



Stimulations magnétiques dans la schizophrénie

MARION PLAZE

praticien hospitalier

SHU - Centre Hospitalier Sainte-Anne

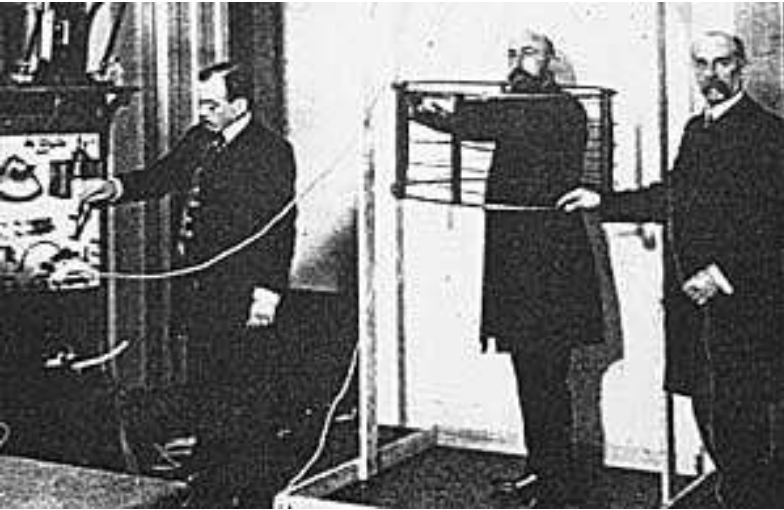
CPN - INSERM U894



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Stimulation Magnétique



D'Arsonval 1898 : phosphènes (rétine)



Thompson 1910

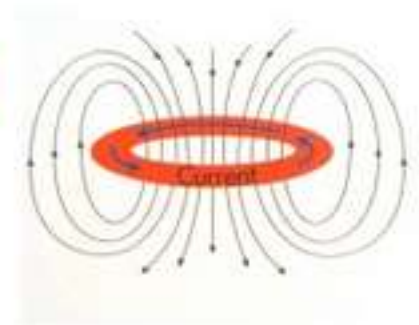
repeated Transcranial Magnetic Stimulation



Barker 1985



This is not TMS



This is TMS

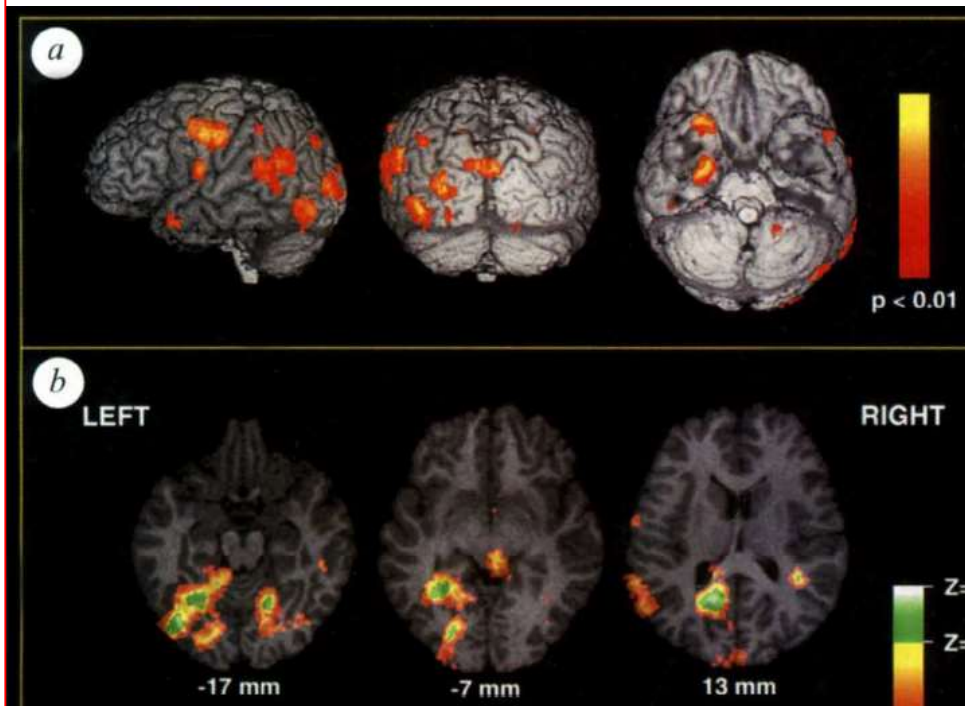
1,5-3 T

trains de stimulation

basse fréquence ≤ 1 Hz : inhibiteur

haute fréquence > 5 Hz : excitateur

“capture” des hallucinations auditives



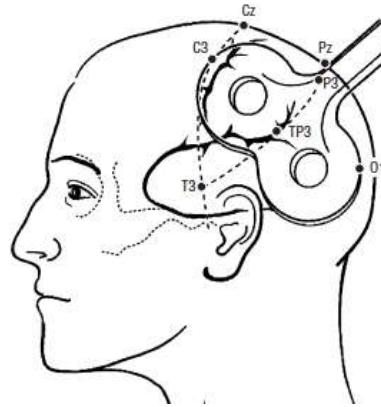
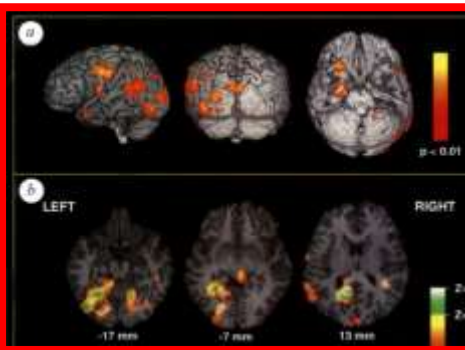
Silbersweig Nature 1995

- Enregistrement *en direct*
- TEP
- 1 patient
- hallucinations auditives et visuelles

→ régions du langage associées aux hallucinations auditives



première publication : rTMS & hallucinations



BRIEF REPORTS

Transcranial Magnetic Stimulation of Left Temporoparietal Cortex in Three Patients Reporting Hallucinated “Voices”

Ralph E. Hoffman, Nashaat N. Boutros, Robert M. Berman, Elizabeth Roessler, Aysenil Belger, John H. Krystal, and Dennis S. Charney

3 patients

10 séances de TMS (double aveugle, cross-over)

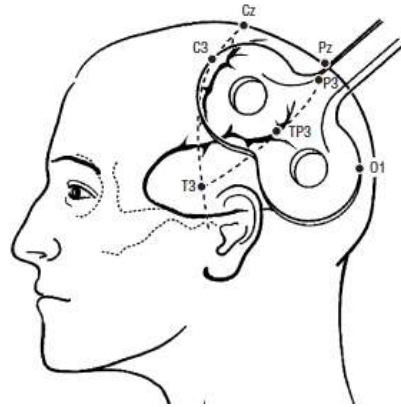
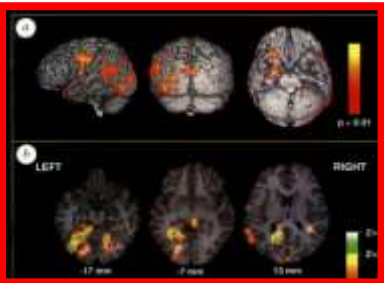
T3-P3

15 min - 1 Hz - 80% MT

amélioration après la stimulation active



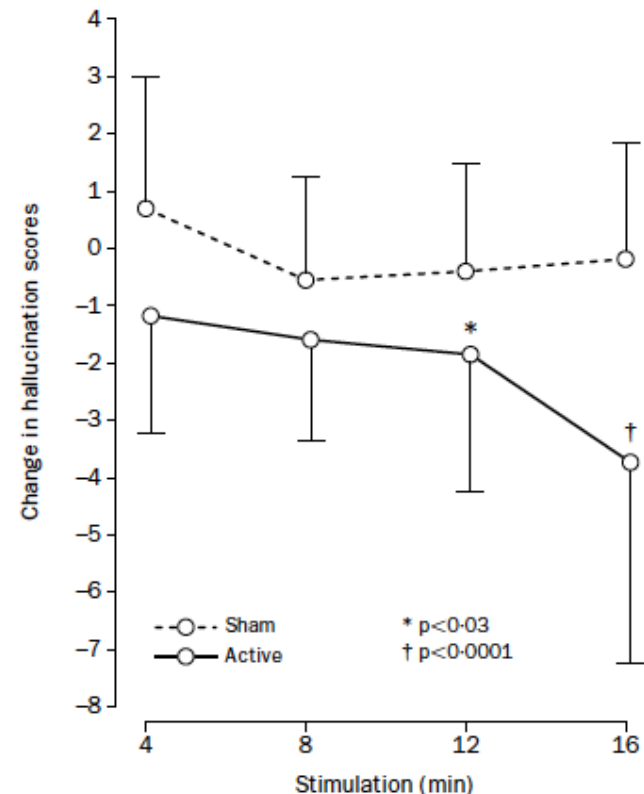
premières études : rTMS & hallucinations



→ stimulation inhibitrice sur la jonction temporopariétale gauche ?

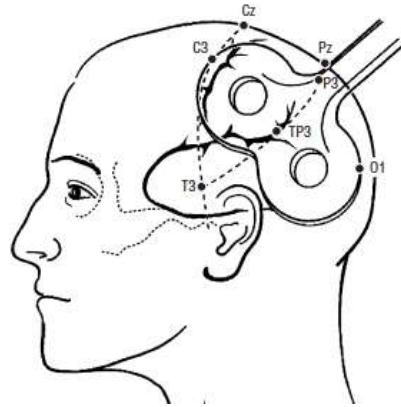
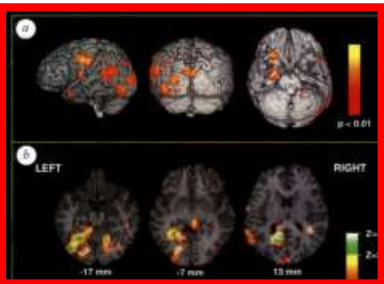
Lancet 2000

- 10 patients HA résistantes
- Cross-over
- T3-P3
- 1 Hz 4 / 8 / 12 / 16 min / J
- 80 % – 2 Jours





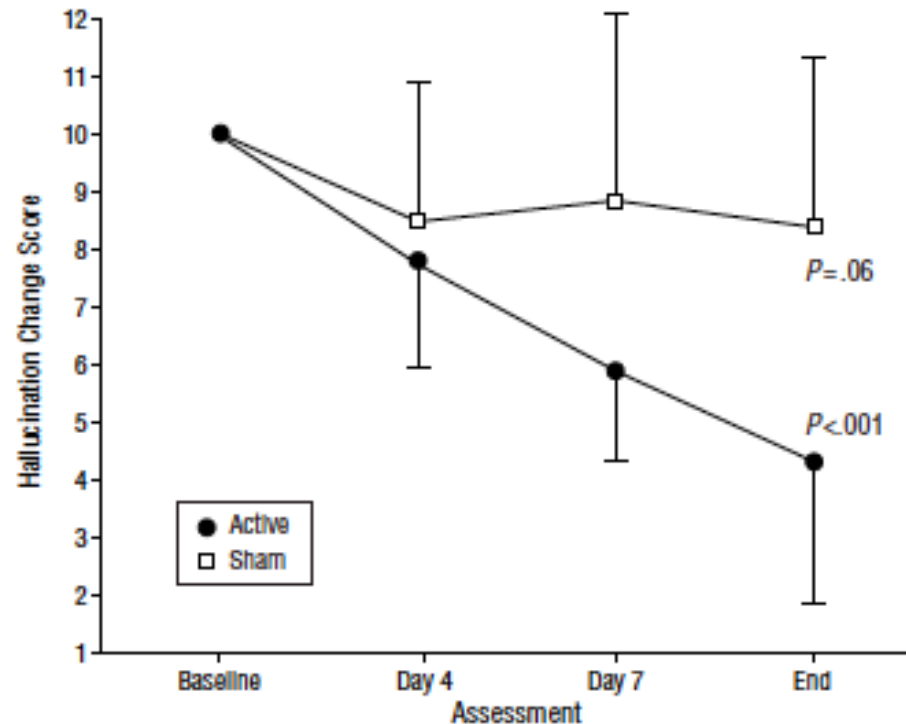
premières études : rTMS & hallucinations



→ stimulation inhibitrice sur la jonction temporopariétale gauche ?

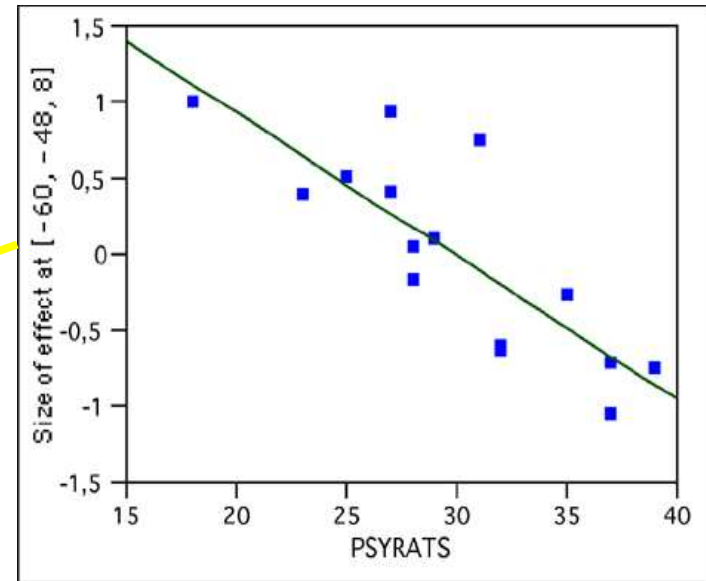
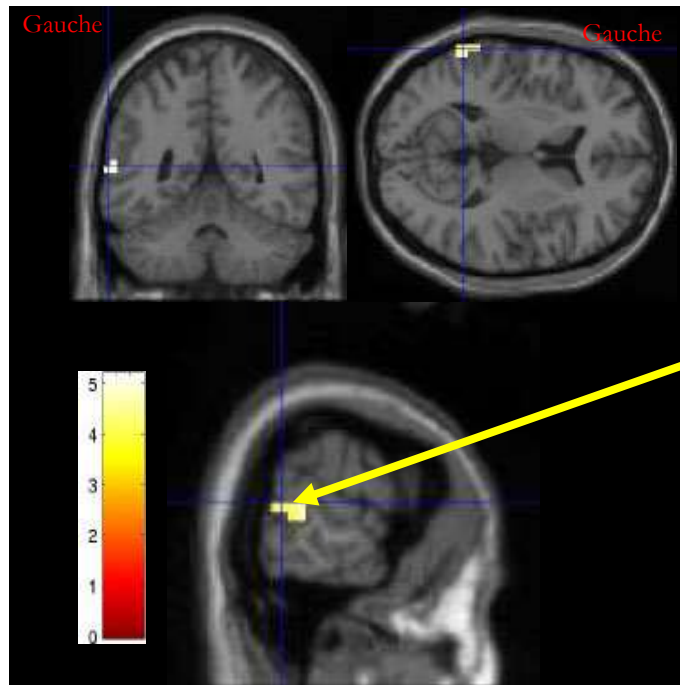
Archives General of Psychiatry 2003

- 21 patients HA résistantes
- parallèle
- T3-P3
- 1 Hz – 16 min / J
- 80 % – 9 Jours



compétition entre langage et hallucinations auditives

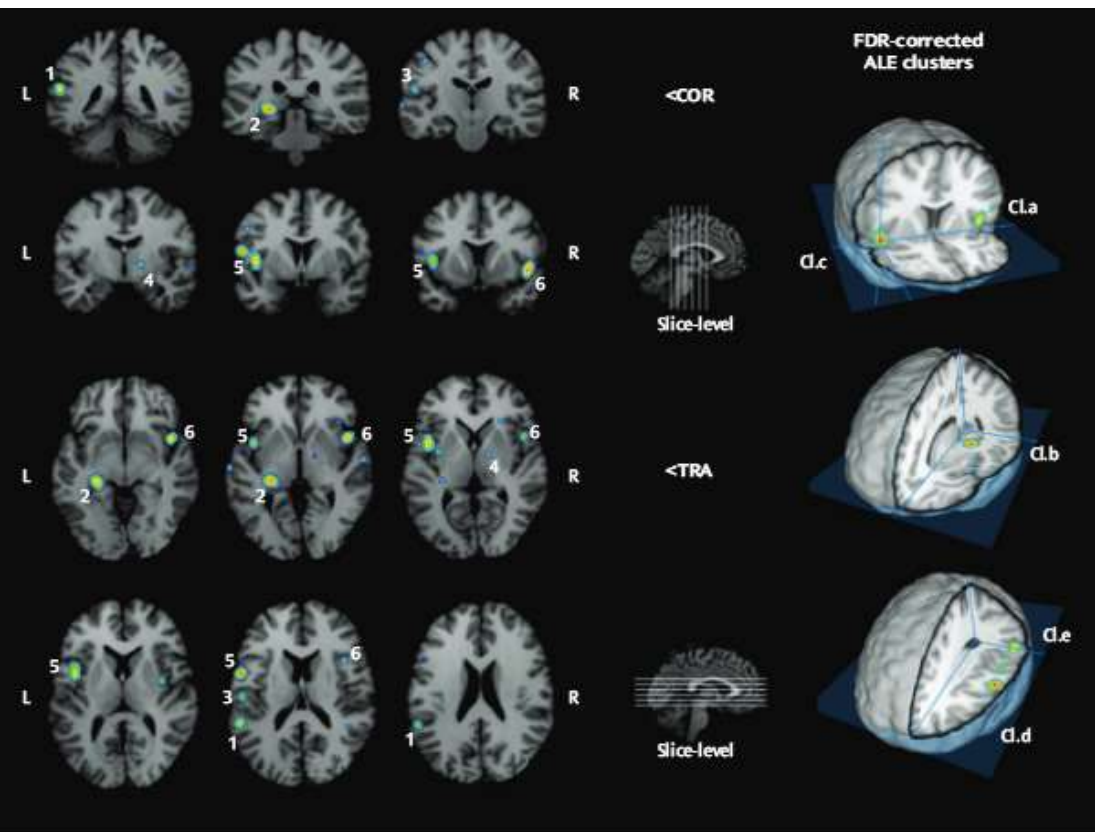
15 patients schizophrènes avec des HA résistantes
Ecoute de phrases
IRM fonctionnelle



région de Wernicke =

compétition entre hallucinations auditives et langage

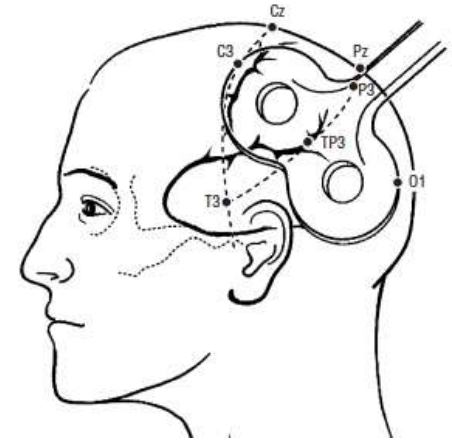
Implication fonctionnelle des régions du langage dans les hallucinations auditives



- meta-analyse ALE
- **Wernicke**
- autres régions

rTMS et hallucinations auditives

- > 20 études réalisées à ce jour
- 8 méta analyses



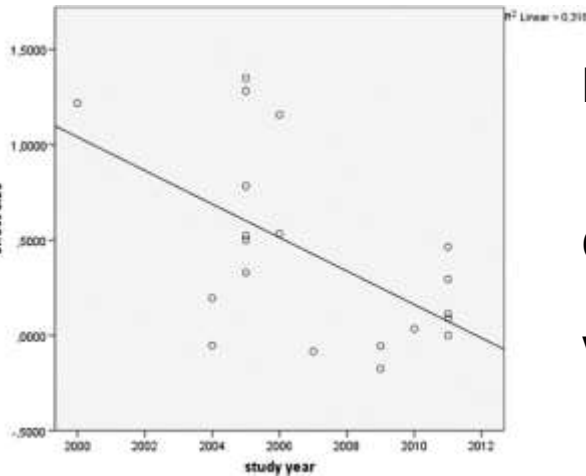
Diminution de la taille d'effet : phénomène proteus

Button Nat Rev Neurosci 2013

Consolidation autour d'une taille d'effet $h = 0.44$ (moyen)

Variabilité des résultats :

- HA +/- résistantes
- Echelle d'évaluation (AHRS, HCS)
- Nombre de stimulations
- Intensité,
- Site de stimulation
- Priming, cTBS
- Haute fréquence



Slotema Schizophr Res 2012

recommandations : rTMS et hallucinations auditives

Niveau de preuve (efficacité)

- **Recommandations européennes** : dégradation entre 2011 et 2014

⇒ rang A à rang C : possible effet (échelle de A à C)

Lefaucheur Clinical Neurophysiology 2014

- **PORT 2009** : rTMS recommandé en 2^{nde} intention
- **WFBSP 2012** : Category of Evidence C/D, Recommendation grades 4/5

➔ nécessité de prendre en compte la balance bénéfique/risque
2 "grosses" études négatives (monocentriques – Pays Bas)
divergence dans les modalités d'application (site, fréquence, protocole ...)

hypofrontalité dans la schizophrénie

étude princeps

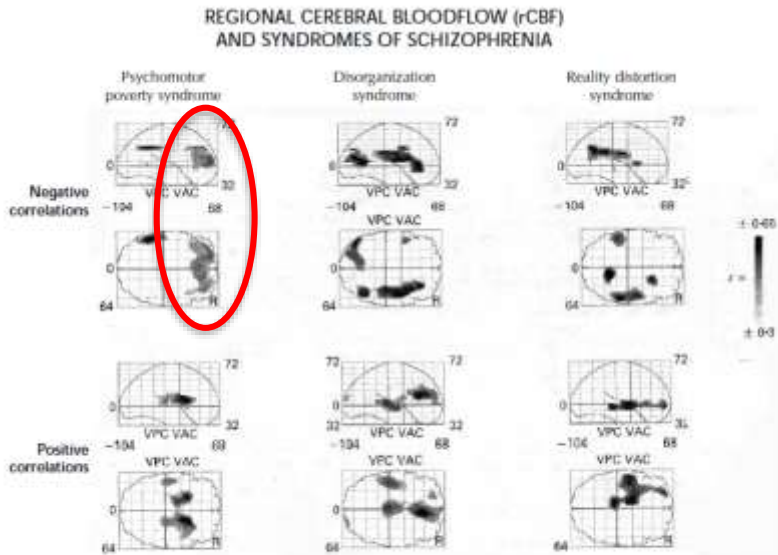
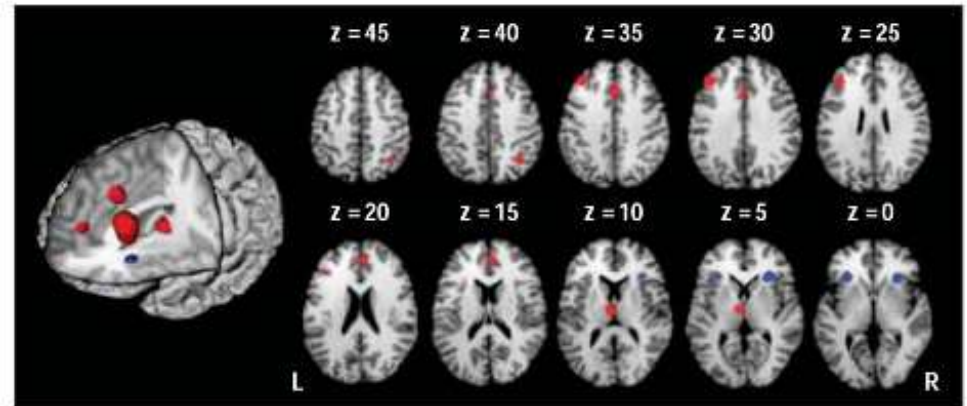


Figure 3.12 Statistical parametric maps showing pixels in which there are significant correlations between rCBF and syndrome score, for the three syndromes of psychomotor poverty, disorganization and reality distortion. Different syndromes of schizophrenia may have different patterns of aberrant rCBF. Figure reproduced with permission from Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.

Liddle Br J Psychiatry 1992

meta-analyse



Minzenberg Arch Gen Psychiatry 2009

➔ associé aux symptômes négatifs

rTMS et symptômes négatifs

rTMS studies in negative symptoms of schizophrenia (target: prefrontal cortex).

Articles	Number of patients	Target, coil type	Control condition	Stimulation frequency and intensity	Number of pulses/session and number of sessions	Results	Class of the study
Klein et al. (1999a)	31 (active: 16; control: 15)	Right DLPFC, Cc	Tilted coil	1 Hz, 90% RMT	120 pulses, 10 sessions	Negative (on PANSS and HDRS)	III
Rollnik et al. (2000)	12	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	20 Hz, 100% RMT	800 pulses, 10 sessions	Positive (on BPRS)	III
Hajak et al. (2004)	20 (active: 10; control: 10)	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	10 Hz, 110% RMT	1000 pulses, 10 sessions	Positive (on PANSS)	III
Holi et al. (2004)	22 (active: 11; control: 11)	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	10 Hz, 100% RMT	1000 pulses, 10 sessions	Negative (on PANSS)	III
Jin et al. (2006)	37 (active: 29; control: 8)	Bilateral DLPFC, F8c	Non-connected coil	Three frequencies (randomized): alpha TMS (8–13 Hz), 3, or 20 Hz, 80% IRMT	120–800 pulses depending on frequency, 10 sessions	Positive (significant reduction negative subscore of PANSS for the 11 patients receiving alpha TMS)	III
Prikryl et al. (2007)	22 (active: 11; control: 11)	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	10 Hz, 110% RMT	1500 pulses, 15 sessions	Positive	III
Schneider et al. (2008)	51 (active: 34; control: 17)	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	10 or 1 Hz, 110% RMT	2000 pulses, 20 sessions	Positive (on SANS for 10 Hz rTMS only)	II
Fitzgerald et al. (2008a)	20 (active: 12; control: 8)	Bilateral DLPFC, F8c	Tilted coil	10 Hz, 110% RMT	1000 pulses, 15 sessions	Negative (on SANS and PANSS)	III
Cordes et al. (2010)	35 (active: 20; control: 15)	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	10 Hz, 110% RMT	1000 pulses, 10 sessions	Positive (on negative subscore of PANSS)	II
Barr et al. (2012)	25 (active: 13; control: 12)	Bilateral DLPFC, fMRI	Tilted coil	20 Hz, 90% RMT	750 pulses per hemisphere, 20 sessions	Negative (on negative subscore of PANSS and SANS)	III
Prikryl et al. (2013)	40 (active: 23; control: 17)	Left DLPFC, F8c	Tilted coil	10 Hz, 110% RMT	2000 pulses, 15 sessions	Positive (on SANS and all domains of negative symptoms)	II

Recommendation: probable effect of HF rTMS of the left DLPFC on negative symptoms of schizophrenia (Level B)

Lefaucheur Clinical Neurophysiology 2014



- ➔ 3 méta analyses
- ➔ guidelines européennes : niveau B
- ➔ Plus efficace si :
 - Durée trouble < 8A
 - 10 Hz ; 110%
 - DLPFC-G
 - N sem ≥ 3

rTMS et schizophrénie

```
graph TD; A[rTMS et schizophrénie] --> B[symptômes  
hallucinations  
s négatifs]; A --> C[axes d'  
amélioration ?]; A --> D[effets de la  
rTMS ?]; A --> E[pronostic ?];
```

symptômes
hallucinations
s négatifs

axes d'
amélioration ?

effets de la
rTMS ?

pronostic ?

rTMS et schizophrénie

```
graph TD; A[rTMS et schizophrénie] --> B[symptômes hallucinations négatifs]; A --> C[axes d'amélioration ?]; A --> D[effets de la rTMS ?]; A --> E[pronostic ?];
```

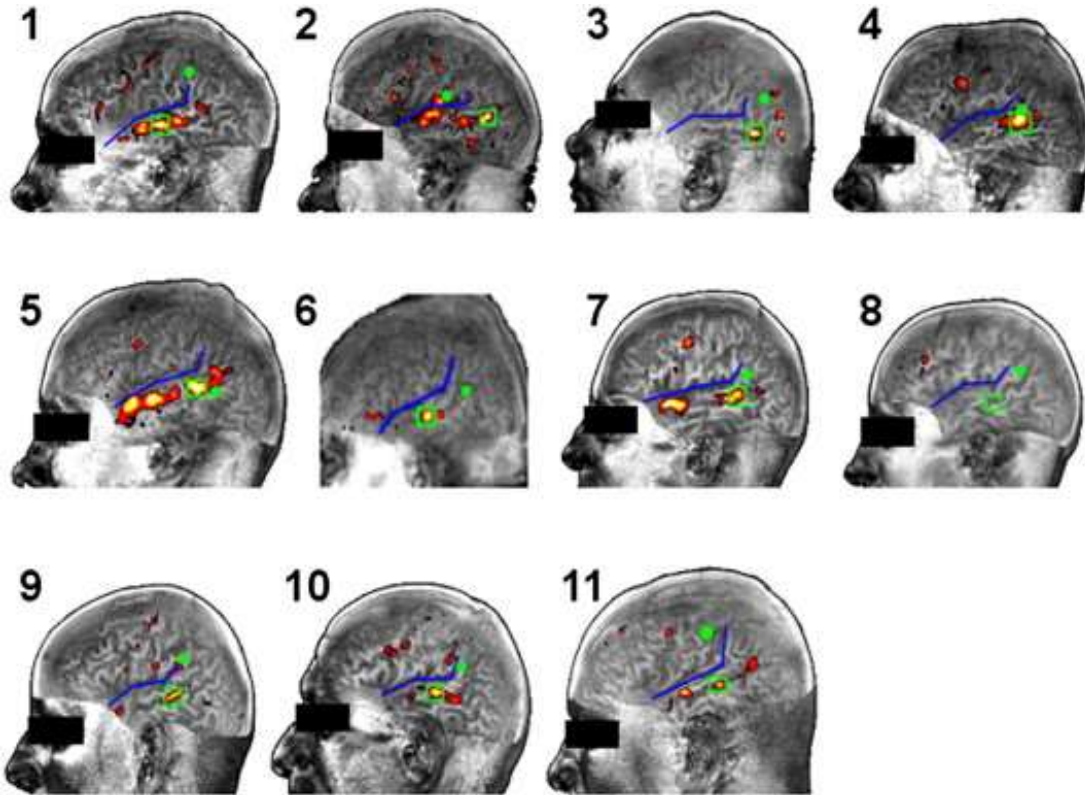
symptômes
hallucinations
s négatifs

axes d'
amélioration ?

effets de la
rTMS ?

pronostic ?

variabilité interindividuelle anatomo-fonctionnelle



régions du langage

variabilité anatomique



variabilité fonctionnelle



rTMS neuronaviguée ?

3 méthodes de ciblage

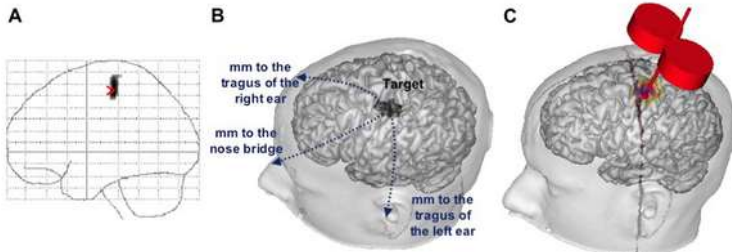
- coordonnées selon la littérature (anatomique ou fonctionnelle)
- imagerie individuelle fonctionnelle
- imagerie individuelle anatomique

2 méthodes de neuronavigation

- appareils de neuronavigation



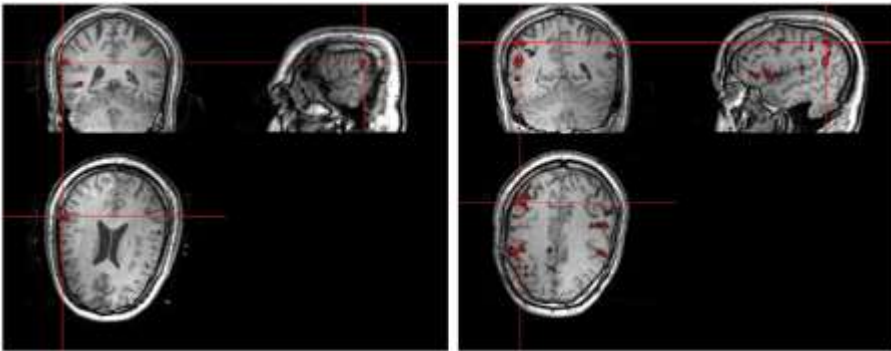
- triangulation avec ficelle *Andoh Brain Stim 2009*



rTMS neuronaviguée ?

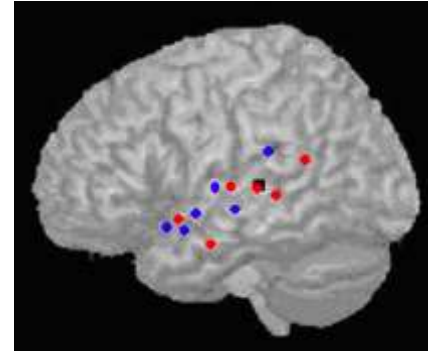
- **peu d'études** comparant la TMS avec vs sans neuronavigation

étude négative

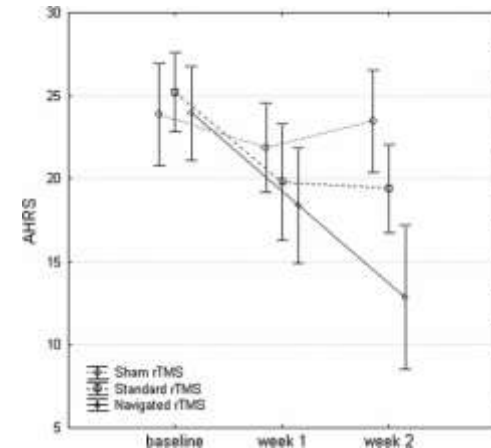


Sommer Schizophr Res 2007

étude positive



Klirova Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013



- **PHRC Multimodal** en cours (Pr Jardri, Lille)

rTMS et schizophrénie

```
graph TD; A[rTMS et schizophrénie] --> B[symptômes hallucinations négatifs]; A --> C[axes d'amélioration ? neuronavigation]; A --> D[effets de la rTMS ?]; A --> E[pronostic ?];
```

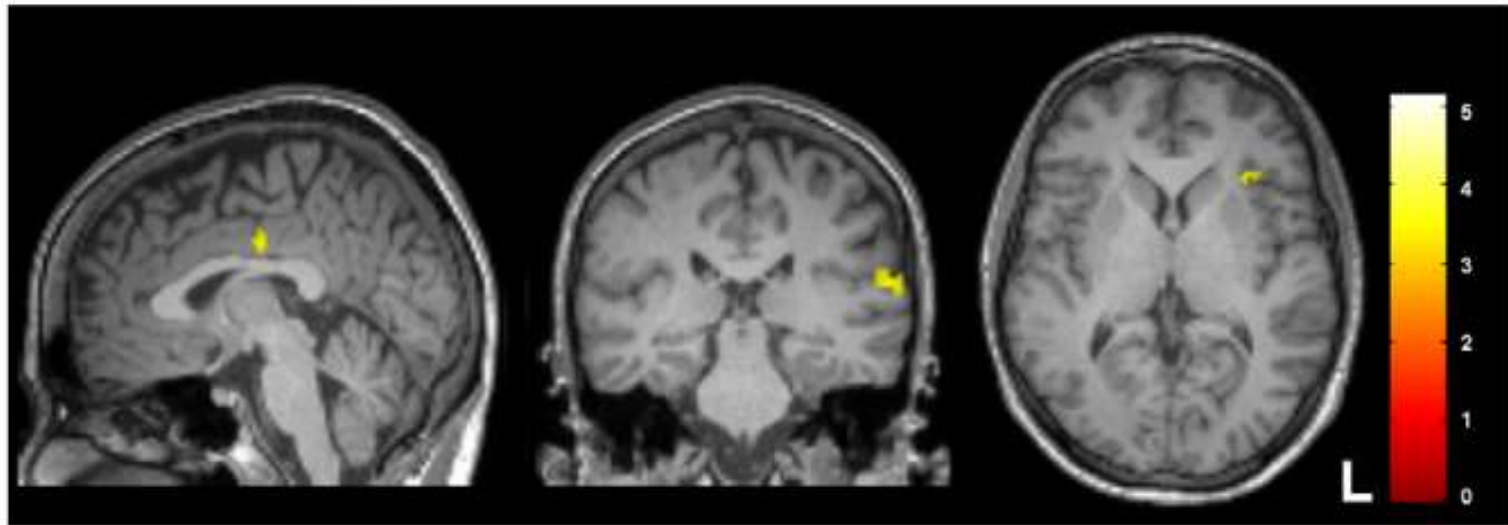
symptômes
hallucinations
s négatifs

axes d'
amélioration ?
neuronavigation

effets de la
rTMS ?

pronostic ?

effet de la rTMS : hallucinations auditives

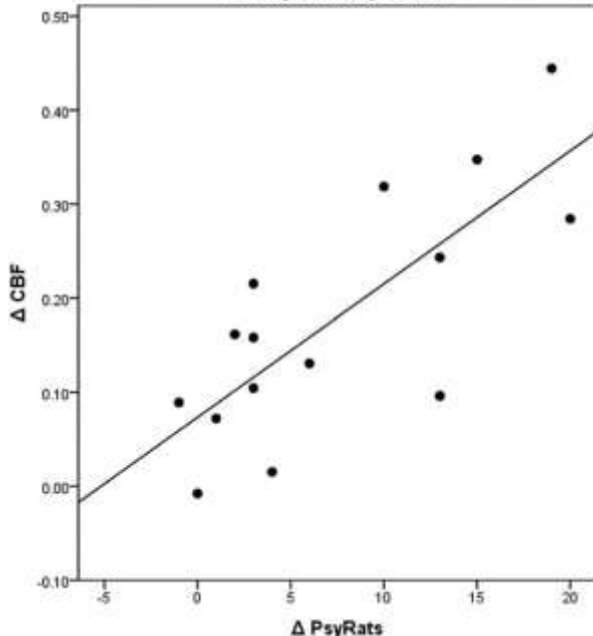


x = -7

y = -31

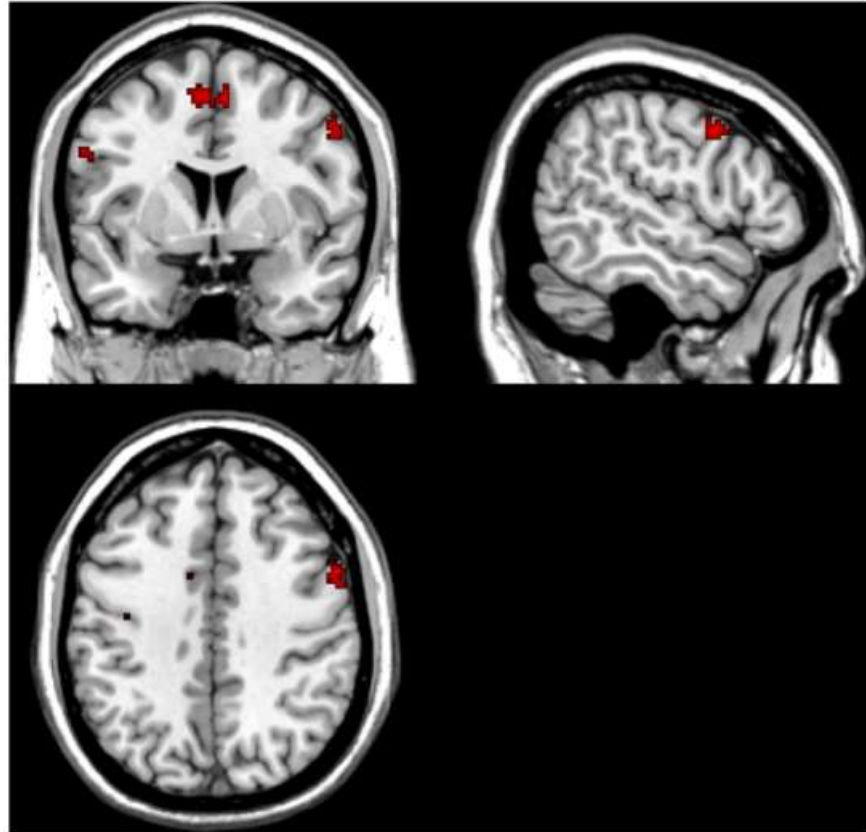
z = -5

Primary auditory cortex



- 15 patients
- rTMS efficace (1-Hz (n= 8) or TBS (n= 7))
- ASL (Arterial spin labelling)
- CBF (débit sanguin cérébral) ↓
 - primary auditory cortex
 - left Broca's area
 - cingulate gyrus
- **corrélation entre ↓ CBF dans le PAC et ↓ des HA**

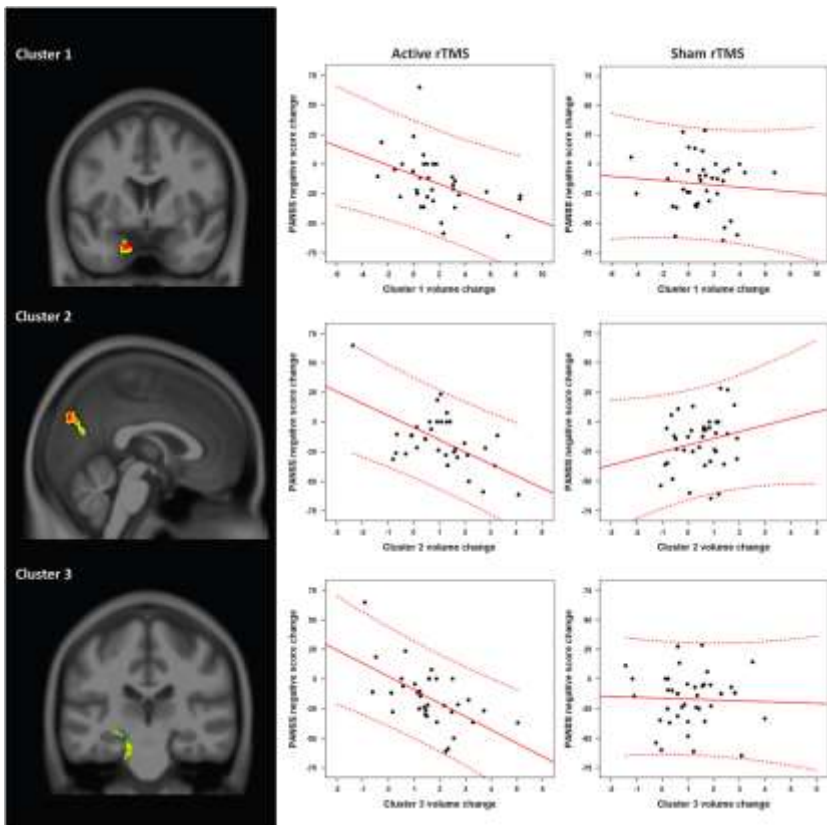
effet de la rTMS : s. négatifs



- 24 patients avec des s. négatifs modérés à sévères (PANSS negative subscale ≥ 15)
 - randomisation : 15 séances (rTMS active ou placebo)
 - cible : DLPFC bilatéral, 10 Hz, 20 min, 90% MT
 - Tour de Londres en IRMf avant et après
- ➔ Après la cure de rTMS active (*versus* placebo), augmentation de l'activité cérébrale dans le DLPFC droit et le gyrus frontal médian

hétérogénéité de la réponse clinique à la rTMS liée à la plasticité cérébrale ?

- rTMS for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia (RESIS) : résultats négatifs
- différence de plasticité entre les systèmes neuraux contribue à l'hétérogénéité des réponses thérapeutiques à la rTMS ?



- 34 rTMS active / 39 rTMS placebo
- 15 séances, 10 Hz, F3, 110%MT
- groupe actif versus placebo, **corrélation** entre :
 - **augmentation des vol.** hippocampe, parahippocampe et précunéus gauches
 - **amélioration** des s. négatifs

rTMS et schizophrénie



symptômes

hallucinations
s négatifs



**axes d'
amélioration ?**

neuronavigation



**effets de la
rTMS ?**

activité cérébrale
plasticité cérébrale

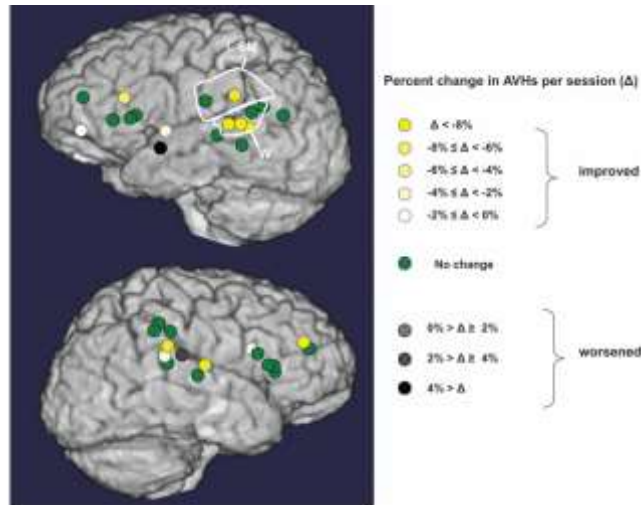


pronostic ?

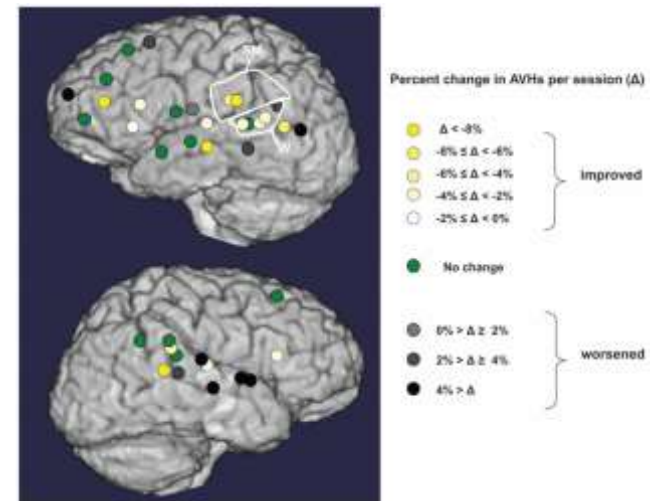
pronostic de l'efficacité de la stimulation



hallucinations intermittentes (n=8)



hallucinations continues (n=8)



- pour les hallucinations intermittentes, des niveaux plus bas d'activité cérébrale dans la région de Broca prédisent fortement la réponse à la rTMS ciblée sur la région temporo-pariétale gauche.
- pour les hallucinations continues, la réduction du couplage fonctionnel entre Wernicke et la région de Broca controlatérale prédit fortement une meilleure réponse à la rTMS ciblé sur la région temporo-pariétale gauche.

pronostic de l'efficacité de la stimulation



24 patients
 ASL (IRM 3T)
 10 sessions de rTMS
 neuronavigation anat
 1 Hz et theta burst
 9 répondeurs / 15 nonrépondeurs

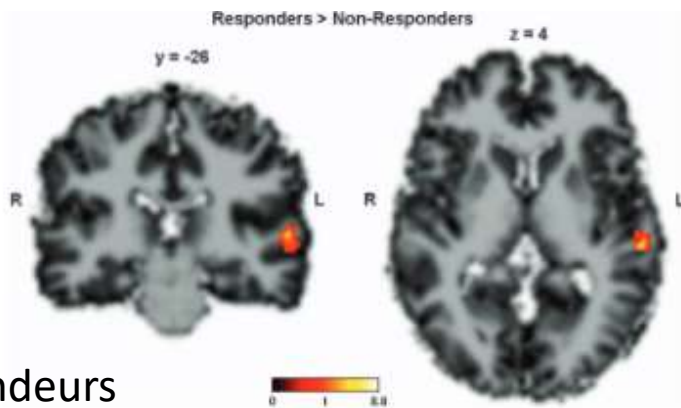


Figure 2 Contrast responders > nonresponders, that is, voxels that were significantly higher perfused in responders than in nonresponders before treatment. Single cluster of 120 voxels survived a cluster-level whole-brain correction for familywise error in the left superior temporal gyrus (Brodmann area 22, peak: $t[22] = 7.28$, $x/y/z = -58/-26/4$). No clusters survived in the inverse contrast (nonresponders > responders).

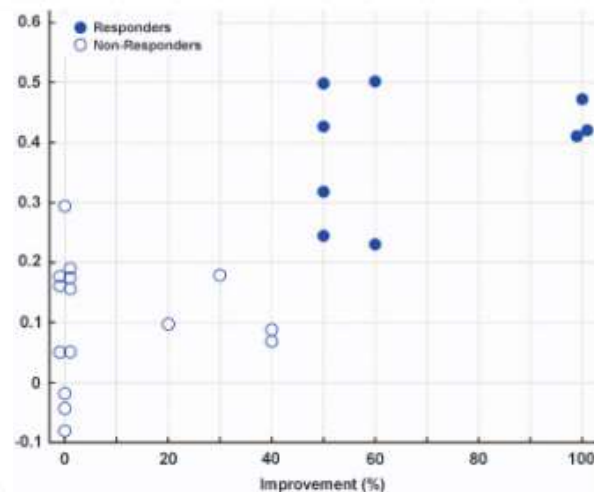


Figure 3 Scatter plot of improvement in percent, as measured with the ucination change scale and CBF in the left superior temporal gyrus before treatment (Spearman's rank correlation, $r = 0.7$, $df: 22$, $P < 0.0001$). CBF values are z-transformed.

➔ rTMS efficace si CBF élevé au niveau STG gauche

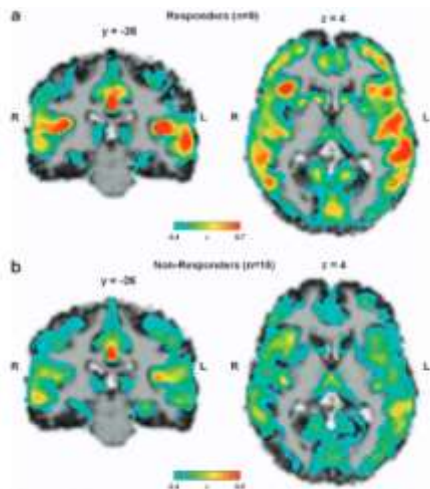


Figure 1 Average mean global CBF images of responders (top) and nonresponders (bottom). CBF values were z-transformed.

pronostic de l'efficacité de la stimulation

- 15 patients hallucinés
- cure de rTMS
- mesure de la **distance scalp-cortex** et **densité de matière grise** au niveau temporal gauche (cible) et au niveau du cortex moteur

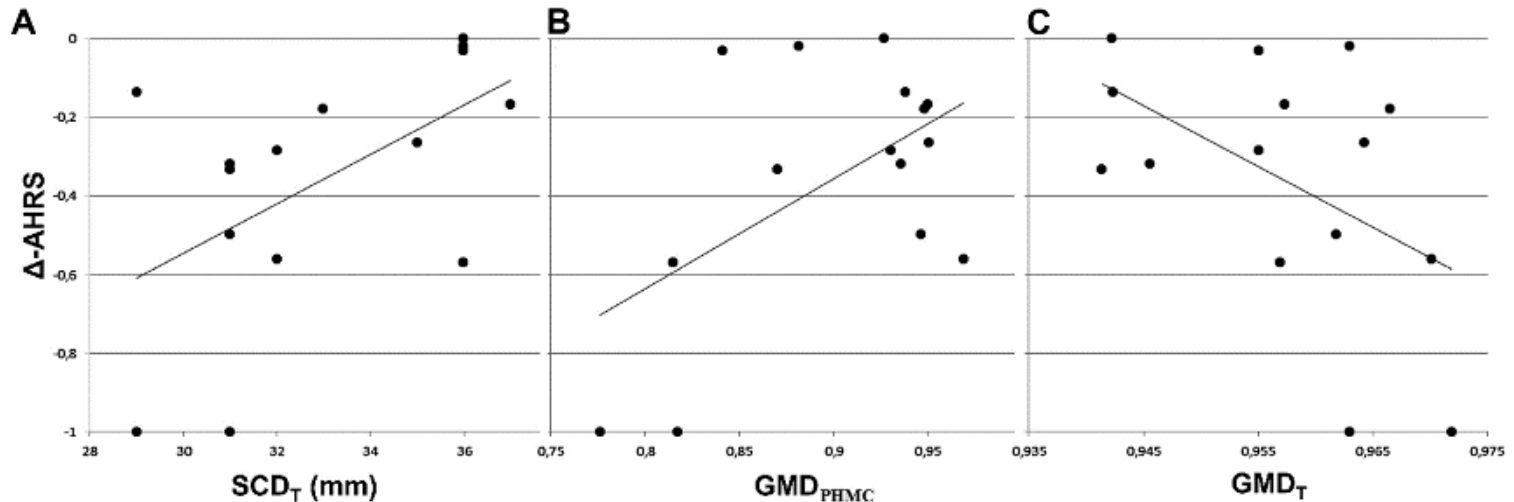


Figure 2. Significant correlations extracted from the linear regression model using $\Delta\text{-AHRS}$ as a dependent variable and temporal ROI depth (SCD_T ; A), PHMC ROI grey matter density (GMD_{PHMC} ; B), and temporal ROI grey matter density (GMD_T ; C) as the independent variables. $\Delta\text{-AHRS}$, ratio of auditory hallucinations rating scale; GMD_{PHMC} , grey matter density for the Primary Hand Motor Cortex ROI; GMD_T , grey matter density for the temporal ROI; SCD_T , scalp-to-cortex distance for the temporal ROI.

➔ efficacité **hautement prédite** par la distance scalp-cortex et la densité de matière grise au niveau temporal et au niveau de l'aire de la main

influence de la phénoménologie des hallucinations ?

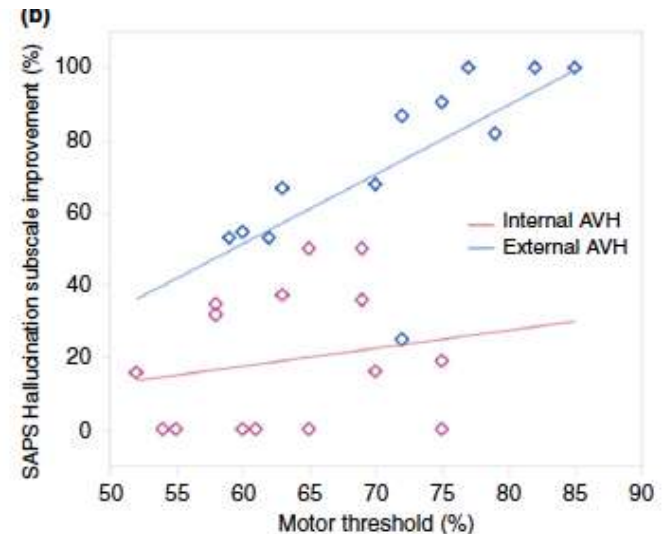
Influence de la saillance des HA

- 83 patients, actif vs placebo, 5 séances W et 5 séances W droit (random)
- stimulation Wernicke controlatérale plus efficace si HA saillantes
- stimulation Wernicke plus efficace si HA moins saillantes

Hoffman Biol Psychiatry 2013

Influence de la localisation interne ou externe des HA

- 24 patients
- randomisée, contrôlée, contre placebo
- site : neuronavigation fonctionnelle individuelle
- réponse HA externe > HA interne
- actif = placebo



Paillère-Martinot Acta Psychiatr Scand 2016

conclusion : stimulations magnétiques et schizophrénie

quels symptômes cibles ?

- hallucinations auditives résistantes
- symptômes négatifs

place dans l'arsenal thérapeutique ?

- *work in progress*
- pas d'AMM
- bénéfique / risque

axes d'amélioration ?

- neuronavigation
- paramètres : intensité, nombre de séances

effets de la rTMS

- modulation de l'activité cérébrale
- influence sur la plasticité cérébrale

éléments pronostics de réponse à la rTMS ?

- activité cérébrale initiale
- connectivité cérébrale initiale
- distance scalp-cortex, densité de matière grise
- phénoménologie des hallucinations





<http://www.afpbn.org/section/step>

