMS stimulated groups of patients. This will allow investigation of rTMS-induced brain plasticity changes [50].

To this end, blood samples will be collected from all patients in the morning (before 10:00 a.m.) at baseline (W0) and after the end of the regime (W3, W7, and W15) in a 3.5 mL serum separator tube (SST™ II Advance, BD Vacutainer, New Jersey, USA). Blood samples will be stored at room temperature for 20 min, then centrifuged at 3500 rpm at 4 °C for 20 min. Serum will be separated from blood and kept in a refrigerator at -30 °C prior to analyses. Serum optical density will be measured at 450 nm

using a microplate reader (EZ Read 400, Biochrom, Cambridge, UK). BDNF concentrations will be determined by comparing the optical density to a standard curve.

Participant timeline

The week prior to the onset of the 10-day rTMS treatment, clinical scales, neuropsychological tests, structural and functional MRI recordings, neurophysiological motor excitability evaluations, and biological markers from blood serum samples will be obtained. Once baseline recordings are completed, the rTMS treatment will start. Each patient will receive a total of 20 sessions of 1 Hz rTMS (1200 pulses/session, two sessions/day from Monday to Friday, over two consecutive weeks), delivered on the left TPJ region. Once the rTMS treatment is completed, many of the same clinical, neuropsychological, neuroimaging, and neurophysiological measures determined during the baseline prior to rTMS regime onset will be recorded again to evaluate the impact of stimulation (Fig. 1).

Data collection and management

A CRF will be used to collect the data for each participant. To preserve patient anonymity, an identification code is allocated during the enrollment phase allowing patient identification on the CRF. Throughout this trial, CRFs will be reviewed to ensure complete and accurate collection of data following each assessment. CRFs will be stored in a locked cupboard for data security. MRI data will be stored on a computer secured by a password and will be identified with the patient's identification code to preserve anonymity.

Statistical analysis

Sample size

The aim of this trial is to investigate the difference in brain functional and structural connectivity in schizophrenia patients receiving an active rTMS treatment and clinically responding to it or not as assessed by an amelioration of their AVH symptoms. Therefore, the sample size was calculated to determine the number of patients to be included in the active rTMS group on the basis of the primary outcome, namely the difference in FA values at baseline between 'responders' and 'non-responders'. Unfortunately, no study provides a significant difference of rs-fMRI measures or FA values for a given tract (such as the left arcuate fasciculus) before and following a clinically effective versus a non-clinically effective rTMS treatment in schizophrenia patients, which would allow us to accurately estimate the adequate sample size for our trial. Nonetheless, FA values are highly reproducible and have a reliable estimation of variance. Therefore, we focused on FA values to determine sample size. Therefore, on the basis of a significant difference in the FA

values between schizophrenia patients and healthy subjects for the left arcuate fasciculus [51] and assuming an α risk of 0.05 and a $1-\beta$ power of 0.80, we estimated the need to include 32 patients for the active rTMS group. To overcome an estimated 10% drop-out, we increased our recruitment needs for active rTMS group to 35 patients. Given a proportion of 'responders' and 'non-responders' to rTMS treatment as the one we propose for AVH in schizophrenia estimated at 40% and 60%, respectively [52], we will divide our cohort into 14 'responders' and 21 'non-responder' patients. According to a prior study [22], a minimum of 14 participants per group ('responders' or 'non-responders') has been deemed sufficient to conduct statistical analysis in neuroimaging and detect a significant effect of rTMS on brain structural connectivity. Moreover, a sham rTMS group of 10 patients will be followed in parallel to control for the placebo rTMS effect on AVH. As a result, the total number of participants required for the study is of 45 patients.

Data analysis

In order to meet the objectives of this trial, structural and functional connectivity data will be processed in two different ways. First, we will compare measures, obtained at baseline (W0), between 'responder' and 'non-responder' patients submitted to active rTMS to identify potential brain biomarkers associated with rTMS response. Secondly, we will compare these same data, before versus after active rTMS, between groups of 'responders' and 'non-responders' to determine explanatory markers of active rTMS-induced AVH improvement. For both steps, we sought to show a significant difference between 'responders' and 'non-responders'. Thirdly, additional exploratory analysis will be performed on clinical, neurophysiological, neuropsychological, and biological measures.

MRI data analysis

Regions of interest (ROIs) Two spherical ROIs corresponding to the rTMS target (left TPJ) and its homotopic region in the right hemisphere (right TPJ) will be generated using the MarsBaR toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net/>) [53]. Each sphere of a 5 mm radius will be centered at $x = -55$, $y = -41$, and $z = 11$ for the left TPJ, and at $x = 55$, $y = -41$, and $z = 11$ for the right TPJ. MNI atlases will be used to define ROIs containing the nodes of the DMN and the language network. The masks of the left and right frontal inferior gyri and posterior cingulate cortex will be extracted from the WFU PickAtlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>). A mask of the corpus callosum will be manually drawn on a T1-weighted MNI template using the Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB)

Software Library (FSL 5.0.9, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). For tractography analyses, the same ROI will be de-normalized from the MNI space to the individual space using the inverse transformation obtained from the VBM8 toolbox.

Structural connectivity analysis Diffusion images will be preprocessed using FSL software and then processed for probabilistic diffusion tractography with MRtrix3 software (<http://www.mrtrix.org/>). Diffusion volumes will be corrected for motion and geometric distortions induced by eddy currents. The constrained spherical deconvolution method will be used to estimate the fiber orientation distribution function (ODF) in MRtrix3 [54]. In the native space of each subject, a seed-to-target analysis will be performed to reconstruct the tracts of interest included in the DMN and the language network (arcuate fasciculus, corpus callosum).

Fiber-tracking maps will be created for each subject by using FSL software (data preprocessing) and MRtrix3 software (diffusion images) [54]. Using a voxel-wise model of diffusion (the Q-ball model), the maximum-likelihood solution for fiber orientation within each voxel will be represented by an ODF on the location of the fiber trajectory. The ODF characterizes the orientation dependency of the diffusion probability density function of water molecules in several possible directions for each voxel. This model can be used to track complex fiber configurations. The ODF information obtained from constrained spherical deconvolution will be used with a suitable fiber-tracking algorithm to infer connectivity of crossing fibers. We will use a probabilistic streamline algorithm with the entire ODF as a probability density function (ODF threshold = 0.1; step size = 0.5 mm x voxel size; radius of curvature = 1 mm; up-sampling of DWIs, data to 1 mm). In the native individual space, we will perform a seed-to-target analysis from ROIs of the networks of interest (see Region of interest section). These regions will include the bilateral TPJ, the inferior frontal gyri and the corpus callosum. We will use the following probabilistic tractography algorithm: the number of fibers (streamlines) connecting a seed voxel to a target voxel will be calculated by sampling 1 million draws for each fiber connecting the seed to the target. The pair-wise connections of the DMN and the language networks will be reconstructed for each subject.

Once tracts are reconstructed, one complementary measure will be considered. FA values will be measured along the tracts of interest. Along-tract measures of FA will be obtained on the basis of B-spline resampling of the fibers and averaging the FA values for each individual fiber on a given location (elastic model with 30 points in space at analogous anatomical locations in each individual) [29]. For instance, for the language network, the posterior location will be defined on the ROI

of the TPJ, whereas the anterior location will be defined as the level of the ROI of the Broca areas. Mean FA values will be calculated at each point of the mean fiber along the y axis to check for local differences at specific points of the tract. A linear mixed-effects model will be applied serially for each tract and permutation methods will be performed to adjust the p values and control the Type 1 error.

Resting-state functional connectivity analysis Statistical parametric mapping software (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) will be used for image processing (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). The functional images will be interpolated in time to correct for phase advance during volume acquisition, and will be realigned with the first image of each session. The anatomical image and the realigned functional images of each subject will then be normalized to a common standard space by using the MNI template (DARTEL [55]). The functional data will be spatially smoothed with a 4-mm full-width at half-maximum Gaussian filter and temporally filtered (0.01–0.08 Hz) with a 128-s period high-pass filter.

Functional connectivity analysis will be performed [56–59]. The correlations in spontaneous BOLD fluctuations reflect the inter-regional correlations in neuronal variability [60, 61]. The averaged time course will be obtained from a previously defined ROI (posterior cingulate cortex for the DMN, TPJ for the language network). The correlation analysis will be performed in a voxel-wise way to generate the functional connectivity map. The correlation coefficient map will be converted into a z map by Fisher's r -to- z transform to improve the normality [62] (Data Processing Assistant for Resting-State fMRI [63], <http://www.restfmri.net>). For each network of interest (DMN, language network), the second level analysis will be performed using a two-tailed, two-sample t test on the z -score maps to show group differences on connections of the DMN and language networks.

Effective connectivity analysis will be performed using DCM with the DCM10 routine implemented in Statistical Parametric Mapping software 12. The first eigenvectors will be extracted from the ROIs representing the DMN and language networks (see 'Regions of interest' section). The a priori models will be based on anatomical connections, considering a fully connected model of the DMN and language network. Intrinsic connectivity will be defined as the endogenous connectivity parameter without driving input [31]. The intrinsic connectivity values will be obtained for each subject in the best model of each network that will be considered for group analysis. Bayesian model selection [64, 65] will be used to determine the best model between unilateral and

bilateral connections. Expected posterior model probabilities and exceedance probabilities will be computed. The group analysis on the DCM parameters will only include the model that will best fit the data. Within each group, one sample t test will be conducted to examine whether the parameters of the model that best fits the data will have significant non-zero values. Two-sample t tests will be used to identify group differences in intrinsic connectivity on each connection. The same will be performed for the DMN to examine whether rTMS has a specific effect on the language network or a more global effect on attentional mechanisms.

Demographic, clinical, neurophysiological, neuropsychological and biological data analysis

Socio-demographic data will be compared between the active rTMS and the sham rTMS groups, and also between the 'responder' and 'non-responder' groups, using a two-sample t test (Student's t test) or a χ^2 test.

To control for the rTMS treatment efficacy, a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) will be performed on AHRS with time (before/after rTMS) as the within-subject factor and group (active rTMS/sham rTMS) as the between-group factor (based on the per-protocol principles). The same strategy will be followed for clinical, neurophysiological, neuropsychological, and biological data. Post-hoc pair-wise comparisons will be performed using a two-sample t test (Student's t test) or χ^2 test. Bonferroni correction will be applied as a multiple comparison adjustment to reduce the chances of a false positive result. Normality of data distribution (Shapiro–Wilk's test) and equality of variances (Levene's test) will be previously verified. All data will be presented as mean \pm standard deviation. For all tests, statistical significance will be set as $p \leq 0.05$.

Discussion

Several meta-analyses support significant reduction of AVH severity in schizophrenia following a multi-day 1 Hz rTMS regime [12–19], spurring hopes for rTMS for this indication. Nonetheless, the high level of interindividual variability in clinical responses has weakened enthusiasm about its clinical efficacy and the topic remains debated. In this context, the identification of biomarkers predictive of positive clinical response could help clarify the situation and provide more effective, suitable, and customized treatments for AVH in schizophrenia. Moreover, by identifying patients who are most likely to respond before therapy is applied, clinical indications could be fine-tuned and, thus, general outcomes could be improved. In our trial, functional and structural neuroimaging datasets recorded prior and following the rTMS therapy will be employed to better characterize mechanisms underlying the emergence of AVH, evaluate

the impact of a multiday rTMS regime, and gauge ability to drive enduring recovery.

The protocol proposed for our trial follows previously established recommendations on therapeutic uses of rTMS for the treatment of AVH, using 1 Hz rTMS over the left TPJ region [66]. However, to date, no clear guidelines exist to titrate other stimulation parameters, such as rTMS intensity (established between 90% and 100% of the MT) or the number of total sessions (or cumulated sessions per day) necessary to achieve stable recovery in the shortest possible period (10 sessions over 1–2 weeks remain the most common protocol), which vary greatly across studies [66]. Moreover, no established guidelines seem to exist yet with regards to the maximal number of pulses to be delivered per session. Nonetheless, to our knowledge, no study included in the guidelines for therapeutic use of rTMS [66] or cited in the 11 meta-analyses addressing the effect of rTMS on auditory hallucinations in schizophrenia from 2007 to 2018 [13–18, 67–69] seem to use more than 1200 pulses per session. To remain consistent with prior literature and convince the Institutional Review Board of the safety of our interventions we took the decision to align ourselves with established recommendations or prior peer-reviewed publications in the field.

In this protocol, we chose to administer two sessions of 1200 pulses of 1 Hz rTMS per day (interleaved by a TMS-free 1 h interval) across two consecutive weeks, from Monday to Friday (10 days in total). The doubling of daily rTMS sessions aims to increase the total number of delivered stimuli, enhance effect magnitude and duration, and shorten stimulation regime duration. To this regard, fundamental studies evaluating changes of primary motor cortex excitability in healthy participants have shown, for example, that the higher the number of stimuli, the longer the duration of rTMS inhibitory effects [70, 71].

During the description of the study to patients, the investigators will clearly specify that rTMS therapy occurs daily over two consecutive weeks (except on weekends). After the inclusion phase, a prospective schedule for the rTMS sessions (and other appointments) will be proposed to be approved by each patient. If necessary, the appointment time can be modified and adapted to the patient requirements. If once duly informed about the schedule, a patient declares that they cannot attend all the planned rTMS sessions over 2 weeks, they will not be included in the study. In that case, an active rTMS treatment with a more flexible schedule can be offered to these patients, outside this research protocol. If the participant misses an appointment, it is possible to shift the sessions of a day. In case a patient stops attending the rTMS sessions before the end of the treatment or if they are unable to attend to more than two consecutive

rTMS sessions for any reason, investigators will consider that the established research protocol is no longer respected. The participant will then be withdrawn from the study and their data will not be considered in the analyses. This situation will not suppose any change for the medical attention or treatment the patient undergoes in our institution.

Regarding potential rTMS targets in AVH, work published by Hoffman et al. [25, 72] has shown that active (but not sham) rTMS over the left TPJ induces higher levels of clinical improvement than stimulation on temporal and frontal areas. Therefore, the current protocol will employ MRI-based neuronavigation to localize the Wernicke's area in the left TPJ according to specific spatial coordinates (MNI coordinates: $x = -69$, $y = -41$, $z = 11$) on each individual participant MRI.

It is also important to mention that, although the main and primary outcome goal of our project is the identification of structural and functional brain biomarkers of clinical response, our rTMS protocol includes a sham rTMS group to control for the placebo effect of rTMS therapy on AVH. In an attempt to meet the main objective of our trial within a reasonable time period, which is to identify biomarkers associated with clinical response, we here decided to assign as many participants as we could possibly recruit and treat (given sample size calculations and allotted time and resources) to an active rTMS treatment. Consequently, an unequal lower number of patients ($n = 10$ patients, i.e., 22% of the final sample) will be randomized to the sham rTMS group which is used to verify the known lack of recovery of enduring AVH when no effective intervention is applied.

In our study, we propose a stratified randomization based on sex only although a stratification by sex and age would be more complete. Nonetheless, we are bound to study two groups (active rTMS $n = 35$ and placebo rTMS $n = 10$) with an unequal number of patients, and therefore the stratification on sex as well as age ranges would be more complex. We have currently defined two strata – male and female. If we were to add the variable 'age', we would have to deal with a much higher number of strata (two for gender and, for example, three for age: 18–35, 35–50, and 50–65 years old), and this would significantly slow down or seriously compromise the recruitment process in the time allotted to complete the study. Nonetheless, sex and age will be added as covariables in the statistical analyses.

Importantly, in our trial, we will define clinical response to active rTMS as a reduction of 50% in the HCS measured at the end of rTMS treatment (W3) compared to baseline evaluation (W0); this criteria of response is commonly found in rTMS studies in schizophrenia [27, 52, 73, 74]. Nevertheless, the response criteria may vary in some studies in which 'responders' are defined as

patients showing a reduction of 30% in the PSYRATS [75, 76] or the AHRS scale [77]. Even though different scales such as the PSYRATS or the AHRS scales have both been shown to exhibit good psychometric reliability, the HCS seems to be the most sensitive to rTMS effects on AVH [13, 69] and thus will be applied to classify patients as 'responders' or 'non-responders' to rTMS. Using this same criterion to classify patients with positive (for 'responders') or negative (for 'non-responders') clinical responses to rTMS, our protocol predicts 40–50% success rate, thus proving beneficial for at least half of actively stimulated patients.

With regards to the neuroimaging datasets, three sequences (structural 3D-T1 MRI, functional rs-fMRI, and DWI) will be acquired prior and following the multiday rTMS protocol. MRI acquisition sessions will take approximately 30 min for each patient. Schizophrenia patients could have difficulty staying quiet and motionless for a long time in an unnatural environment such as the MRI bore. Thus, the final rs-fMRI sequence chosen, which is relatively short compared to similar studies in healthy participants, is the result of a tight compromise that aims to optimize the investigation of brain functional connectivity in this specific population.

In our trial, we will also determine the levels of BDNF in blood serum for each subject at baseline (W0) and at several stages following the end of the rTMS regime (W3, W7 and W15). BDNF plays a key role in neuronal survival, neurogenesis, the growth of dendrites and axons, synapse formation and synaptic strength gain [78]. Thus, increases of this factor may likely reflect or impact the level of brain plasticity and excitability changes induced by rTMS [49], which could potentially correlate with the magnitude of rTMS effect on AVH in schizophrenia patients. Moreover, baseline blood levels of BDNF could be predictive of clinical response.

Our trial also integrates an evaluation of several cognitive domains, which can either be altered in schizophrenia patients or could be modified by the 10-day rTMS treatment delivered to the left TPJ, thus informing about the cognitive domain selectivity of stimulation. The completion of all these tests takes at least 2 h at baseline (W0) and post rTMS regime (W3) evaluations. For practical reasons and to ensure patient compliance and reliability, evaluations have been planned and adapted to last no more than 1 h. Consequently, several tests (particularly the Hanoi Tower, the verbal memory task, the task of Corsi or MEM battery, and an autobiographical memory task) have been removed. For the same reason, detailed neurophysiological measurements will not be performed at W7 and W15 post rTMS treatment.

Another point we discussed about neuropsychological assessment is the estimation of a patient's premorbid intellectual functioning. A very detailed assessment of

premorbid intellectual status was not included in our study since it would increase the time spent on cognitive assessments for patients. Indeed, this assessment takes approximately 90 min using the Wechsler Adult Intelligence Scale or 40 min using a short form of this. An alternative, the National Adult Reading Test, is used for estimating premorbid intelligence levels and could take just a few minutes. Nonetheless, this test consists of 50 words, graded in difficulty, whose pronunciation cannot be determined from their spelling. Unfortunately, our protocol will include patients with sufficient knowledge of the French language although not necessarily be French-native speakers and, as such, the outcomes of the National Adult Reading Test could be biased.

In conclusion, the current clinical trial will investigate how brain structural and functional connectivity at the network level may influence rTMS impact on AVH severity, and also address how the rTMS treatment can modulate brain function and induce clinical improvement for this symptom in schizophrenia patients. Our study will provide new insights to treat AVH with rTMS in schizophrenia and, by identifying structural and functional connectivity biomarkers of the clinical response to rTMS stimulation in AVH, eventually contribute significantly to refine this indication and allow the customization of therapeutic protocols.

Trial status

The first version of this protocol was approved on 28 April, 2015. The first participant was included in the study on 14 November, 2015. The local Ethics Committee accepted an amendment we requested to add a sham rTMS group on 1 December, 2015. This second and final version of the protocol is currently in the recruitment phase. The end of the recruitment phase is currently estimated for December 2018.

Additional file

Additional file 1: SPIRIT 2013 Checklist: recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents. (DOC 122 kb)

Abbreviations

AHRS: Auditory Hallucinations Rating Scale; AVH: auditory verbal hallucinations; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CRF: case report form; CSP: cortical silent period; DCM: dynamic causal modelling; DMN: Default Mode Network; DWI: diffusion weighted-images; EMG: electromyographic; FA: fractional anisotropy; FOV: field of view; FSL: Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) Software Library; HCS: Hallucinations Change Score; ICF: intracortical facilitation; ICI: intracortical inhibition; MEPs: motor-evoked potentials; MNI: Montreal Neurological Institute; MRI: magnetic resonance imaging; MT: motor threshold; ODF: orientation distribution function; PSYRATS: Psychotic Symptom Rating Scale; ROI: region of interest; rs-fMRI: resting-state functional MRI; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; TE: echo time; TPJ: temporo-parietal junction; TR: repetition time; W: week

Acknowledgments

Dr. Antoni Valero-Cabré's lab is supported by research grants by the IHU-A-ICM-Translational, ANR project Générique "OSCILOSCOPUS", ANR project Flag Era-JTC-HBP "CAUSALTOMICS", PHRC Regional "NEGLECT", PHRC National "STIM-SD", and the Naturalia & Biologia Foundation.

Dissemination policy

The findings of this trial will be published in international peer-review journals and also presented in national and international meetings. The most significant results will be also communicated to the associations of schizophrenia patients at the end of the trial. The trial has been registered in ClinicalTrials.gov website (NCT02755623) and will be updated during the progress of the study.

Funding

Funding of MRI for this study will be provided by the Établissement Public de Santé (EPS) Ville-Evrard (Neuilly-sur-Marne, France). The Clinical Research Unit of the EPS Ville-Evrard covered the publication costs of this paper. The funding sponsor does not have any role in the study design, data collection and management, and does not participate written reports and publications.

Authors' contributions

All authors read and approved the current manuscript. FT, AV-C and DJ, who contributed to the conception and design of the clinical trial, will be in charge of co-coordinating the clinical study. FT will contribute to patient recruitment and data collection. FT and AV-C wrote and perfected the current manuscript. FT, AV-C and DJ will contribute to data analyses, data interpretation, and manuscript writing. PSKA will be in charge of delivering the rTMS protocol and carry out neurophysiological and biological assessments. VM designed and will provide help in statistical analyses and participant randomization techniques. CG will contribute to neuroimaging data analyses. FD, OB, CI, SBZ, RB, NB, and DJ will either help in delivering the rTMS treatment or perform evaluation work during the clinical trial (including neuro-psychological, clinical, neurophysiological, and biological blood sample assessments). To ensure double-blindness, note that research or clinical personnel in charge of patient baseline or follow-up evaluations will not participate in delivering the rTMS treatment.

Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the CPP Ile-de-France III ethics committee (reference: ID RCB N°2014-A01595-420) and is in accordance with the Declaration of Helsinki and French legislation (article L1121-1 and R1121-1 of the Public Health Code). All participants gave written informed consent, which were gathered by the main investigator. This study is registered on ClinicalTrials.gov (NCT02755623).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Unité de Recherche Clinique, Établissement Public de Santé Ville-Evrard, 202 avenue Jean Jaurès, 93332 Neuilly-sur-Marne, France. ²Cerebral Dynamics, Plasticity and Rehabilitation Group, Frontlab, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épineière, CNRS UMR 7225, INSERM UMRs 1127 and Université Pierre et Marie Curie, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. ³Laboratory for Cerebral Dynamics Plasticity and Rehabilitation, Boston University School of Medicine, 700 Albany Street, Boston, MA W-702A, USA. ⁴Movement Investigations and Therapeutics, MOVIT, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épineière, CNRS UMR 7225, INSERM UMRs 1127 and Université Pierre et Marie Curie, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. ⁵Laboratoire de psychopathologie et de neuropsychologie, Université Paris 8, 2 rue de la Liberté, 93526 Saint-Denis, France.

Received: 23 October 2018 Accepted: 21 March 2019

Published online: 23 April 2019

References

- Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*. 1995;3:89–97.
- Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 1998;30:115–25.
- Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull*. 1991;17:27–49.
- Llorca PM, Pereira B, Jardri R, et al. Hallucinations in schizophrenia and Parkinson's disease: An analysis of sensory modalities involved and the repercussion on patients. *Sci Rep*. 2016;6:1–9.
- Geoffroy PA, Houenou J, Duhamel A, Amad A, De Weijer AD, Curčić-Blake B, Linden DEJ, Thomas P, Jardri R. The arcuate fasciculus in auditory-verbal hallucinations: A meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophr Res*. 2014;159:234–7.
- Thomas F, Moulrier V, Valéro-Cabrè A, Januel D. Brain connectivity and auditory hallucinations: In search of novel noninvasive brain stimulation therapeutic approaches for schizophrenia. *Rev Neurol (Paris)*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.09.001>.
- Curčić-Blake B, Liemburg E, Vercammen A, Swart M, Kneegting H, Bruggeman R, Aleman A. When Broca goes uninformed: reduced information flow to Broca's area in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophr Bull*. 2013;39:1087–95.
- Alonso-Solís A, Vives-Gilbert Y, Grasa E, et al. Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*. 2015;161:261–8.
- Vercammen A, Kneegting H, den Boer JA, Liemburg EJ, Aleman A. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry*. 2010;67:912–8.
- Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex*. 2013; 23:1108–17.
- Paus T. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*. 2001;14:1405–11.
- Aleman A, Sommer IEC, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:416–21.
- Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatr*. 2008;53:577–86.
- Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;108:11–24.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:873–84.
- Demeulemeester M, Amad A, Bubrowsky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry*. 2012;71:15–6.
- Otani VHO, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;1501:1–6.
- He H, Lu J, Yang L, Zheng J, Gao F, Zhai Y, Feng J, Fan Y, Ma X. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: a PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017; 128:716–24.
- Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry*. 2018;49:69–77.
- Du L, Liu H, Du W, Chao F, Zhang L, Wang K, Huang C, Gao Y, Tang Y. Stimulated left DLPFC-nucleus accumbens functional connectivity predicts the anti-depression and anti-anxiety effects of rTMS for depression. *Transl Psychiatry*. 2018;7:3.
- Andoh J, Matsushita R, Zatorre RJ. Asymmetric interhemispheric transfer in the auditory network: evidence from TMS, resting-state fMRI, and diffusion imaging. *J Neurosci*. 2015;35:14602–11.
- Quentin R, Chanes L, Migliaccio R, Valabrègue R, Valero-Cabrè A. Frontotectal white matter connectivity mediates facilitatory effects of non-invasive neurostimulation on visual detection. *Neuroimage*. 2013;82:344–54.
- Voineskos AN, Farzan F, Barr MS, Lobaugh NJ, Mulsant BH, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The role of the corpus callosum in transcranial magnetic stimulation induced interhemispheric signal propagation. *Biol Psychiatry*. 2010;68:825–31.
- Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*. 2013;73:1008–14.
- Hoffman RE, Wu K, Pittman B, Cahill JD, Hawkins KA, Fernandez T, Hannestad J. Transcranial magnetic stimulation of Wernicke's and Right homologous sites to curtail "voices": a randomized trial. *Biol Psychiatry*. 2013;73:1008–14.
- Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Ulivelli M, Bartalini S, Miniussi C, Giovannelli F, Passero S. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol*. 2007;118:709–16.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:49–56.
- Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, Carroll K, Krystal JH. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: Safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry*. 2005;58:97–104.
- Colby JB, Soderberg L, Lebel C, Dinov ID, Thompson PM, Sowell ER. Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis. *Neuroimage*. 2012; 59:3227–42.
- Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, He Y, Yan CG, Zang YF. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One*. 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025031>.
- Di X, Biswal BB. Identifying the default mode network structure using dynamic causal modeling on resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2014;86:53–9.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97–113.
- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*. 2000;355:1073–5.
- Kay S, Flszbein A, Opfer L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261–76.
- Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med*. 1999;29:879–89.
- Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;(7):49–58.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993; (22):39–44.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–83.
- Godefroy O, Grefex. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique. Marseille: Solal; 2008.
- Golden C. Stroop Color and Word Test. Chicago: Stoelting; 1978.
- Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. *Cogn Psychol*. 1975;7:268–88.
- Poitrenaud J, Deweer B, Kalafat M, Van der Linden M. Adaptation en Langue Française du California Verbal Learning Test. Paris: ECPA; 2007.
- Wechsler D. Echelle clinique de mémoire – troisième édition (MEM-III). Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 2001.
- Danion JM, Cuervo C, Piolino P, Huron C, Riutort M, Peretti CS, Eustache F. Conscious recollection in autobiographical memory: an investigation in schizophrenia. *Conscious Cogn*. 2005;14:535–47.
- Roux FE, Durand JB, Réhault E, Planton S, Draper L, Démonet JF. The neural basis for writing from dictation in the temporoparietal cortex. *Cortex*. 2014; 50:64–75. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.09.012>.
- Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Letter to the Editor: Left-handedness and rTMS for auditory verbal hallucinations: Should left-handers be treated the same as right-handers?

Fanny Thomas^{*}, Clélia Passemard, Dominique Januel

Unité de Recherche Clinique, Etablissement Public de Santé Ville-Evrard, 202, avenue Jean-Jaurès, 93332 Neuilly-sur-Marne Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 January 2018

Received in revised form 30 March 2018

Accepted 3 April 2018

Available online xxxx

Dear Editor,

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a non-invasive, focal neurostimulation technique using electromagnetic pulses. These pulses induce a brief electrical current in the underlying cortical tissue that can modulate the excitability of the targeted area and its associated network. Several meta-analyses have demonstrated a promising therapeutic efficacy of this treatment against auditory verbal hallucinations (AVHs) in schizophrenia (Kennedy et al., 2018). In this context, rTMS is generally administered using a low-frequency (1 Hz) stimulation pattern delivered to the left temporo-parietal junction (TPJ). This rTMS target was determined from functional neuroimaging results, which reported left TPJ hyperactivity associated with AVHs (Silbersweig et al., 1995). These findings were established from right-handed patients only, but differences in brain activations linked to AVHs between left- and right-handed patients were reported (Dierks et al., 1999).

Although there have been a high number of clinical studies on the efficacy of rTMS, only a few studies have included left-handed schizophrenia patients (Fitzgerald et al., 2005; Vercammen et al., 2010), who were all treated the same as right-handers. None of the clinical studies have investigated possible rTMS response differences between these two groups. The purpose of this letter is to question the validity of using the same rTMS treatment to treat AVHs in right- and left-handed schizophrenia patients.

Importantly, rTMS parameters are currently based on functional neuroimaging results, and yet there is insufficient research to determine if the neural bases of AVHs in left-handed patients are similar to those in right-handers. However, it is commonly accepted that left- and right-handed healthy individuals show differences in hemispheric dominance for some cognitive functions, particularly language. AVHs are linguistic perceptions that are experienced by the patients without appropriate

external stimuli, and are strongly related to brain activations in language-associated regions. In healthy subjects as well as schizophrenia patients, a significant reduction in left hemispheric dominance was reported in the language network in non-right-handers (left-handed and ambidextrous people) compared to right-handers (Razafimandimby et al., 2011). Moreover, this reduction was associated with more severe AVHs in schizophrenia (Ocklenburg et al., 2013). Therefore, left-handed patients would be more likely to experience more persistent AVHs compared to right-handers (Tyler et al., 1995). In short, handedness influences hemispheric dominance for language, and thus could alter brain activations associated with AVHs in schizophrenia. Therefore, rTMS could be less effective if handedness is not taken into account.

One clinical study supports this hypothesis, showing a greater reduction in AVHs after 1 Hz-rTMS over the right TPJ, compared to the same rTMS over the left TPJ, in a left-handed patient (Sperling et al., 2011). In the same way, in bulimic patients, opposite clinical effects on mood were reported between right- and left-handers, after rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (Van den Eynde et al., 2012).

To conclude, handedness is an important factor that affects hemispheric lateralization, and so it should be considered for lateralized treatments such as rTMS. Not considering handedness could contribute to a greater variability in treatment response to rTMS, and could even constitute a non-response factor in left-handed patients with schizophrenia. Findings suggest that left- and right-handed patients with AVHs have different language lateralization. Also, the neural bases of AVHs may be different between left- and right-handed patients. To date, left-handed patients have received the same rTMS therapy as right-handed patients, but there could be a more suitable treatment for left-handers. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

References

- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., Singer, W., 1999. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22: 615–621. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80715-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80715-1).
- Fitzgerald, P.B., Benitez, J., Daskalakis, J.Z., Brown, T.L., Marston, N.A.U., de Castella, A., Kulkarni, J., 2005. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25:358–362. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000168487.22140.7f>.
- Kennedy, N.I., Lee, W.H., Frangou, S., 2018. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Psychiatry* 49:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.12.025>.
- Ocklenburg, S., Westerhausen, R., Hirnstein, M., Hugdahl, K., 2013. Auditory hallucinations and reduced language lateralization in schizophrenia: a meta-analysis of dichotic listening studies. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 19:410–418. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001476>.

^{*} Corresponding author.

E-mail address: fanny.thomas1@gmail.com. (F. Thomas).

- Razafimandimby, A., Tzourio-Mazoyer, N., Mazoyer, B., Maïza, O., Dollfus, S., 2011. Language lateralization in left-handed patients with schizophrenia. *Neuropsychologia* 49:313–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.025>.
- Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenck, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S.E., Schnorr, L., 1995. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* <https://doi.org/10.1038/378176a0>.
- Sperling, W., Kornhuber, J., Biermann, T., 2011. Bilateral temporal 1 Hz rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) treatment in a left-handed patient with imperative auditory hallucinations. *Pharmacopsychiatry* 44:39–41. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265196>.
- Tyler, M., Diamond, J., Lewis, S., 1995. Correlates of left-handedness in a large sample of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 18, 37–41.
- Van den Eynde, F., Broadbent, H., Guillaume, S., Claudino, A., Campbell, I.C., Schmidt, U., 2012. Handedness, repetitive transcranial magnetic stimulation and bulimic disorders. *Eur. Psychiatry* 27:290–293. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.08.015>.
- Vercammen, A., Knegtering, H., Liemburg, E.J., den Boer, J.A., Aleman, A., 2010. Functional connectivity of the temporo-parietal region in schizophrenia: effects of rTMS treatment of auditory hallucinations. *J. Psychiatr. Res.* 44:725–731. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.011>.



Unexpected Improvement of Hand Motor Function with a Left Temporoparietal Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Regime Suppressing Auditory Hallucinations in a Brainstem Chronic Stroke Patient

OPEN ACCESS

Edited by:

Paul Croarkin,
Mayo Clinic Minnesota,
United States

Reviewed by:

Daphne Voineskos,
Centre for Addiction and
Mental Health, Canada
Ephrem Takele Zewdie,
University of Calgary, Canada
Bernadette T. Gillick,
University of Minnesota,
United States

*Correspondence:

Antoni Valero-Cabré
antoni.valerocabre@icm-institute.org;
Dominique Januel
domjanuel@gmail.com

[†]These senior authors have
contributed equally to this work.

Specialty section:

This article was submitted to
Neuroimaging and Stimulation,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 29 August 2017

Accepted: 14 November 2017

Published: 28 November 2017

Citation:

Thomas F, Bouaziz N, Amengual JL,
Andrianisaina PS-K, Gaudeau-
Bosma C, Moullet V, Valero-Cabré A
and Januel D (2017) Unexpected
Improvement of Hand Motor Function
with a Left Temporoparietal
Low-Frequency Repetitive
Transcranial Magnetic Stimulation
Regime Suppressing Auditory
Hallucinations in a Brainstem
Chronic Stroke Patient.
Front. Psychiatry 8:262.
doi: 10.3389/fpsy.2017.00262

Fanny Thomas^{1,2}, Noomane Bouaziz¹, Julià L. Amengual², Palmyre Schenin-King
Andrianisaina¹, Christian Gaudeau-Bosma¹, Virginie Moullet¹, Antoni Valero-Cabré^{2,3,4,5*}
and Dominique Januel^{1*†}

¹Unité de Recherche Clinique, Etablissement Public de Santé Ville-Evrard, Neuilly sur Marne, France, ²Université Pierre et Marie Curie, CNRS UMR 7225-INSERM UMRS S975, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et la Moelle (ICM), Paris, France, ³UMR 7225 CRICM CNRS, Université Pierre et Marie Curie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France, ⁴Laboratory for Cerebral Dynamics Plasticity and Rehabilitation, Boston University School of Medicine, Boston, MA, United States, ⁵Cognitive Neuroscience and Information Technology Research Program, Open University of Catalonia (UOC), Barcelona, Spain

We here report paradoxical hand function recovery in a 61-year-old male tetraparetic chronic patient following a stroke of the brainstem (with highly degraded right and abolished left-hand finger flexion/extension disabling him to manipulate objects) who experienced insidious auditory hallucinations (AHs) 4 years after such event. Symptomatic treatment for AHs was provided with periodical double sessions of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (daily 1 Hz, 2 × 1,200 pulses interleaved by 1 h interval) delivered to the left temporoparietal junction across two periods of 5 and 3 weeks, respectively. At the end of each stimulation period, AHs disappeared completely. Most surprisingly and totally unexpectedly, the patient experienced beneficial improvements of long-lasting impairments in his right-hand function. Detailed examination of onset and offset of rTMS stimulation regimes strongly suggests a temporal relation with the remission and re-appearance of AHs and also with a fragile but clinically meaningful improvements of right (but not left) hand function contingent to the accrual of stimulation sessions. On the basis of post-recovery magnetic resonance imaging structural and functional evidence, mechanistic hypotheses that could subtend such unexpected motor recovery are critically discussed.

Keywords: brainstem stroke patient, auditory hallucinations, repetitive transcranial magnetic stimulation, left temporoparietal junction, motor function

INTRODUCTION

Stroke patients can often develop neuropsychiatric symptoms such as depression (61% of cases), eating disorders (33%), anxiety (23%) or psychosis, i.e., delusion (2%), and hallucinations (1%) (1). Clinical reports have described in patients suffering acute strokes in the cortex, the thalamus or the brainstem, insidious visual (2, 3), and/or auditory hallucinations (AHs) (3–7).

Widely employed during the last two decades to improve depression, transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive brain stimulation technology able to modulate the excitability of specific cortical sites and their associated networks. When applied in repetitive patterns of magnetic pulses, a modality known as repetitive TMS (rTMS), this approach can modulate regional brain activity and behavioral performance beyond the duration of the stimulation itself. The accrual of periodical neuromodulation effects (known as *offline* or after effects) may drive long-lasting activity changes. These effects have shown therapeutic promise for the rehabilitation of neurological and psychiatric symptoms caused by alterations of cortical excitability, in patients having suffered cortical or subcortical strokes (8–10). Back to the neuropsychiatric domain, multi-day regimes of low-frequency rTMS delivered to the left temporoparietal junction (TPJ) have shown efficacy in the treatment of AHs in schizophrenia patients (11–14). The choice of this brain target was determined from neuroimaging studies that reported hyperactivity of the temporoparietal axis associated with AHs (15, 16). A low-frequency inhibitor pattern of rTMS is used to reduce this hyperactivity in the area.

In this context, we here present the clinical case of an adult male patient who experienced insidious AHs 4 years after surviving a stroke impacting his brainstem that left him with a tetra-paresia, abolished left-hand activity and highly limited right hand function. Symptomatic treatment for AHs was provided in our psychiatry unit using periodical low-frequency rTMS sessions delivered to the left TPJ. As a result of such treatment, AHs disappeared completely. Most importantly the patient and his immediate circle of relatives and therapists, naïve about potential uses of rTMS for poststroke motor rehabilitation, reported beneficial improvements of right-hand function. After the rTMS therapy, we followed-up the patient for several months even if he no longer experienced any psychiatric symptoms. The patient gave written consent to conduct the rTMS and to publish this case report.

CASE PRESENTATION

We report the single clinical case of a 61-year-old right-handed male patient suffered a brainstem ischemic stroke caused by a thrombosis of the basilar artery and a dissection of the right vertebral artery at 55 years of age. He was treated with thrombolytic drugs, which proved ultimately ineffective and did not prevent the induction of irreversible stroke damage in several brain regions. T1 sequence magnetic resonance imaging (MRI) images acquired at the time of admission in the emergency room revealed a large lesion in the bulbo-pontine junction impinging on part of the left cerebral peduncle, and also small areas of ischemic damage in right cerebellar and left capsulo-thalamic structures. The patient was clinically diagnosed with an incomplete locked-in syndrome and tetra-paresia. Months following the stroke, the patient started several motor rehabilitation regimes aiming to preserve further functional loss and eventually improve the function of his four limbs, his face and trunk, favoring walking, equilibrium and allowing manual control of an automated wheelchair, ensuring for the patient a certain level of autonomy. After ~4 years of intense

rehabilitation, the clinical status of the patient was characterized by a severe dysarthria and enduring tetra-paresia, impacting dramatically the left side of his body, including his left upper and lower limbs, and allowing only slight voluntary movements with his left fifth hand finger. In contrast, motion of his right hemibody parts was better preserved, allowing him to mobilize himself by operating an automated wheelchair with wrist flexion/extension movements. Regardless, his right hand opened incompletely and fine finger motor skills remained very limited, making manipulation of small items impossible. Additional rehabilitation regimes were implemented to improve swallowing difficulties (often conveying saliva and food to respiratory airways) and phonation disorders, which both endured regardless of the rehabilitation regimes. Oral communication was affected, nonetheless, the patient remained at all times fully able to understand verbal and written language and follow instructions. A neuropsychological assessment suggested significant memory encoding impairments, and limited attention and mental flexibility.

Forty-nine months (~4 years) following the stroke event, the patient experienced AHs as “*someone speaking to him on his left ear*” and reported such as the voice of his female speech therapist. He also suffered a continuous flow of persecutory AHs, described as voices professing insults addressed to his person. Nonetheless, AHs were not spontaneously reported to medical personnel by the patient himself but rather communicated by his relatives. Importantly, the patient did not show any prior history of psychiatric disorders or drug abuse before stroke. AHs initially disappeared spontaneously 3 months following the onset of such events. Nonetheless, only 9 months thereafter, AHs reappeared under an even more disturbing form, preventing the patient from sleeping and triggering unprecedented aggressive behavior. AHs were initially treated with neuroleptic medication (hemibody, 3 mg/day orally), however, this treatment was subsequently discontinued due to poor tolerance. Nineteen months later, the patient experienced again AHs, this time associated with a paranoid delusion and a depressive syndrome. Delusion and depression disappeared with antidepressant medication (Paroxetine, 20 mg/day orally), nonetheless AHs persisted.

A previously tested therapeutic regime using low-frequency (1 Hz) rTMS delivered to the left TPJ (17, 18) was prescribed to treat hallucinatory symptoms reported as being highly impairing and disabling by patient's relatives. The first 1 Hz rTMS session over the left TPJ was delivered 20 months following the onset of AHs and 69 months (i.e., 5 years and 9 months) following the stroke event. **Figure 1** indicate the different events (stroke, episodes of AHs, and rTMS therapy) presented in this clinical case. At the time of arrival, the patient was taking aspirin (Kardelic, 300 mg/day orally) to thin the blood and prevent clots; bromide pyridostigmine (Mestinon, 60 mg/day orally) for the treatment of myasthenia and intestinal tonus loss and a proton pump inhibitor (Lansoprazole, 15 mg/day orally) to prevent gastric acidity and reflux.

THERAPY AND INVESTIGATIONS

Sessions of rTMS treatment were delivered with a standard 70 mm figure-of-eight coil (Air Film coil), attached to a Magstim

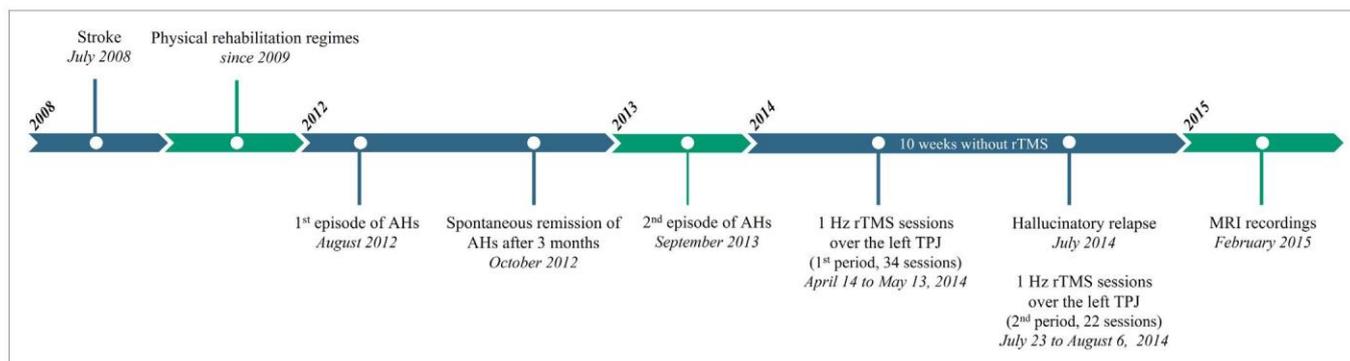


FIGURE 1 | Timeline of case history of the patient since the stroke event. The patient suffered a brainstem ischemic stroke in July 2008 (55 years of age). Several physical rehabilitation regimes were implemented since 2009 to improve motor functions, swallowing difficulties and phonation disorders. In August 2012, the patient experienced auditory hallucinations (AHs) for the first time, which disappeared spontaneously after 3 months. AHs reappeared almost 1 year later in September 2013. After failure of a pharmacological therapy, 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) sessions applied over the left temporoparietal junction were administered from April to May 2014 consisted in 17 blocks of 2 consecutive sessions (34 sessions, first period), which induced a complete remission of AHs. After 10 weeks, the patient suffered a hallucinatory relapse so additional 11 blocks of 2 consecutive sessions (22 sessions, second period) were performed, led again a complete abolition of AHs. Unexpectedly, the patient and his relatives reported an unproved voluntary motor control of his right hand after 14 rTMS sessions during the first period.

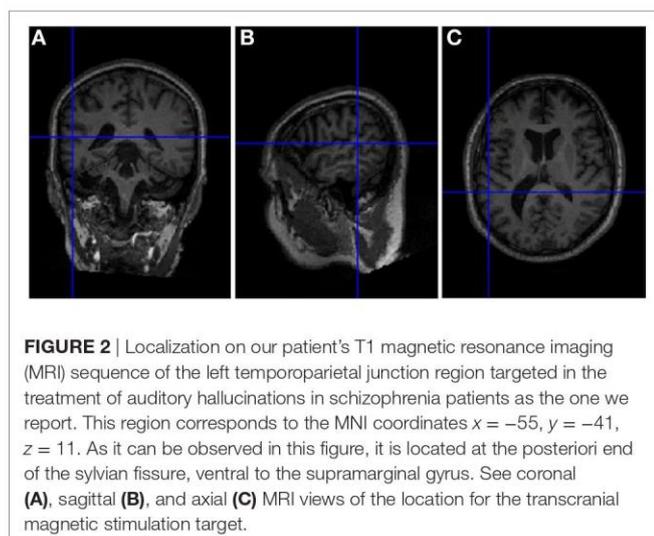


FIGURE 2 | Localization on our patient's T1 magnetic resonance imaging (MRI) sequence of the left temporoparietal junction region targeted in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia patients as the one we report. This region corresponds to the MNI coordinates $x = -55$, $y = -41$, $z = 11$. As it can be observed in this figure, it is located at the posterior end of the sylvian fissure, ventral to the supramarginal gyrus. See coronal (A), sagittal (B), and axial (C) MRI views of the location for the transcranial magnetic stimulation target.

Rapid² Stimulator (Magstim, Wales, UK). Using an MRI based frameless stereotactic neuronavigation system (Brainsight, Rogue Research Inc., Montreal, Canada), the center of the TMS coil was positioned tangential to the scalp location overlying (with the shortest distance) the left TPJ. The TMS coil was oriented with the handle oriented in an anterior-to-posterior and medial-to-lateral direction. The TPJ target was identified according to the patient's brain surface anatomical features in the posterior end of the sylvian/lateral fissure (where the temporal and parietal lobes meet; see **Figure 2**) and labeled on a 3D rendering of the patient's individual T1 MRI sequence. The neuronavigation system recorded the location and after daily spatial calibration taking into account specific head fiducial points, allowing the stimulation of the exact same brain area on any new visit.

Each daily rTMS session, consisted in two consecutive blocks of continuous 1 Hz stimulation (1,200 pulses each delivered for

20 min) separated by a 60 min interval. A twice-daily rTMS sessions was used to increase the number of stimuli and thus the duration of inhibitor effect of rTMS. This treatment was tolerated by the patient and produced no adverse side effects. Stimulation was delivered at an intensity of 100% of the patient's resting motor threshold (rMT), defined as the minimal output required to elicit with single-pulse TMS a motor-evoked potentials (MEPs) of at least 50 μ V of peak-to-peak amplitude in 5 out of 10 consecutive trials, measured with electromyographic (EMG) surface electrodes placed on the first dorsal interosseous muscle (FDI). Single-pulse TMS was performed with a standard 70 mm figure-of-eight coil (MCF-B65 Butterfly Coil) attached to a Medtronic MagOption stimulator. An elastic cap was fitted on the patient's head, on which a 10 cm \times 10 cm grid centered on the vertex (Cz position of the international 10/20 EEG positioning system) was drawn to allow simple identification of the left and right primary motor cortex (M1). The hotspot of both regions was determinate by stimulating the scalp in search of the hot spot leading to the highest amplitude of the FDI. The rMT was defined from this point. Self-adhesive, with solid gel coated disposable Ag/AgCl surface-adhesive-electrodes placed on the FDI were used to record the magnitude of MEPs and the cortical silent period. The EMG activity was amplified 10,000-fold with a Matrix Light amplifier (Micromed, Mâcon, France) through filters set at 20 Hz and 2 kHz with a sampling rate of 16 kHz, then recorded by a computer using SystemPLUS EVOLUTION software (version 1.04, Micromed, Mâcon, France). The rMT was 54% of maximum stimulator output before and after 14 rTMS sessions (week 2). The patient underwent 34 stimulation sessions (17 \times 2 blocks of rTMS) of regular low-frequency rTMS across 5 weeks from Monday to Friday, while being kept off treatment during weekends, and special holidays. Occasionally, the patient missed rTMS stimulation in days in which he was unable to attend the sessions due to poor health condition.

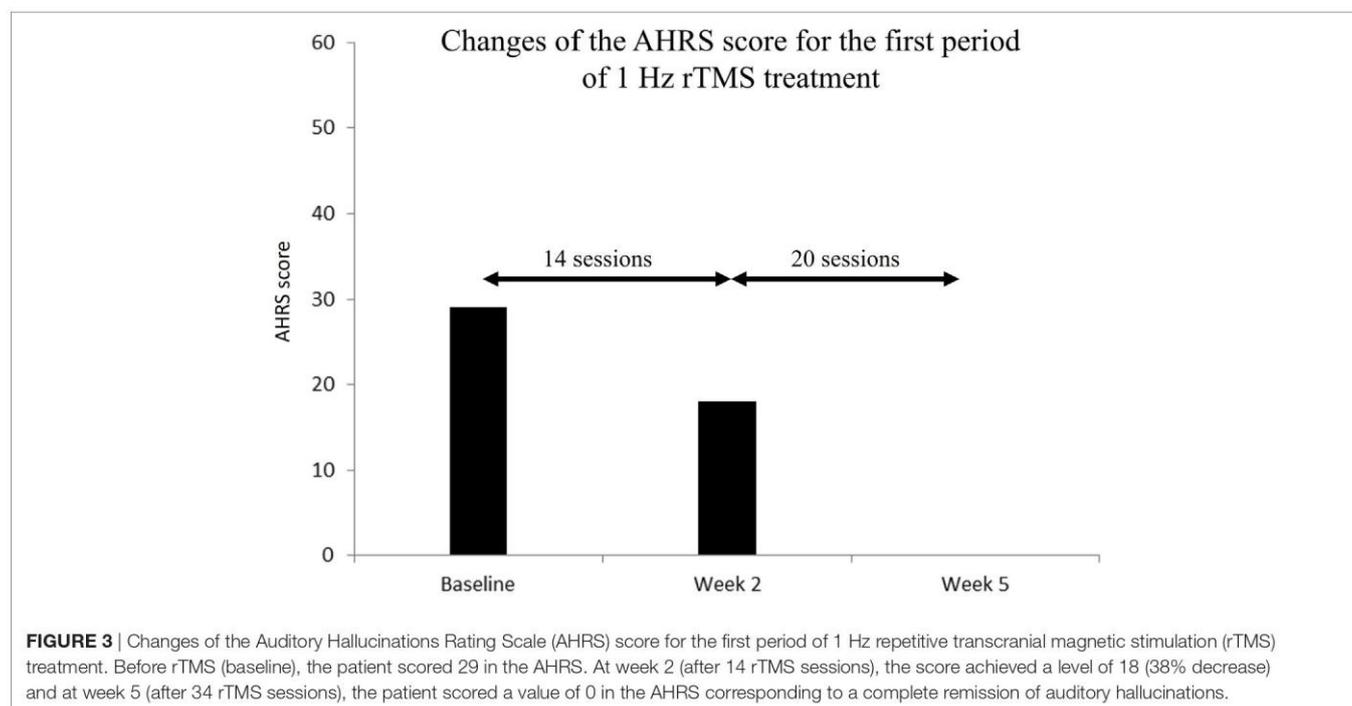
The Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS) (19) used in schizophrenia patients was employed to assess the severity of

AHs at three different time periods: before the onset of the rTMS therapeutic regime (baseline), 2 and also 5 weeks following such onset. Two different caregivers, a nurse and a psychiatrist were in charge of delivering the rTMS treatment and assessing the patient AHRS score, respectively. Clinical scores were tested at least 48 h following the last stimulation session to capture the effect build up across the whole regime, rather than the influence of the last rTMS session. At baseline, the patient scored 29 in the AHRS. However, 2 weeks after the onset of the rTMS treatment, following 14 two-block sessions of 1 Hz rTMS, such score had decreased by 38%, achieving a level of 18. By the end of the 26th daily rTMS session, 5 weeks after the rTMS treatment onset, AHs had completely disappeared, and the patient scored a value of 0 in the AHRS (see **Figure 3**). Two months after the end of the last evaluation during which he was off-rTMS treatment, the patient suffered a hallucinatory relapse, with AH of the same kind as those he had originally reported. The administration of 22 additional rTMS sessions (11 × 2 blocks of rTMS) along 11 days, led again to a complete abolition of AHs. All in all, the patient was administered a total of 56 low-frequency rTMS sessions, across 8 weeks, divided in separate two periods (5 and 3 weeks, respectively).

No side effects were neither noticed nor reported along the stimulation regime by the patient. However, unexpectedly, by the end of 7 × 2-block sessions of rTMS over the left TPJ the patient and also his family referred improvements of his right-hand motor abilities (hence contralateral to the stimulated area). More specifically the patient reported improved voluntary motor control of the right hand, and for the first time since his stroke, he could open completely his right hand by extending the fingers. Indeed, flexion and extension of his fingers were improved enabling to operate more easily his wheelchair and

use other functions such as lie down in his wheelchair that he could not do by himself before rTMS therapy. The patient was also able to shake hands to greet someone. Unfortunately, at the time, we were unable to evaluate such recovery more objectively (by means of TMS-evoked MEPs or EMG recordings) as changes in the motor domain arrived unexpectedly, and no comparative baseline recordings (estimating cortico-spinal excitability) had been collected before rTMS treatment onset. Such newly regained right-hand motor abilities were, however, reported by the patient, attested by his relatives, and by the members of the clinical unit in which he received rTMS treatment. Importantly, the patient's physical therapist also noted and documented clinically meaningful improvements in hand control, general improvements in muscle relaxation for both the upper and lower limbs during mobilization and also somehow more fluid and regular walking.

Such newly acquired voluntary right-hand movements were present but remained imprecise and fragile. Importantly, no obvious regain of motor function was observed for the left arm or hand (ipsilateral to the stimulation) neither any of the two legs. To confirm and eventually find an explanation for such an unexpected impact, the patient underwent a functional magnetic resonance imaging (fMRI) examination, performed 78 months after the stroke event, and 6 months following the last rTMS session over the left TPJ. During these recordings, previously regained right-hand motor improvement was still present. Neuroimaging data were acquired on a 3-T MRI scanner (Magnetom Verio TIM, Siemens, Erlangen, Germany) at the CENIR (ICM, Paris, France). A three-dimensional, high-resolution T1-weighted acquisition was performed to characterize the stroke ischemic lesions [field of view (FoV) = 256 mm, voxel size = 1 mm, slice thickness = 1 mm, repetition time (TR) = 2,300 ms, echo time (TE) = 2.98 ms, flip angle (FA) = 9°, inversion time = 900 ms] (see **Figure 4**).



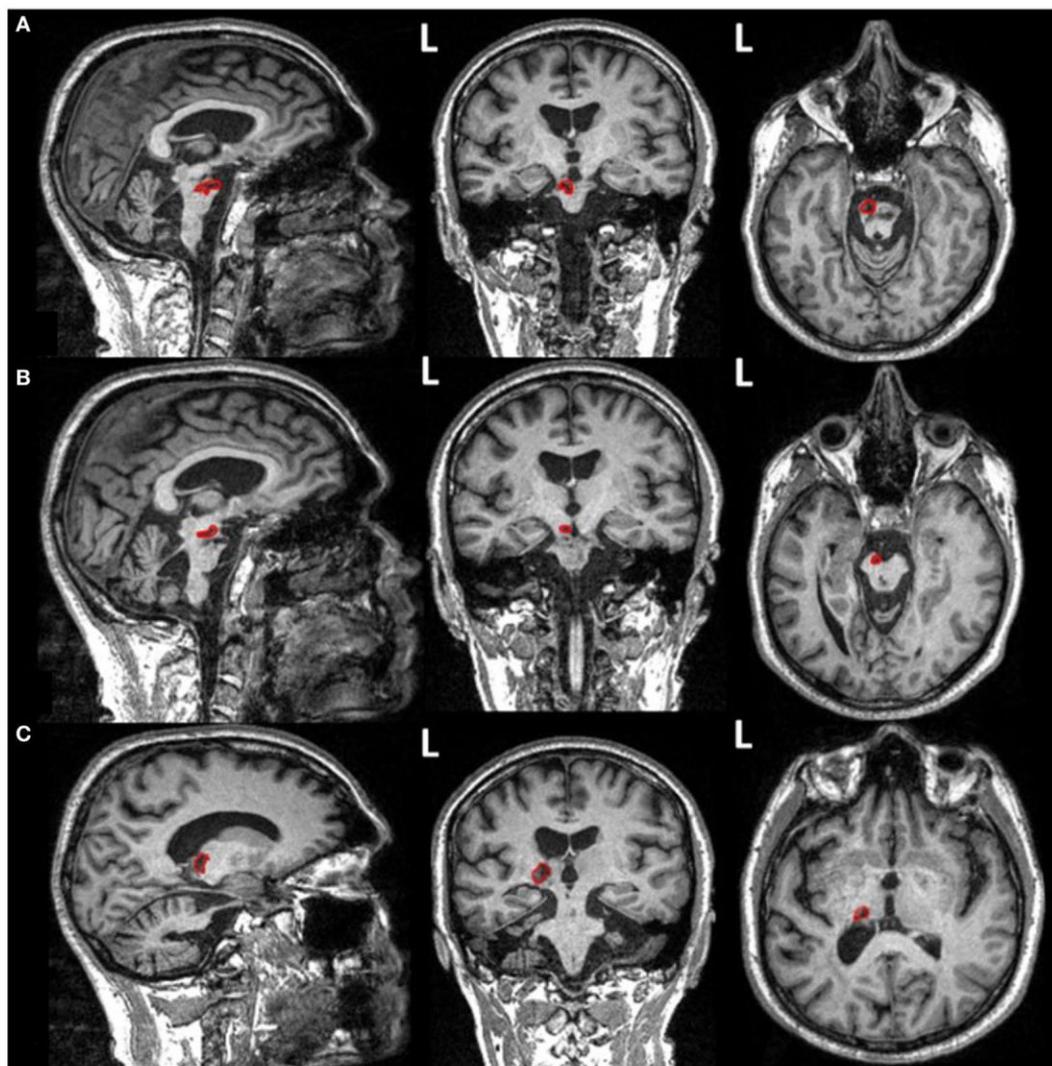


FIGURE 4 | Structural magnetic resonance imaging images (T1-weighted isovoxel) of the patient presented in the current case obtained at the end of his repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for auditory hallucinations, hence 4 years after suffering his brainstem stroke. Ischemic stroke lesions reveal areas of damage (outlined in red) in **(A)** the lateral aspect of the left bulbo-pontine junction, **(B)** the left cerebral peduncle, and **(C)** the left capsulo-thalamic region.

In addition, fMRI performed during a grasping task was employed (EPI-BOLD sequence, 47 volumes, FoV = 200 mm, voxel size = 2 mm, slice thickness = 2 mm, TR = 3,190 ms, TE = 25 ms, FA = 90°) to investigate functional reorganization underlying the control of the right hand. The task required performing blocks of grasping movement alternatively with either the right or the left hand, interleaved with blocks of rest (seven blocks, 20 s per block). Patient compliance with task instructions was visually verified during the session by the experimenters. For the disabled left hand, the patient was instructed to imagine performing hand movements. Diffusion-weighted images (DWIs) were obtained using a DWI sequence (70 contiguous slices, FoV = 220 mm, voxel size = 2 mm, slice thickness = 2 mm, TR = 690 ms, TE = 85 ms, 65 different non-collinear directions with a b -value = 1,500 s/mm², one image without diffusion weighting ($b = 0$ s/mm²) used

as reference volume) and used to characterize the integrity of potential white matter pathways linking the stimulated left TPJ area to the left M1 region and the medulla past the main pontine lesion suffered by the patient.

Functional magnetic resonance imaging data were preprocessed and analyzed using SPM8 (Statistical Parameter Mapping, version 8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). The preprocessing included slice timing corrected for differences in the slice acquisition time and motion correction by realigning all images to a reference volume (acquired in the middle time of each TR). BOLD images were then spatially normalized into the MNI space and smoothed using isotropic 4 mm full width at half maximum Gaussian kernel. To identify brain activations during the grasp for the right and left hand, a t -test was performed: grasping task vs. rest (uncorrected threshold, $p < 0.01$, 30 voxels minimum).

Activated brain regions were defined using the Automatic Anatomical Labeling atlas. During the grasping performed with the right hand, fMRI recordings showed bilateral activations of the middle temporal gyrus, and also unilateral activations of the left fusiform gyrus, the right postcentral gyrus, the left superior parietal gyrus, the left precentral gyrus and finally, the left superior occipital gyrus, and the right middle occipital gyrus (see **Figure 5**; **Table 1**). No significant activations were detected when the left hand (always more impaired than the right hand) was used for grasping.

Diffusion tensor imaging (DTI) was reconstructed using the Diffusion Toolkit to create 3D images of the white matter fiber tracts in the TrackVis software (Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital) (20). A FACT approach was performed to reconstruct fiber paths. For tractography, we used a streamline algorithm with an angular threshold of 35° and an FA threshold of 0.2. The tensor was spectrally decomposed to obtain its eigenvalues and eigenvectors. The fiber direction is assumed to correspond to the principal eigenvector (i.e., the eigenvector with the largest eigenvalue). This vector was color coded (green for anterior–posterior, blue for superior–inferior, and red for left–right) to generate a color FA map. Fiber length was comprised between 0 and 267 mm. Four regions of interest (ROIs) were considered to determine potential white matter

connections subtending the possibility that the rTMS delivered to a non-motor area, such as the left TPJ could have modulated right-hand motor function. The first ROI corresponded to the stimulated region (the left TPJ) and was placed using the target's localization used during rTMS frameless stereotaxic neuronavigation. To reconstruct the cortico-spinal tract, additional ROIs were located in the corpus callosum, the hemisphere midbrain's cerebral peduncle and the pyramids in the medulla oblongata. These ROIs were drawn using the patient's anatomical T1-weighted image as a reference, on the DWI. Analysis revealed white matter bundles from the left TPJ (631 fibers, volume of tract = 29.21 ml, length = 41.30 ± 22.32 mm) (see **Figure 6**). Some white matter fibers descended into the brainstem through the left cerebral peduncle, a structure that could have hypothetically modulated cortico-spinal function from the stimulated left TPJ. Finally, the cortico-spinal tract was also reconstructed (271 fibers, volume of tract = 30.62 ml, length = 87.87 ± 34.92 mm) (see **Figure 6**).

DISCUSSION

We applied a regime of 1 Hz rTMS over the left TPJ to treat AHs in a single patient having suffered a stroke in his brainstem ~4 years earlier, leaving him with a severe tetra-paresia and severely disabled left and right-hand function. Using the AHRS

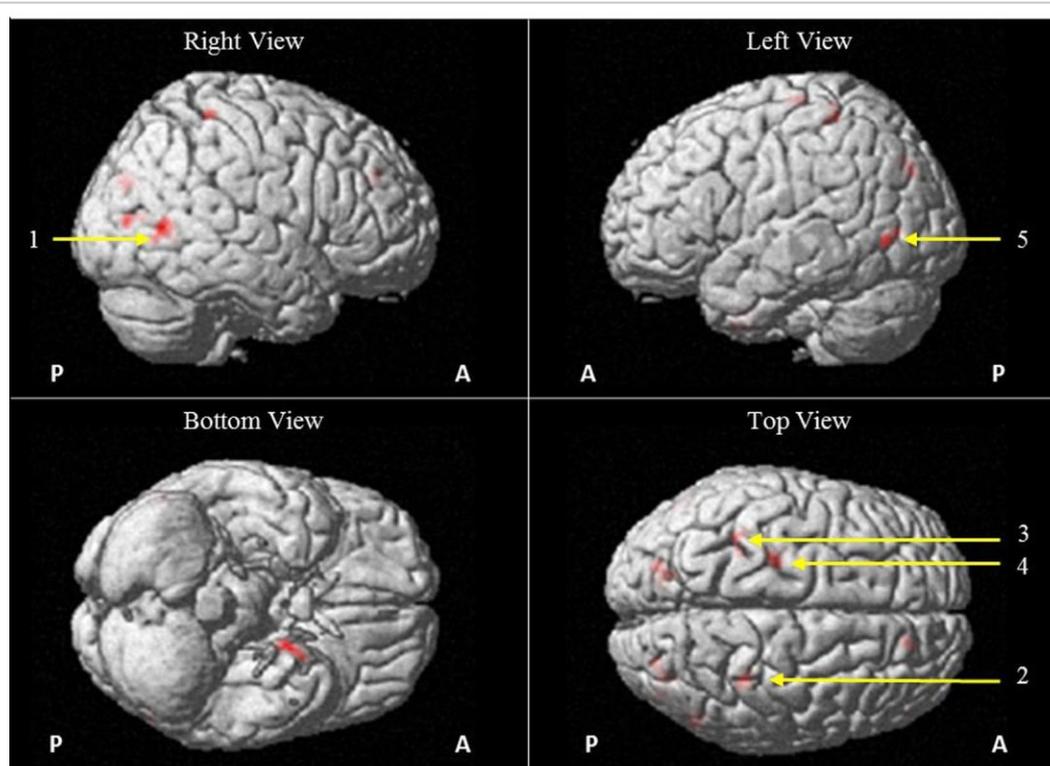


FIGURE 5 | Brain activations as measured from functional magnetic resonance imaging BOLD responses (EPI-BOLD sequence, uncollected threshold, $p < 0.01$, 30 voxels minimum) during blocks of hand grasping performed with the right hand as compared with blocks of rest and visualized on a 3D structural MR image. This figure shows activations in the right middle temporal gyms (1; $x = 54, y = -62, z = 8; p = 0.003$), right postcentral gyms (2; $x = 34, y = -38, z = 62; p = 0.044$), left superior parietal gyms (3; $x = -36, y = -44, z = 60, p = 0.037$), left precentral gyms (4; $x = -24, y = -24, z = 68; p = 0.050$), and left middle temporal gyms (5; $x = -54, y = -68, z = 0; p = 0.019$). Abbreviations: A, anterior; P, posterior.

TABLE 1 | Anatomical regions of the Automatic Anatomical Labeling atlas showing statistically significant BOLD activations (uncorrected threshold, $p < 0.01$, 30 voxels minimum) during blocks of hand grasping performed with the right hand as compared with blocks of rest.

Anatomical region	MNI coordinates (activity maxima)			Voxels number	Z-score	p-Value
	x	y	z			
Right middle temporal gyrus	54	-62	8	90	4.483	0.003
Left fusiform gyrus	-20	0	-40	70	4.454	0.006
Left superior occipital gyrus	-22	-80	34	88	3.916	0.003
Right middle occipital gyrus	34	-80	8	66	3.851	0.008
Right postcentral gyrus	34	-38	62	34	3.822	0.044
Left superior parietal gyrus	-36	-44	60	37	3.688	0.037
Left precentral gyrus	-24	-24	68	32	3.438	0.050
Left middle temporal gyrus	-54	-68	0	49	3.274	0.019
Right middle occipital gyrus	32	-78	28	55	3.267	0.014

Note the activation of occipital (left superior occipital gyrus and right middle occipital gyrus) and ventral temporal (left fusiform gyrus) regions likely caused by the perception and reading of written instructions on the magnetic resonance imaging computer screen. Most relevantly, right-hand grasping task recruited somatosensory and motor control regions (left precentral gyrus and right postcentral gyrus) and also non-purely motor regions (left superior parietal gyrus and the left middle temporal gyrus), which could reveal the activation of an alternative compensatory motor network in our repetitive transcranial magnetic stimulation stimulated patient.

score to evaluate AHs severity, we report a complete abolition of AHs symptoms following 56 periodical sessions of low-frequency rTMS delivered to the left TPJ across two periods of 5 and 3 weeks. Unexpectedly, by the end of the first period, the patient and his family reported experiencing clinically significant improvements of his right-hand motor function, which were documented by the patient's physical therapist in his clinical history and further later on explored by means of fMRI recordings (BOLD grasping task) and MRI based diffusion imaging (DTI).

With regards of the treatment of AHs, outcomes observed in this single case report are consistent with prior work reporting efficacy of left TPJ 1 Hz rTMS in the treatment of AHs (11–13). Indeed, after 14 rTMS sessions, the AHRS score of our patient was decreased by 38% to disappear completely after 26 rTMS sessions. Following a hallucinatory relapse after 2 months off-rTMS treatment, 22 additional rTMS sessions led once more to a complete abolition of AHs. Several single case or cohort clinical studies have reported the occurrence of AHs in stroke patients with either cortical, thalamic or brainstem damage (3–7). Furthermore, poststroke AHs are often caused by a lesion of the auditory pathway encompassing the pons, the thalamus, or temporal lobe regions (21). These symptoms usually emerge in the acute phase of the stroke (3–7). Yet, cases of delayed-onset psychotic event similar to the one discussed in this report have been reported either several months or even years following a right temporoparietal stroke (22, 23). In this framework, it is possible that lesions of the midbrain's cerebral peduncles or the thalamus suffered by our patient impacted the auditory pathway, inducing AHs. However, against this possibility, the first signs of AHs occurred more than 4 years after the onset of the stroke and when the patient was well into the chronic phase. For this reason, and in spite of the stroke midbrain, thalamic location, we rather argue that ischemic damage might not have necessarily been the

direct cause of the AHs suffered by our patient. Instead, AHs could have been more likely a symptom of poststroke psychotic depression, i.e., a severe form of depression in which patients experience psychotic symptoms such as AHs or delusions (24, 25). Even though depressive disorders are frequent after stroke (1), no study reported the case of patient experiencing psychotic depression in the context of stroke or poststroke.

Prior clinical cases of acute stroke patients experiencing AHs were characterized by a spontaneous cancellation or remission after few days, or at the longest, a few months following treatment with neuroleptic medication (3–5, 7). The long duration of AHs symptoms, which lasted for ~20 months before the onset of rTMS regime, and the lack of major changes in medication before or during the 5 + 3 weeks of rTMS therapy he followed, suggests that the remission of AHs experienced is improbable to have occurred spontaneously or driven by neuroleptic medication, but instead very likely induced by the low-frequency rTMS regime delivered on the left TPJ. To make things a bit more complex, our patient had already experienced a spontaneous remission of his AHs, 3 months following his first hallucinatory episode. However, further remissions of AHs symptoms likely caused by rTMS were observed immediately after the onset of neurostimulation and their recovery evolved progressively with the accrual of rTMS sessions. Moreover, after the first hallucinatory relapse following the discontinuation of the neurostimulation regime, additional rTMS sessions yielded quickly to a cancellation of AHs. According to prior evidence in favor of its therapeutic potential (11–13, 17, 18), these observations strengthen the conclusion that low-frequency rTMS on the left TPJ was responsible for the abolition of AHs symptoms.

Most shockingly and unexpectedly, however, our left TPJ 1 Hz rTMS treatment for AH seemed to have benefited recovery of right-hand function in this same patient. Such motor improvement during rTMS could have been driven spontaneously or be the result of rehabilitation performed with his physical therapist. Nevertheless, these explanations are rather unlikely given that the patient, well into the chronic phase of his stroke, failed to show neither motor improvements nor fluctuations of his motor symptoms for at least the ~4 years before his arrival at our unit, while he followed intensive physical rehabilitation. Moreover, after 6–12 months, spontaneous or rehabilitation-induced recovery of hand function is very rare (26), hence the possibility that rTMS stimulation could have been responsible for such recovery deserves to be given some credit. Indeed, inhibitory rTMS (either 1 Hz rTMS or continuous Theta Burst, cTBS) delivered over primary motor (M1) areas of the unaffected hemisphere has previously shown efficacy, driving clinical motor recovery in stroke patients (8–10, 27, 28).

Functional and structural MRI recordings were carried out to objectively confirm and better understand the neural sources and mechanisms of right-hand function recovery following left TPJ rTMS. Diffusion data suggest that the modulation from the left TPJ of spared cortico-bulbar and cortico-spinal projections passing through the ipsilateral cerebral peduncle and reaching the pons and further down the pyramids in the medulla oblongata, could theoretically convey function and explain improvements of motor function. However, given the lack of neurophysiological

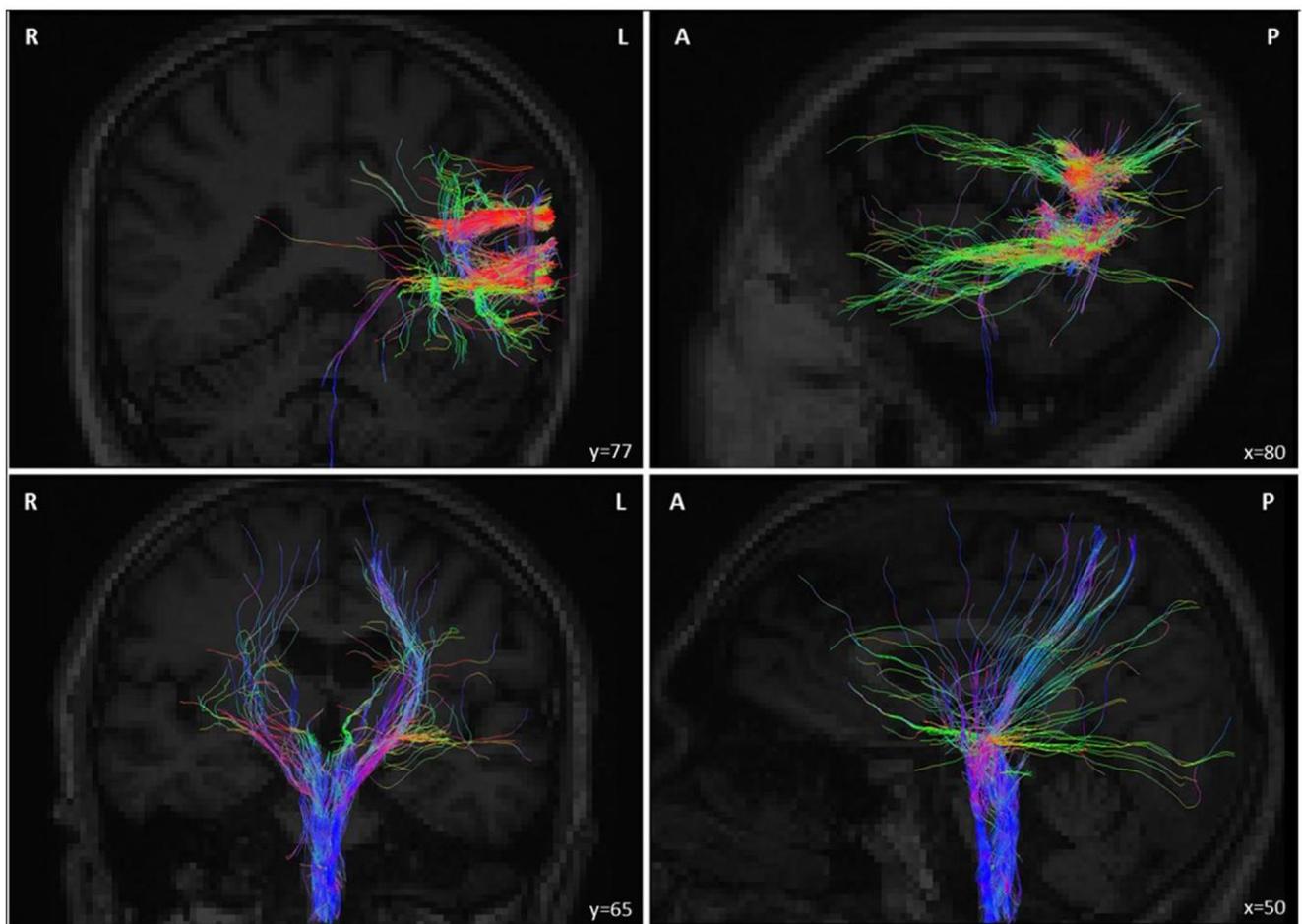


FIGURE 6 | (Top panel) Deterministic tracking of white matter tract fibers from the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) stimulated target in the left temporoparietal junction (TPJ) of the patient estimated from diffusion imaging data obtained at the end of his rTMS treatment for auditory hallucinations, hence 4 years after suffering his brainstem stroke. Note that a few fibers reached the cerebral peduncles in the left side of the midbrain (cerebral peduncles) and the medulla. (Bottom panel) Deterministic tracking of cortico-spinal projections from bilateral frontal regions passing through the cerebral peduncles and reaching the medulla oblongata. These images show white matter connectivity linking the left TPJ and the brainstem (across the pontine lesion; top panel) and between the left and right motor cortex and the brainstem (bottom panel), which hence could drive cortico-spinal signals recovery. Abbreviations: A, anterior; P, posterior; R, right; L, left.

evidence (for example, TMS-evoked motor potentials, MEP) prior and following the rTMS treatment for AHs, it is difficult to rule out if the few white matter fibers from the left TPJ reaching the brainstem might have driven meaningful motor output to the right-hand and forearm extensor muscles, hence subtend rTMS improvements of right-hand function.

An alternative and potentially complementary hypothesis is that the recovery of right-hand function could have been driven by wider plastic cortical reorganization processes driving remapping of motor activity sources in non-motor or non-proprioceptive cortical systems. To this regard, rTMS could have locally modulated cortical activity in the left TPJ and neighboring areas connected to ipsilateral and contralateral systems, with bearing on functional reorganization, hence directly or indirectly facilitating motor output from left frontal systems. In support of this idea, post-recovery fMRI recordings taken from our patient during right-hand grasping task (as compared with rest) revealed

significant activations of sensory and motor control regions (see left precentral gyrus and right postcentral gyrus) and also, the recruitment of non-genuinely left motor regions (hence not traditionally activated during right-hand motor function), such as the left superior parietal gyrus and the left middle temporal gyrus. Adaptive plastic reorganization driven spontaneously or through rehabilitation therapy after stroke has been associated with increased recruitment of non-primary motor regions such as the supplementary motor area, the premotor cortex, the inferior parietal cortex, the insula and the cerebellum (29). Furthermore, the existence of facilitatory parietomotor connections has been demonstrated between the posterior parietal cortex and M1 in the left hemisphere (30). Inhibitory stimulation by paired-pulse TMS from the left posterior parietal cortex potentiated the cortical excitability of the ipsilateral M1. Altogether, these findings support the hypothesis that rTMS over the left TPJ could have potentiated the cortical excitability of ipsilateral motor region

such as left precentral gyrus, which includes M1 cortex and was activated during right-hand grasping task. This indirect potentiation of motor regions in the left hemisphere could induce increased left-hand motor activity. Unfortunately, even if poststroke motor function remapping is a well-demonstrated phenomena and could have taken particular characteristic on this individual patient (who in addition underwent intensive rTMS in a non-motor regions, such as the left TPJ), we cannot rule out the possibility that fMRI activation might simply be epiphenomenological, and unrelated to the regained function. All in all, the lack of fMRI recordings before the rTMS treatment onset prevents us from establishing a strong association between neurostimulation and BOLD patterns, which remains a plausible hypothesis.

To the best of our knowledge, this is the first case of a brainstem stroke patient who treated with low-frequency rTMS for AHs experienced meaningful improvements of motor hand function, disabled after a stroke event suffered ~4 years before. Given the unexpected and surprising nature of such motor recovery, besides the clinical observations reported by the patient, relatives, physicians and his physical therapist, we lack more solid objective data (such as fMRI motor recordings, TMS-evoked motor excitability measures before the rTMS onset) allowing us to draw a strong causal relation between rTMS stimulation regime and the recovery of hand function. Nonetheless, obvious changes in AHRS scores demonstrate the clinical efficacy of left TPJ rTMS (previously tested in psychiatry as an efficient therapy for AHs) in suppressing hallucinatory events (11–13, 17, 18) and show that stimulation exerted an effect on brain psychotic symptoms. Furthermore, diffusion MRI evidence revealed that in spite of the pontine stroke lesion suffered by the patient, white matter fibers from both the stimulated left TPJ and left and right frontal motor regions in control of hand function passed through the damaged brainstem area and reached the medulla.

In conclusion, even if the explanations provided in this study remain hypothetical, the current case illustrating paradoxical

poststroke right-hand motor recovery following intensive regime of suppressive rTMS delivered to a non-motor region against AHs, raises awareness about potential unexpected outcomes during transcranial neuromodulation treatments. Most importantly, our observations also provide support for therapeutic uses of rTMS for both poststroke AHs and the recovery of motor function at the very chronic stage following brain damage, and might suggest that paradoxical motor recovery can be driven by modulating the activity of motor systems from non-genuinely motor regions such as the left TPJ. This hypothesis still needs to be demonstrated.

ETHICS STATEMENT

This clinical case was carried out in accordance with the recommendations of a local ethics committee Ile-de-France VIII with written informed consent. The patient gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FT, DJ, and AV-C contributed in drafting and revising the manuscript. PA and NB have performed rTMS sessions. DJ contributed in collecting the clinical data. FT, JA, CG-B, and VM contributed in collecting and analyzing the imaging data. All the authors contributed in revising the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The activities of the laboratory of Dr. Valero-Cabré are supported by research grants from IHU-A-ICM-Translationnel and ANR projet Générique OSCILOSCOPUS. JA was supported by a fellowship from the *Fondation Fyssen*. The authors also thank IFRAD Foundation and Naturalia and Biologia Foundation for logistical help and financial assistance for traveling and attendance to meetings.

REFERENCES

- Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, et al. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* (2004) 110:55–63. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00297.x
- McMurtray A, Tseng B, Diaz N, Chung J, Mehta B, Saito E. Acute psychosis associated with subcortical stroke: comparison between Basal Ganglia and Mid-Brain Lesions. *Case Rep Neurol Med* (2014) 2014:428425. doi:10.1155/2014/428425
- Silva MCB, Brucki SMD. Multiple hallucinations due to brainstem injury: a case report. *Dement Neuropsychol* (2010) 4:353–5. doi:10.1590/S1980-57642010DN40400016
- Lampl Y, Lorberboym M, Gilad R, Boaz M, Sadeh M. Auditory hallucinations in acute stroke. *Behav Neurol* (2005) 16:211–6. doi:10.1155/2005/641953
- Yap SM, Wyse G, Higgins JNP, O'Brien E, Cronin S. Auditory hallucination in basilar occlusion: I heard it was the basilar. *Pract Neurol* (2016) 16:142–5. doi:10.1136/practneurol-2015-001189
- Bielawski M, Bondurant H. Psychosis following a stroke to the cerebellum and midbrain: a case report. *Cerebellum Ataxias* (2015) 2:17. doi:10.1186/s40673-015-0037-8
- Godani M, Ciarmiello A, Capellini C, Del Sette M. Auditory hallucinations as the only presenting symptom of right-parietal spontaneous hemorrhage: FDG-PET evidence of corpus callosum hyperactivity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2012) 24:E28–9. doi:10.1176/appi.neuropsych.11020054
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* (2005) 65:466–8. doi:10.1212/01.wnl.0000173067.84247.36
- Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* (2005) 64:1802–4. doi:10.1212/01.WNL.0000161839.38079.92
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* (2005) 36:2681–6. doi:10.1161/01.STR.0000189658.51972.34
- Aleman A, Sommer IEC, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* (2007) 68:416–21. doi:10.4088/JCP.v68n0310
- Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* (2009) 108:11–24. doi:10.1016/j.schres.2008.11.027
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* (2010) 71:873–84. doi:10.4088/JCP.08m04872gre
- Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive

- transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* (2014) 125:1–57. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
15. Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* (2000) 100:13–20. doi:10.1016/S0925-4927(00)00068-8
 16. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* (1995) 378:176–9. doi:10.1038/378176a0
 17. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* (2005) 58:97–104. doi:10.1016/j.biopsych.2005.03.041
 18. Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (2005) 57:188–91. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.007
 19. Hoffman RER, Boutros NN, Hu S, Berman RRM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* (2000) 355:1073–5. doi:10.1016/S0140-6736(00)02043-2
 20. Wedeen VJ, Wang RP, Schmahmann JD, Benner T, Tseng WYI, Dai G, et al. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *Neuroimage* (2008) 41:1267–77. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.036
 21. Braun CMJ, Dumont M, Duval J, Hamel-Hébert I, Godbout L. Brain modules of hallucination: an analysis of multiple patients with brain lesions. *J Psychiatry Neurosci* (2003) 28:432–49.
 22. Levine DN, Finklestein S. Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma: relation to epilepsy. *Neurology* (1982) 32:267–73. doi:10.1212/WNL.32.3.267
 23. Barboza RB, De Freitas GR, Tovar-Moll F, Fontenelle LF. Delayed-onset post-stroke delusional disorder: a case report. *Behav Neurol* (2013) 27:287–91. doi:10.3233/BEN-120315
 24. Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry* (2002) 159:1855–61. doi:10.1176/appi.ajp.159.11.1855
 25. Park S-C, Lee H-Y, Sakong J-K, Jun T-Y, Lee M-S, Kim J-M, et al. Distinctive clinical correlates of psychotic major depression: the CRESCEND study. *Psychiatry Investig* (2014) 11:281–9. doi:10.4306/pi.2014.11.3.281
 26. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* (1995) 76:406–12. doi:10.1016/S0003-9993(95)80568-0
 27. Hsu W-Y, Cheng C-H, Liao K-K, Lee I-H, Lin Y-Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke* (2012) 43:1849–57. doi:10.1161/STROKEAHA.111.649756
 28. Lüdemann-Podubeká J, Bösl K, Theilig S, Wiederer R, Nowak DA. The effectiveness of 1 Hz rTMS over the primary motor area of the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance. *Brain Stimul* (2015) 8:823–30. doi:10.1016/j.brs.2015.02.004
 29. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* (1993) 33:181–9. doi:10.1002/ana.410330208
 30. Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et al. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci* (2007) 27:6815–22. doi:10.1523/JNEUROSCI.0598-07.2007

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Thomas, Bouaziz, Amengual, Andrianisaina, Gaudeau-Bosma, Moulrier, Valero-Cabré and Januel. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Annexe 6. Etudes de connectivité structurelle liée aux HAV dans la schizophrénie.

Etudes	Patients	Groupes contrôles	Méthode	Connectivité associée aux HAV
Abdul-Rahman et al., 2012	32 SZ (hommes)	44 SS (hommes)	Déterministe (FACT)	↑ faisceau arqué gauche
Catani et al., 2011	17 SZHAV+	11 SZHAV- 59 SS	Déterministe (dissection virtuelle du faisceau arqué)	↓ faisceau arqué bilatéral chez SZHAV+ ↓ faisceau arqué gauche et préservation faisceau arqué droit chez SZHAV-
Chawla et al., 2019	30 SZAVH +	32 SZAVH – 30 SS	Déterministe (FACT, approche multi ROI faisceau arqué et faisceau longitudinal supérieur)	↓ faisceau longitudinal supérieur gauche dont faisceau arqué gauche
de Weijer et al., 2011	44 SZHAV+	42 SS	Déterministe (FACT)	↓ faisceau arqué gauche
Falkenberg et al., 2020	30 SZAVH+	76 SS 36 SZAVH -	Déterministe (cible faisceau arqué)	Fibres du faisceau arqué gauche plus long (tendance)
Geoffroy et al., 2014	106 SZHAV+	150 SS	Méta-analyse (5 études)	↓ faisceau arqué gauche
Hubl et al., 2004	13 SZHAV+	13 SZHAV- 13 SS	ANOVA sur cerveau entier, confirmée avec une analyse basée sur des ROI	↑ faisceau arqué gauche ↑ corps calleux (partie antérieure)
McCarthy-Jones et al., 2015	39 SZHAV+ 18 actuelles 21 rémissions	74 SZHAV- 40 autres hallucinations 34 sans hallucinations 40 SS	Déterministe (ciblée sur le faisceau arqué gauche)	↓ faisceau arqué gauche
Mulert et al., 2012	10 SZ paranoïde	10 SS	Déterministe (ciblée sur le corps calleux)	↑ corps calleux (partie postérieure)
Oestreich et al., 2016	39 SZAVH + 18 actuelles 21 rémissions	74 SZAVH – 40 SS	Déterministe (dissection manuelle du faisceau occipito-frontal inférieur)	↓ faisceau fronto-temporal (partie antérieure du faisceau occipito-temporal inférieur gauche)
Psomiades et al., 2016	26 SZAVH +	12 SZAVH -	Probabiliste (ROI manuelle pour extraire le faisceau arqué)	↑ faisceau arqué gauche Pas de différence pour le faisceau arqué droit Corrélation + entre AF et HAV (P3 de la PANSS)
Rotarska-Jagiela et al., 2009	24 SZHAV+ paranoïde	24 SS	Probabiliste (analyse sur cerveau entier)	↑ faisceau arqué bilatéral
Seok et al., 2007	15 SZHAV+	15 SZHAV- 22 SS	Carte probabiliste de SB, ANOVA sur les voxels et analyses basées sur des ROI	↓ faisceau longitudinal supérieur gauche (partie frontale ; incluant le faisceau arqué)
Shergill et al., 2007	33 SZHAV+ 9 actuelles 17 antérieures	7 SZHAV- 40 SS	Probabiliste (analyse sur cerveau entier)	↑ faisceau arqué bilatéral ↑ cingulum (partie antérieure)

↑ : augmentation d'AF ; ↓ : diminution d'AF ; AF : Anisotropie Fractionnelle ; ANOVA : analyse de variance ; FACT : Fiber Assessment Continuous Tracking ; HAV : hallucination auditive verbale ; ROI : région d'intérêt ; SB : substance blanche ; SS : sujets sains ; SZ : patients atteints de schizophrénie ; SZHAV+ : patients schizophrènes avec des HAV ; SZHAV- : patients schizophrènes sans des HAV.

Annexe 7. Etudes de connectivité fonctionnelle liée aux HAV dans la schizophrénie.

Etudes	Patients	Groupes contrôles	Méthode	Connectivité associée aux HAV
Connectivité fonctionnelle lors d'une tâche cognitive				
Benetti et al. 2013	28 SZHAV+	18 SZHAV- 22 SS	IRMf Tâche de complétion de phrases Coef. de corrélation de Pearson entre 3 ROI (GFIG, GTMG et LPIG)	↓ entre gyrus frontal inférieur gauche et gyrus temporal moyen gauche chez SZHAV- Valeurs de connectivité intermédiaires chez SZHAV+
Ćurčić-Blake et al., 2013	30 SZHAV+	17 SZHAV- 31 SS	IRMf Tâche de production de parole interne Connectivité effective (DCM)	↓ aire de Wernicke à aire de Broca Tendance ↓ homologues des aires de Broca et de Wernicke à aire de Broca
Friston and Frith, 1995	18 SZ	6 SS	TEP Tâche de génération de mots Analyse de corrélation du DSCr	↓ préfronto-temporale supérieure gauche
Lawrie et al., 2002	8 SZ	10 SS	IRMf Tâche de complétion de phrases Coef. de corrélation entre 2 ROI (CPFDLG et GTSG) dans une analyse à effets aléatoires	↓ entre cortex préfrontal dorsolatéral gauche et gyrus temporal supérieur gauche
Mechelli et al., 2007	11 SZHAV+	10 SZHAV- 11 SS	IRMf Tâche d'identification de la source (Soi/Autru) d'une voix préenregistrée Connectivité effective (DCM)	↓ entre gyrus temporal supérieur gauche et gyrus cingulaire antérieur
Connectivité fonctionnelle au repos				
Alonso-Solís et al., 2015	19 SZHAV+	14 SZHAV- 20 SS	IRMf Analyse de ROI du DMN (CCP et CPFam)	↑ entre cortex préfrontal dorsomédian et gyrus operculaire central bilatéral, le cortex insulaire bilatéral et le gyrus précentral bilatéral ↓ DMN (cortex cingulaire postérieur et hippocampe) ↓ entre le cortex préfrontal ventromédian et cortex cingulaire antérieur (réseau de saillance) et le paracingulaire ↑ entre pôle temporal et cervelet Anomalies inter-réseaux (DMN et SN)
Gavrilescu et al., 2010	13 SZHAV+	13 SZHAV- 16 SS	IRMf Analyse de ROI (cortex auditifs primaires)	↓ connectivité interhémisphérique dans cortex auditifs primaires et secondaires
Hoffman et al. 2011	32 SZHAV+	24 SZHAV- 23 SS	IRMf Analyse de ROI (GTS bilatéral)	↑ boucle cortico-striatale (aire de Broca, aire de Wernicke et putamen)
Jardri et al. 2013	20 adolescents avec un trouble psychotique bref	20 SS	IRMf pendant les hallucinations et période sans hallucinations ICA (DMN)	Désengagement du DMN Anomalies inter-réseaux (DMN et SN)

Annexe 7 (suite). Etudes de connectivité fonctionnelle liée aux HAV dans la schizophrénie.

Etudes	Patients	Groupes contrôles	Méthode	Connectivité associée aux HAV
Connectivité fonctionnelle au repos				
Kubera et al., 2020	10 SZHAV+ (résistants)	14 SS	IRMf ICA spatiale et analyse de causalité de Granger	↓ connectivité entre le DMN et le réseau du langage (cortex préfrontal dorso- et ventrolatéral gauche, cortex préfrontal supérieur médian et JTP gauche) Pas de corrélation entre la force de connectivité DMN/réseau du langage et sévérité des HAV (PSYRATS).
Lefebvre et al. 2016	25 SZ avec des hallucinations résistantes	Pas de groupe contrôle	IRMf pendant les hallucinations et période sans hallucinations Connectivité effective (DCM)	Désengagement du DMN résultant d'interactions perturbées entre l'hippocampe gauche, le DMN et le SN. Sortie de l'épisode hallucinatoire associée à reprise de contrôle du CEN
Rotarska-Jagiela et al. 2010	16 SZHAV+ paranoïde	16 SS	IRMf ICA (DMN, réseaux fronto-pariétal gauche et droit, réseau fronto-temporal gauche, réseau auditif)	↓ DMN (cortex cingulaire postérieur et hippocampe) ↓ hippocampe gauche Sévérité des HAV corrélait avec CF des réseaux fronto-temporal et auditif.
Shinn et al., 2012	27 SZHA +	14 SZHA- 28 SS	IRMf Analyse de ROI (cortex auditifs primaires)	↓ entre cortex auditif (gyrus de Heschl) gauche et hippocampe droit et thalamus ↑ entre gyrus de Heschl et régions fronto-pariétales (lobule pariétal supérieur gauche et gyrus frontal moyen gauche) ↑ entre gyrus de Heschl et aire de Broca, gyrus temporal supérieur gauche et cortex cingulaire
Sommer et al., 2012	49 SZHAV+	49 SS	IRMf Analyse de ROI (GFID et GTSG)	↓ entre gyrus temporal supérieur gauche et hippocampe gauche
Vercammen et al., 2010	27 SZHAV+	27 SS	IRMf Analyse de ROI (JTP bilatérale)	↓ entre JTP gauche et gyrus frontal inférieur droit ↓ entre JTP gauche et cortex cingulaire bilatéral ↓ entre JTP gauche et amygdale bilatérale
Weber et al., 2020	49 SZHAV+	19 SZHAV- 80 SS	IRMf ICA spatiale	↓ anti-corrélation entre DMN et réseau de tâches positives chez les SZHAV+ vs. SZHAV- Pas de corrélation entre la force de connectivité et sévérité des HAV (item P3 de la PANSS)
Whitfield-Gabrieli et al., 2009	13 SZ avec symptômes psychotiques	13 proches sains de patients SZ	IRMf Coef. de corrélation de Pearson entre 3 ROI (CPFm, CCP et cortex pariétal latéral)	↑ DMN chez SZ Corrélation positive entre CF dans CPFm et CCP avec scores de SAPS
Wolf et al., 2011	10 SZ paranoïde avec HAV	14 SS	IRMf ICA (DMN, réseau de contrôle exécutif, réseau fronto-pariétal droit, réseau fronto-temporo-pariétal gauche)	Corrélée avec connectivité fonctionnelle du cortex cingulaire antérieur gauche, gyrus temporal supérieur gauche, cortex préfrontal latéral droit

CCP : cortex cingulaire postérieur ; CEN : Réseau de contrôle exécutif (Central Executive Network) ; CF : connectivité fonctionnelle ; Coef. : coefficient ; CPFam : cortex préfrontal antéro-médian ; CPFm : cortex préfrontal médian ; CPFDLG : cortex préfrontal dorsolatéral gauche ; DCM : modèle causale dynamique ; DMN : Réseau par défaut (Default Mode Network) ; DSCr : débit sanguin cérébral régional ; GFID/G : gyrus frontal inférieur droit/gauche, GTMG : gyrus temporal moyen gauche, GTS : gyrus temporal supérieur ; GTSG : gyrus temporal supérieur gauche ; HAV : hallucination auditive verbale ; ICA : analyse en composante indépendante ; IRMF : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle ; JTP : jonction temporo-pariétale ; LPIG : lobule pariétal inférieur gauche ; ROI : région d'intérêt ; SAPS : l'Echelle d'Appréciation des Symptômes Positifs ; SN : Réseau de saillance (Salience Network) ; SS : sujets sains ; SZ : patients atteints de schizophrénie ; SZHA+ : patients schizophrènes avec des HA (hallucinations auditives) ; SZHA- : patients schizophrènes sans des HA (hallucinations auditives) ; SZHAV+ : patients schizophrènes avec des HAV ; SZHAV- : patients schizophrènes sans des HAV ; TEP : tomographie par émission de positons.

Annexe 8. Méta-analyses des études de rTMS à 1 Hz pour le traitement des HAV dans la schizophrénie

Publications	Nombre d'études inclus	Type d'étude	Nombre total de patients	Taille d'effet (d de Cohen ou g de Hedge) [IC à 95 %]	Hétérogénéité entre les études	Facteur expliquant l'hétérogénéité
Aleman et al. (2007)	<u>Analyse 1</u> : 10	Parallèle (n=5) Cross-over (n=5)	212	Fort (d = 0,76) [0,36 ; 1,17]	Modérée (I ² = 57,94 %)*	Mode de stimulation (continue vs. intermittente)
	<u>Analyse 2</u> : 9 (retire McInnoch et al., 2004 car stimulation intermittente)	Parallèle (n=5) Cross-over (n=4)	196	Fort (d = 0,88) [0,52 ; 1,23]	Non-significative (I ² = 34,43 %)*	
Tranulis et al. (2008)	10	Parallèle (n=6) Cross-over (n=4)	232	Moyen (g = 0,514) [0,23 ; 0,80]	Non-significative (I ² = 30,87 %)*	Type d'échelle évaluant les HAV
Freitas et al. (2009)	<u>Analyse 1</u> : 9	Parallèle (n=4) Cross-over (n=3) Ouverte (n=2)	178	Fort (d = 1,28) [0,89 ; 1,66]	Modérée (I ² = 58,97 %)*	Non recherché
	<u>Analyse 2</u> : 7 (études contrôlées uniquement)	Parallèle (n=4) Cross-over (n=3)	160	Fort (d = 1,04) [0,38 ; 1,71]	Elevée (I ² = 7,65 %)*	Non recherché
Slotema et al. (2010)	7	Parallèle (n=7)	189 (105 en actif et 84 en placebo)	Moyen (g = 0,54) [0,27 ; 0,83]	Non-significative (I ² = 0 %)	-
Slotema et al. (2012)	<u>Analyse 1</u> : 15	Parallèle (n=10) Cross-over (n=5)	339	Moyen (g = 0,44) [0,19 ; 0,68]	Faible (I ² = 35,7 %)	Pas de corrélation entre les paramètres rTMS et la taille d'effet
	<u>Analyse 2</u> : 10 (études en parallèle uniquement)	Parallèle (n=10)	267 (139 en actif et 128 en placebo)	Moyen (g = 0,40) [0,10 ; 0,70]	Faible (I ² = 35,6 %)	Pas de corrélation entre les paramètres rTMS et la taille d'effet
Demeulemeester et al. (2012)	9	Parallèle (n=9)	243 (127 en actif et 116 en placebo)	Moyen (g = 0,42) [0,13 ; 0,70]	Faible (I ² = 17,1 %)	-
Slotema et al. (2014)	<u>Analyse 1</u> : 19 (HAV résistantes et non résistantes)	Parallèle (n=12) Cross-over (n=7)	548	Moyen (g = 0,44) [0,26 ; 0,62]	Non-significative (I ² = 27,06 %)	-
	<u>Analyse 2</u> : 10 (HAV résistantes uniquement)	Parallèle (n=7) Cross-over (n=3)	357	Moyen (g = 0,45) [0,21 ; 0,68]	Non-significative (I ² = 29,72 %)	-
	<u>Analyse 3</u> : 15 (1Hz sur JTP gauche uniquement)	Parallèle (n=11) Cross-over (n=4)	338	Moyen (g = 0,63) [non renseigné]	Faible (I ² = 45,09 %)	-
Otani et al. (2015)	10	Parallèle (n=7) Cross-over (n=3)	246	Moyen (g = 0,49) [0,11 ; 0,88]	Modérée (I ² = 58,1 %)	Non recherché
He et al. (2017)	13	Parallèle (n=9) Cross-over (n=4)	296	Faible (d = 0,29) [0,01 ; 0,57]	Significative (Q ou I ² non indiqués)	Source d'hétérogénéité non identifiée

Une taille d'effet autour de 0,2 est décrite comme un effet « faible », de 0,5 comme « moyen » et de 0,8 comme « fort ».

* L'index I² a été calculé à partir de la valeur statistique Q de Cochran (selon la formule : I² = ((Q-degré de liberté)/Q) * 100). Hétérogénéité faible si I² < 25 % ; modérée vers 50 % ; forte à partir de 75 %.

HAV : hallucinations auditives verbales, IC : Intervalle de confiance ; JTP : jonction temporo-pariétale, Hz : hertz.

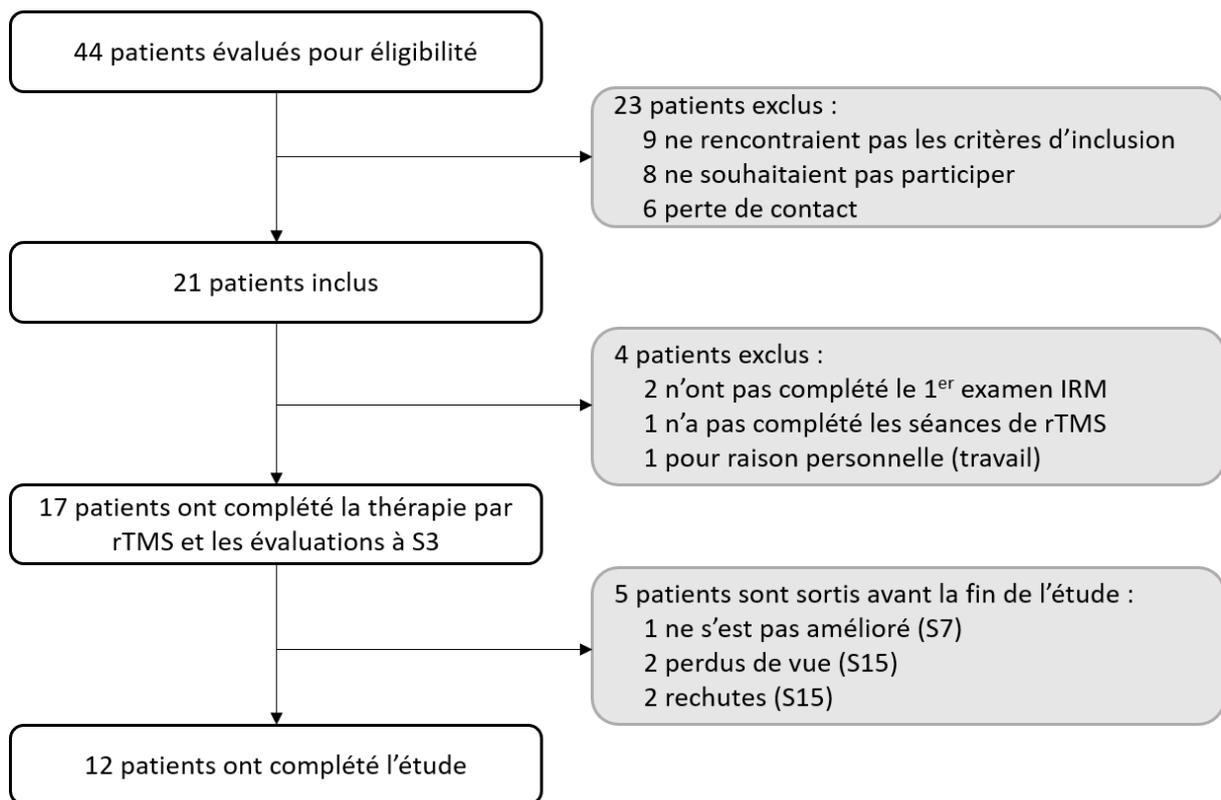
Annexe 9 : Caractéristiques des études de rTMS à basse fréquence dans le traitement des HAV dans la schizophrénie. Etudes incluses dans les méta-analyses présentées en Annexe 6.

Etudes	Sujets	Type d'étude	Cible de stimulation	Simulation contrôle	Système de localisation	Fréquence (Hz)	Intensité (% du SM)	Rythme des pulses	Nbre de séances	Durée d'une séance (minutes)	Nbre de pulses total	Effet significatif sur les HAV	Résultats sur les HAV
Bais et al., 2014	47	RCD	JTPg JTP bi	Sonde placebo	Système 10/20	1	90	continu	12 (2/jour)	20	14400	-	↓ légère sévérité des HAV (PANSS-P3) après stimulation sur JTPg ↓ fréquence des HAV (AHRs) au cours du temps dans les 3 groupes
Blumberger et al., 2012	34	RCD	JTPg (gyrus de Heschl)	90°	Neuro-navigation	1	115	continu	20 (1/jour)	20	24 000	-	-
Brunelin et al., 2006	24	RCD	JTPg	Sonde placebo	Système 10/20	1	90	continu	10 (2/jour)	16	10 000	+	↓ score AHRs 45% d'amélioration dans le groupe actif
Chibbaro et al., 2005	16	RCD	JTPg	45°	Système 10/20	1	90	continu	4 (1/jour)	15	3 600	+	↓ SAH maintenue sur 8 semaines
De Jesus et al., 2011	17	RCD	JTPg	45°	Système 10/20	1	90	continu	20 (1/jour)	8, 16 et 20* (*18 derniers jours)	24 000	-	-
Fitzgerald et al., 2005	33	RCD	JTPg	45°	Système 10/20	1	90	continu	10 (1/jour)	15	9 000	-	↓ de 35 % du volume des HAV pour le groupe actif (PSYRATS)
Hoffman et al., 2000	12	RCD en CO	JTPg	45°	Système 10/20	1	80	continu	4 (1/jour)	4, 8, 12 et 16	2 400	+	↓ HCS 67% de répondeurs avec une amélioration maintenue jusqu'à 2 mois pour 1 patient
Hoffman et al., 2005	50	RCD	JTPg	45°	Système 10/20	1	90	continu	9 (1/jour)	8, 12 et 16* (*7 derniers jours)	7 920	+	↓ HCS ↓ fréquence des HAV (AHRs) 51,9% de répondeurs dans groupe actif (40% d'amélioration). Amélioration jusqu'à 19,7 semaines
Hoffman et al., 2013	83	RCD	Wernicke gauche et droit	45°	Neuro-navigation	1	90	continu	15 (1/jour)	16	14 400	+	↓ fréquence des HAV (AHRs)
Horacek et al., 2007	12	Ouverte	JTPg	-	Système 10/20	0,9	100	continu	10 (1/jour)	20	10 800	+	↓ volume sonore (AHRs) ↓ niveau de détresse (AHRs) ↓ salience attentionnelle (AHRs) 25% d'amélioration après rTMS, maintenue sur 2 semaines
Jandl et al., 2006	14	RCD en CO	JTPg JTPd	45°	Système 10/20	1	100	continu	5 (1/jour)	15	4 500	-	-
Klirova et al., 2013	15	RCD en CO	JTPg	90°	Système 10/20 et neuro-navigation	0,9	100	continu	10 (1/jour)	20	10 800	+	↓ longueur et détresse des HAV (AHRs)
Lee et al., 2005	39	RCD	JTPg JTPd	90°	Système 10/20	1	100	continu	10 (1/jour)	20	12 000	+	↓ de la fréquence des HAV (AHRs) rTMS JTPg = rTMS JTPd

Annexe 9 : Caractéristiques des études de rTMS à basse fréquence dans le traitement des HAV dans la schizophrénie. Etudes incluses dans les méta-analyses présentées en Annexe 6 (suite).

Etudes	Sujets	Type d'étude	Cible de stimulation	Simulation contrôle	Système de localisation	Fréquence (Hz)	Intensité (% du SM)	Rythme des pulses	Nbre de séances	Durée d'une séance (minutes)	Nbre de pulses total	Effet significatif sur les HAV	Résultats sur les HAV
Loo et al., 2010	18	RCD en CO	JTPg JTPd	Vertex	Neuro-naviga-tion et autre méthode	1	110	continu	3 (1/jour)	4,4 et 8	960	-	Tendance à ↓ détresse des HAV (AHRS) rTMS JTPg = rTMS JTPd
McIntosh et al., 2004	16	RCD en CO	JTPg	45°	Système 10/20	1	80	15 sec de pause après chaque minute	4 (1/jour)	4, 8, 12 et 16	2 400	-	-
Poulet et al., 2005	10	RCD en CO	JTPg	Sonde placebo	Système 10/20	1	90	continu	5 (1/jour)	16	10 000	+	↓ AHRS 70% de répondeurs après rTMS active à J3 (56% de réduction du score AHRS), à J10 (51%), à M1 (32%). 50% de répondeurs à M2
Rosa et al., 2007	11	RCD	JTPg	Sonde placebo	Système 10/20	1	90	continu	10 (1/jour)	16	9 600	-	↓ réalité, saillance, fréquence, longueur, nombre de voix, détresse, volume en actif (AHRS) ↓ réalité et saillance attentionnelle (AHRS) persistant à 6 semaines en actif.
Saba et al., 2006	16	RCD	JTPg	Sonde placebo	Système 10/20	1	80	5 trains de 1 min et intertrain de 1 min	10 (1/jour)	10	3 000	-	-
Schonfeldt-Lecuona et al., 2004	11	RC en CO	GTS gauche et aire de Broca	Cortex pariéto-occipital	Neuronaviga-tion	1	90	continu	5 (1/jour)	16	4 800	-	-
Slotema et al., 2011	62	RCD	JTPg	90°	Neuronaviga-tion vs. Système 10/20	1	90	continu	15 (1/jour)	20	18 000	-	-
Sommer et al., 2007	13	Ouverte	JTPg	-	Neuronaviga-tion vs. Système 10/20	1	90	continu	15 (1/jour)	20	18 000	-	↓ fréquence des HAV (AHRS) en actif et placebo
Vercammen et al., 2009	36	RCD	JTPg JTP bi	Sonde placebo	Système 10/20	1	90	continu	12 (2/jour)	20	14 400	+	↓ fréquence (AHRS) JTPg > JTP bi ↓ item P3 pour actifs > placebo 33% de répondeurs dans les 2 groupes actifs

AHRS : Auditory Hallucinations Rating Scale ; C : contrôlée ; CO : cross-over ; D : double aveugle ; GTS : gyrus temporal supérieur ; HAV : hallucinations auditives verbales ; HCS : Hallucination Change Score ; Hz : Hertz ; J : jour ; JTPg/d/bi : jonction temporo-pariétale gauche/droite/bilatérale ; M : mois ; P3 : item de la PANSS ; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale ; PSYRATS : Psychotic symptom Rating Scales ; R : randomisée ; rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétée ; SAH : Scale for Auditory Hallucinations ; SM : seuil moteur



Annexe 10. Diagramme du processus de recrutement des patients atteints de schizophrénie dans notre protocole de recherche.

Annexe 11.

Résumé des catégories de performance aux tests cognitives pour chaque patient atteint de schizophrénie inclus dans l'étude.

# Patient	CVLT			WCST				TMT			STROOP		
	liste A essai 1	liste A essai 1 à 5	liste B	reconnaissance	catégorisation	erreurs totales	persévération	temps A	temps B-A	erreurs B-A	mot	couleur	interférence
1	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Moyen
2	Faible	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Supérieur	Supérieur	Pathologique	Faible	Moyen
3	Moyen	Pathologique	Faible	Non pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Supérieur	Pathologique	Supérieur	Moyen
4	Supérieur	Moyen	Supérieur	Non pathologique	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen	Pathologique	Moyen	Moyen	Faible	Supérieur
5	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Non pathologique	Moyen	Pathologique	Faible	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Faible
6	Faible	Pathologique	Faible	Pathologique	Faible	Pathologique	Pathologique	Faible	Pathologique	Pathologique	Faible	Pathologique	Moyen
7	Supérieur	Faible	Pathologique	Non pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Supérieur
8	Faible	Moyen	Faible	Non pathologique	Moyen	Supérieur	Moyen	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Moyen	Pathologique	Moyen
9	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Faible	Faible	Moyen	Pathologique	Pathologique	Moyen
10	Faible	Faible	Faible	Non pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Pathologique	Faible	Faible	Moyen
11	Pathologique	Faible	Pathologique	NA	Moyen	Moyen	Moyen	Faible	Faible	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen
12	Pathologique	Pathologique	Moyen	Non pathologique	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen	Supérieur	Moyen	Faible	Pathologique	Moyen
13	Moyen	Supérieur	Faible	Non pathologique	Moyen	Moyen	Moyen	Pathologique	Supérieur	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen
14	Supérieur	Moyen	Supérieur	Non pathologique	Moyen	Moyen	Faible	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen	Faible	Moyen
15	Supérieur	Moyen	Supérieur	Non pathologique	Pathologique	Faible	Moyen	Supérieur	Pathologique	Pathologique	Moyen	Faible	Moyen
16	Supérieur	Supérieur	Moyen	Non pathologique	Faible	Pathologique	Moyen	Moyen	Moyen	Pathologique	Moyen	Moyen	Moyen
17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total													
Pathologique	5	7	6	4	7	9	7	8	9	8	6	7	0
Faible	4	3	5	-	2	1	2	3	2	0	3	5	1
Moyen	2	4	2	-	7	5	7	4	2	6	7	3	13
Supérieur	5	2	3	-	0	1	0	1	3	2	0	1	2

Annexe 12.

Résultats de l'analyse de corrélation entre les scores aux tests neuropsychologiques avec un seuil pathologique et les scores cliniques évaluant les symptômes négatifs et dépressifs de la schizophrénie.

Variables	SANS		Echelle de Calgary	
	Coefficient rho	<i>p</i>	Coefficient rho	<i>p</i>
CVLT <i>essais A1-5</i>	-0,65	0,012	0,08	0,799
WCST <i>catégorisation</i>	-0,03	0,924	0,48	0,080
WCST <i>persévérance</i>	0,29	0,318	-0,04	0,898
TMT <i>temps A</i>	0,19	0,504	0,19	0,525
TMT <i>temps B-A</i>	0,15	0,615	-0,08	0,775
TMT <i>erreurs B-A</i>	-0,29	0,311	-0,47	0,088

Les données présentées sont les coefficients de corrélation rho de Spearman et la valeur de *p* obtenus lors de l'analyse.

Annexe 13.

Résumé des résultats obtenus dans l'étude 1

Type de données	Résultats	
Cliniques	Diversité de l'expression des HAV, notamment pour la fréquence et le nombre de voix entendues	
Cognitives	Déficit sévère dans les capacités d'apprentissage en mémoire verbale, des fonctions exécutives et un ralentissement idéomoteur	
Cérébrales	Patients < Sujets sains	Patients > Sujets sains
Epaisseur corticale	↓ gyrus temporal supérieur/supramarginal gauche	
Gyrification corticale	↓ sillon temporal supérieur droit	↑ cortex temporal inférieur gauche, frontal inférieur gauche, frontal moyen bilatéral et le précunéus gauche
Connectivité structurelle	↓ dans une partie du faisceau arqué gauche, proche de l'aire de Broca ↓ parties latérales des fibres interhémisphériques du corps calleux	↑ parties médianes des fibres interhémisphériques du corps calleux
Connectivité fonctionnelle au repos	↓ entre Wernicke et Broca	↓ partie postérieure du DMN