

La rTMS dans le traitement des hallucinations auditives résiduelles étude comparative entre la haute et la basse fréquence

Mémoire présente par :

Docteur Amina OUAATI

Née le 06/01/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Psychiatrie

Sous la direction de : Professeur BOUT Amine

Pr. AALOUANE Rachid
Professeur en Psychiatrie
CHU Hassan II - Fès

Session Juin 2024

Dr. Amine BOUT
Professeur en Psychiatrie
CHU Hassan II - Fès
m. el ag / 11/2024

Je dédie ce mémoire à ...

A ma très Chère mère Touria Mouhoub

A la personne qui m'a tout donné sans compter

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le
dévouement et le respect que je porte pour toi.*

Je te dédie ce travail

*Tu as contribué de la manière la plus douce à faire de moi la personne, la femme
et le médecin que je suis aujourd'hui.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et
bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

A MON TRÈS CHER PÈRE Hassan OUAATI

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient
exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la
confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours
de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de
l'esprit et te protège de tout mal.*

A MON CHER MARI HICHAM

Chaque succès que j'ai rencontré est le reflet de ton soutien inconditionnel. Tes encouragements ont été ma lumière dans les moments les plus sombres, et ta présence a été mon refuge dans les tempêtes de la vie universitaire. Que le bon Dieu réunisse nos chemins pour le reste de nos vies et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A MON ENFANT JAD

Tu es ma source d'inspiration et ma raison de persévérer. Tes sourires illuminent mes jours d'étude les plus sombres, et ta curiosité sans fin nourrit mon désir de savoir. Que ces mots immortalisent notre amour et notre connexion éternelle. Ce mémoire est dédié à toi, mon fils, mon plus grand soutien et ma plus grande fierté.

A MES CHERS ET ADORABLES

MOHAMMED OUAATI ET IKRAME OUAATI

Mohammed au cœur si grand mon petit frère que j'adore, Ikrame ma petite perle, la douce que j'aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Remerciements

*A notre Cher Maître Monsieur le professeur Rachid Aalouane Professeur de
psychiatrie.*

*Permettez moi de vous exprimer mon admiration pour vos qualités humaines,
scientifiques, et professionnelles*

*Votre sérieux, votre compétence, et votre sens du devoir nous ont énormément
marqués*

*Merci infiniment pour vos précieux conseils et votre aide tout au long de ma
carrière universitaire*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de
travail Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux
Ce travail pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*A notre Chère maître Mme le professeur Aarab Chadya Professeur de
Psychiatrie.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil Vos encouragements
inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.
Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde admiration
pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*A notre Cher maître Monsieur le professeur Yassine Otheman Professeur de
Psychiatrie.*

*Vos qualités humaines, votre érudition, et vos qualités scientifiques nous ont
beaucoup marqué Veuillez trouver ici l'expression de notre estime et notre
considération*

*A notre cher et dynamique professeur et rapporteur Monsieur le professeur
Amine Bout*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis.
Je suis profondément reconnaissante pour le temps et l'attention que vous aviez
consacré à l'examen attentif de ce mémoire, ainsi que pour vos suggestions
constructives qui ont permis d'affiner ce travail.
Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.*

À notre cher professeur Monsieur le professeur Rabie Karroui

*Je tiens à témoigner ma reconnaissance pour votre encadrement et soutien, Vos
conseils éclairés, votre expertise inestimable ont été des piliers essentiels dans
mon apprentissage.*

A notre Chère professeur Mme Qassimi Ferdaouss Professeur de Psychiatrie.

Un remerciement sincère pour tous vos efforts fournis. Vous avez toujours été présente. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A mes chers collègues

A tous le staff paramédical du Service de Psychiatrie

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	13
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	17
LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES GRAPHIQUES	18
INTRODUCTION	19
REVUE DE LA LITTERATURE	23
I. Les Hallucinations auditives	24
1. Historique et cadre nosographique des hallucinations	24
2. Clinique des hallucinations auditives	25
3. Modèle cognitif des hallucinations.....	27
4. Mesures d'évaluation	28
5. Prise en charge	28
5.1. Traitement pharmacologique	28
5.2. La psychothérapie	29
5.3. La rTMS.....	30
5.4. L'électroconvulsivothérapie	30
II. Apport de l'IRM fonctionnelle dans les hallucinations auditives	31
1. IRM f en état de repos	31
2. IRM fonctionnelle de l'état de la tâche.....	32
III. La stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des hallucinations auditives verbales.....	34
1. Historique.....	34
2. Équipement et principe	35

3. Mécanismes d'action	38
4. Applications cliniques de la rTMS en psychiatrie	39
4.1. rTMS et dépression	39
4.2. rTMS et TOC	40
4.3. rTMS et SSPT	41
4.4. rTMS et trouble d'usage de substances	41
4.5. rTMS et symptômes négatifs de la schizophrénie	42
4.6. rTMS et hallucinations	42
METHODOLOGIE	48
I. Objectif	49
II. Méthode	49
1. Type de l'étude	49
2. Recrutement	50
3. Randomisation	50
4. Evaluation	51
5. Repérage du site de stimulation	52
6. Technique de la rTMS	52
7. l'appareil rTMS et le déroulement de la séance	53
8. Durée de l'étude	54
9. Consentement	54
RESULTATS	55
1. Analyse statistique	56
2. Résultats	56
2.1. Comparaison de base	57

2.2. Résultats primaires a J5	58
2.3. Résultats secondaires a 4 semaines et a 12 semaines	59
2.4. Sécurité et tolérance	60
DISCUSSION.....	61
APPORTS DU TRAVAIL	66
LIMITES	68
CONCLUSION.....	70
RESUME.....	72
REFERENCES	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS

(IRMf)	: Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
(rTMS)	: la stimulation magnétique transcrânienne répétitive
(HAV)	: les hallucinations auditives verbales
(HA)	: Les hallucinations auditives
(TOC)	: troubles obsessionnels compulsifs
(HF)	: Haute fréquence
(BF)	: Basse fréquence
(DLPFC)	: Le cortex dorsolatéral préfrontal
(CxTP)	: Le cortex temporoparietale
(TBS)	: Le Tetha burst

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Générateur d'impulsions, appareil rTMS service de psychiatrie Fès	37
Figure 2. Bobine en forme de 8, appareil rTMS service de psychiatrie Fès	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Données démographique et clinique des patients	57
Tableau 2. Tableau qui met en évidence les variations des scores AHRs en pré, et post rTMS	58
Tableau 3. Tableau qui met en évidence les variations des scores PANSS en pré, et post rTMS	59

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Evolution de l'effet thérapeutique de la rTMS sur une durée de 12 semaines	59
--	----

INTRODUCTION

La schizophrénie est un trouble chronique et invalidant qui se caractérise par des symptômes positifs (hallucinations, délires), négatifs (alogie, avolition, anhédonie) et désorganisés (parole, comportement) , qui indique une perte de contact avec la réalité et qui se manifeste par des anomalies cognitives, émotionnelles et comportementales [1].

Les hallucinations sont l'un des symptômes les plus prononcés de la schizophrénie, elles peuvent se manifester sous diverses formes sensorielles, environ 70 % des individus atteints de schizophrénie présentent des hallucinations auditives, tandis que dans la moitié des cas des hallucinations visuelles, sont rapportées, quant aux autres types d'hallucinations, elles sont moins fréquents [2] .

Les hallucinations auditives se définissent comme de fausses perceptions de voix et de sons en l'absence de stimuli externes [3–4]. Ce qui génère le plus souvent une anxiété intense chez les individus, affectant leur bien-être psychologique et leur fonctionnement quotidien [5–6].

Les traitements pharmacologiques sont utilisés en première intention dans les hallucinations, mais 30 % des patients ne répondent que partiellement à la pharmacothérapie [7]. Les hallucinations résistantes sont associées le plus souvent à un niveau accru de détresse psychologique d'où l'altération de la qualité de vie, comme elles constituent un facteur de risque d'auto et d'hétéro-agressivité [8–9].

À travers l'Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf), une augmentation significative de l'activité a été détectée dans les zones fronto-temporales du cerveau, plus précisément au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche chez les patients présentant des hallucinations auditives [10].

Suite à cette découverte d'autres modalités thérapeutiques ont vu le jour comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) qui a été proposée comme stratégie thérapeutique complémentaire, cette technique consiste à appliquer un champ magnétique qui se transforme en champ électrique capable de dépolariser les neurones corticaux des zones directement stimulées [11], et en diminuant l'excitabilité de la région temporale, une réduction des HA peut être observée.

Problématique et intérêt

La majorité des études antérieures utilisaient une basse fréquence 1 Hz comme traitement des hallucinations, mais au fil du temps et avec des échantillons plus larges, on observe une diminution de l'efficacité de la basse fréquence, cela a incité les chercheurs à identifier des paradigmes de stimulation plus efficaces en modifiant plusieurs paramètres tels que la fréquence, le site de stimulation, la durée et le nombre de séances.

Comme il est traditionnellement connu, la stimulation à basse et haute fréquence peut induire respectivement des effets inhibiteurs et excitateurs, et cela a été observé dans le cortex moteur primaire [12]. Cependant, malgré cette connaissance bien établie, peu d'études se sont penchées sur l'effet de

la rTMS sur l'excitabilité cortical des régions non-motrice, il a été suggéré que la rTMS à haute fréquence appliquée au lobe temporal exerce le même effet de neuromodulation que la rTMS à basse fréquence [13]. En se basant sur ces données certaines études ont essayé la stimulation à haute fréquence, et ont constaté des résultats positifs.

Notre travail comporte deux volets :

Le premier est une revue de la littérature où nous avons détaillé la nosographie, la clinique des hallucinations, l'apport de l'IRMf, ensuite nous avons revisité l'historique de l'utilisation de la rTMS et particulièrement comme traitement des HAV.

Le deuxième où nous avons cherché à savoir si la rTMS à haute fréquence 20 Hz a un effet sur les hallucinations auditives verbales (HAV) tout en la comparant à la rTMS à basse fréquence 1Hz. Nous allons également comparer nos données avec ceux de la littérature afin de mieux évaluer les différences entre les deux modalités thérapeutiques.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Les Hallucinations auditives

1. Historique et cadre nosographique des hallucinations

Les significations des hallucinations ont changé au fil des années depuis qu'elles ont été définies par Esquirol en 1838 comme « la conviction intime de percevoir réellement une sensation pour laquelle il n'y a pas d'objet extérieur » [14], elles étaient souvent associées à la psychose, mais elles ont depuis été reconnues comme étant liées à plusieurs autres troubles [15].

La phénoménologie de l'hallucination auditive et verbale dans la schizophrénie a été richement explorée par Jaspers, Bleuler et Kraepelin au début du 20^e siècle, en mettant l'accent sur la forme des symptômes en tant que caractéristiques clés des diagnostics catégoriels [16].

Jaspers, dans son ouvrage fondateur "Psychopathologie générale" (1913) a souligné l'importance de la subjectivité de l'expérience hallucinatoire, mettant en lumière la façon dont les patients schizophrènes attribuent souvent une réalité incontestable aux voix qu'ils entendent, malgré leur caractère intrinsèquement délirant. De même, Bleuler, dans son concept de schizophrénie introduit en 1911, a accordé une attention particulière aux symptômes positifs de la maladie, y compris les hallucinations auditives. Quant à Kraepelin, il a contribué à définir la schizophrénie comme une entité diagnostique distincte et a exploré les caractéristiques cliniques, y compris les hallucinations auditives, qui définissent cette affection.

En mettant l'accent sur la forme des symptômes, ces pionniers de la psychiatrie ont jeté les bases des diagnostics catégoriels dans le domaine de la schizophrénie. Leurs observations ont permis de mieux appréhender la diversité et la complexité des expériences hallucinatoires dans ce trouble, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et à une meilleure prise en charge des patients.

Kurt schneider a joué un rôle de premier plan dans la formation de notre vision actuelle de la schizophrénie, en plaçant le délire et les hallucinations au centre du trouble, cependant peu d'attention a été mise sur les HA avec le DSM5 qui a opté pour une approche plus globale en fusionnant ces aspects et les hallucinations constituent donc actuellement l'un des domaines de symptômes de la schizophrénie [17].

2.Clinique des hallucinations auditives

D'un point de vue clinique, les HA ont une qualité sensorielle différente de celle des illusions, qui sont des interprétations perceptuelles erronées d'une expérience perceptuelle réelle.

Plusieurs types d'hallucinations auditives sont décrits: il peut s'agir de sons simples ou de sons plus complexes ,ou alors d'éléments plus élaborés de type verbal. On parle alors d'hallucinations acoustico-verbales (HAV) [18].

Notre travail porte plus spécifiquement sur les HAV et qui sont ressenties comme provenant d'un espace extérieur, les qualités sensorielles sont claires et ont tout le caractère d'une voie, ces «voix" peuvent être uniques ou multiples, masculines ou féminines ou les deux [16],dans la majorité des

cas elles sont associées à une détresse, une incapacité fonctionnelle et un risque importants de perte de contrôle .

En outre les HAV se manifestent généralement lors d'épisodes aigus de la schizophrénie le plus souvent déclenchés par des événements stressants pour le patient qu'ils soient externes ou internes qui peuvent agir comme des déclencheurs d'épisode aigu de schizophrénie et par extension des HAV [19].

En ce qui concerne le contenu verbal des hallucinations il est rarement neutre sur le plan émotif, généralement il est chargé d'émotion négative telle que des menaces, des insultes, qui amplifie le niveau d'anxiété et de détresse ressentie par le patient , et qu'elle est hors du contrôle des patients ; en fait, de nombreux patients rapportent subjectivement qu'ils « se sentent contrôlés par la voix ».

Il convient également d'ajouter une dimension attentionnelle, et le fait que les AVH ont une influence profonde sur la capacité attentionnelle des patients, En conséquence, l'attention du patient est souvent dirigée vers les voix, avec une perte correspondante de conscience attentionnelle du monde extérieur. Cette focalisation excessive sur les hallucinations auditives peut entraver le fonctionnement quotidien et la capacité à interagir de manière significative avec l'environnement [19].

3. Modèle cognitif des hallucinations

La recherche cognitive s'est penchée sur les hallucinations chez les patients schizophrènes à partir des années 1970. Depuis une quinzaine d'années, l'approche est marquée par deux grands courants: l'un Britannique (Frith), l'autre Américain (Hoffman) [20]

Le courant britannique, incarné par les recherches de Chris Frith selon lesquelles les AVH sont causées par une incapacité à surveiller et à étiqueter de manière adéquate les pensées verbales comme venant de l'intérieur plutôt que de l'extérieur de la tête du patient, souvent appelé modèle de « discours intérieur »

Le courant américain, représenté principalement par Ralph Hoffman et ses collègues, s'est davantage penché sur les aspects neurobiologiques des hallucinations chez les patients schizophrènes. Leurs recherches ont mis en évidence l'implication de régions cérébrales spécifiques, telles que le cortex temporal supérieur et les réseaux neuronaux associés, dans la genèse des hallucinations auditives. De plus, ils ont étudié les mécanismes neurocognitifs sous-tendant la persistance des hallucinations, mettant en lumière l'importance des dysfonctionnements du contrôle inhibiteur et de la modulation émotionnelle dans ce processus.

Ceci est corroboré par d'autres études sur les AVH qui concluent que plus des deux tiers des patients atteints d'AVH rapportent subjectivement que la « voix » parle avec un accent différent du leur, ce qui est difficile à concevoir dans un modèle de discours intérieur [21].

Et pour finir aucun des deux modèles ne remplit le critère d'englober la phénoménologie complète des AVH. Cependant ils ont jeté les bases pour de nombreuses études ultérieures .

4. Mesures d'évaluation

L 'AVH est une expérience subjective et difficile à mesurer objectivement. Plusieurs échelles sont disponibles pour une évaluation efficace des différents aspects des activités vocale, certains sont généraux d'autres sont plus spécifiques, parmi les échelles les plus largement utilisées, on trouve:

AHRS : Auditory *Hallucination* Rating Scale ,elle est conçue pour évaluer la fréquence, la durée, la localisation et l'intensité des hallucinations auditives, fournissant ainsi une évaluation globale de la sévérité des hallucinations auditives.

PSYRATS : La Psychotic Symptom Rating Scale, elle évalue la fréquence, l'intensité, la perturbation et les caractéristiques spécifiques des voix entendues, ainsi que l'impact émotionnel et cognitif de ces expériences sur le patient.

5. Prise en charge

5.1. Traitement pharmacologique :

Le choix de traitement est déterminé en fonction de l'acuité et de la gravité des hallucinations, de la réponse et de la tolérance antérieures du traitement, ainsi que de l'équilibre entre l'efficacité des médicaments et les profils d'effets indésirables [22].

La première option thérapeutique des hallucinations dans la schizophrénie est les antipsychotiques, elles peuvent induire une diminution rapide de la fréquence des hallucinations, il est préférable d'initier le traitement avec un antipsychotique atypique : l'Olanzapine, l'amisulpride, la rispéridone, la quétiapine sont tous efficaces contre les hallucinations, avec une monothérapie et la dose minimale efficace afin d'éviter les effets secondaires [23].

La plupart des lignes directrices recommandaient de passer à une autre monothérapie si l'antipsychotique initial n'était pas efficace ou n'était pas bien toléré après un essai d'antipsychotique adéquat à une dose appropriée pendant une durée suffisante [24–25].

La clozapine reste le médicament de choix en cas d'échec de 2 agents antipsychotiques [26–27–28].

5.2. La psychothérapie

La thérapie cognitivo– comportementale (TCC) peut être appliquée en complément de médicament , elle vise à la réduction des évaluation catastrophique, de la détresse émotionnelle associée aux hallucinations et a développer de nouvelle stratégies d'adaptation , Ainsi, des modèles thérapeutiques plus récents pour développer la relation voix–entendeur à voix ont émergé , Ces modèles conceptualisent les voix dans un cadre relationnel explicitement interpersonnel, puisque la plupart des entendeurs de voix reconnaissent maintenir une sorte de relation avec leur voix, Ces approches sont fondées sur l'élaboration de données probantes selon lesquelles le

maintien d'un dialogue direct avec ses voix peut mener à des résultats bénéfiques, y compris le développement d'une relation plus constructive avec ces voix et l'augmentation du sentiment de contrôle [29–30–31].

5.3. La rTMS

La rTMS est une technique de neuromodulation non invasive qui s'est imposée comme un traitement efficace pour plusieurs troubles psychiatriques tels que le trouble obsessionnel-compulsif, la dépression majeure et les troubles liés à l'utilisation de substances. La rTMS est capable de réduire la fréquence et la gravité des hallucinations auditives comme traitement adjuvant à la pharmacothérapie, elle a montré son efficacité pour l'AVH réfractaire aux médicaments, suite à la stimulation à basse fréquence de la JTP gauche.[32–33].

5.4. L'électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est considérée comme un dernier recours pour la psychose résistante au traitement, l'ECT est sous-utilisée dans les pays occidentaux pour le traitement des troubles psychotiques malgré son efficacité potentielle significative en tant que stratégie complémentaire. [34–35].

II. Apport de l'IRM fonctionnelle dans les hallucinations auditives

Depuis les travaux pionniers de Johnstone [21] qui ont montré que les patients schizophrènes avaient un volume de matière grise réduit par rapport aux témoins sains, l'utilisation de (IRMf) pour l'étude des corrélats cérébraux de la schizophrénie en tant que trouble mental, et des hallucinations en particulier a été un sujet de recherche majeur .

La physiopathologie précise des HVA n'a pas encore été déterminée. Cependant, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent un certain nombre de changements structurels et fonctionnels au sein du cerveau, en accord avec les théories des HVA, notamment: l'hyperexcitabilité du cortex auditif la réduction de l'inhibition descendante; les souvenirs intrusifs, et l'attribution erronée de la parole intérieure à une source externe.

1. IRM f en état de repos

En état de repos les AVH étaient fréquemment associées à des activations dans plusieurs régions cérébrales. Parmi celles-ci, on observait des activations dans le gyrus temporal moyen et supérieur gauche, le gyrus post central gauche et le gyrus temporal supérieur, l'insula gauche, de même la région hippocampique/parahippocampique gauche, le gyrus frontal inférieur droit, soulignant une possible corrélation entre ces régions et les expériences hallucinatoires . D'une manière générale, les activations cérébrales dans les études reflètent une latéralisation à gauche, même si la latéralisation n'était pas systématiquement cohérente sur toutes les études [36] .

2. IRM fonctionnelle de l'état de la tâche

Au cours d'une tâche de reconnaissance vocale, les patients qui souffraient d'hallucinations ont présenté un hypercouplage du réseau temporo-frontal à dominante gauche impliquant des régions auditives et motrices liées à la parole, une activité significative pendant les HVA dans le gyrus frontal inférieur gauche et dans le gyrus temporal supérieur gauche a été observée [37] .

De nombreuses preuves confirment le rôle du gyrus frontal inférieur gauche, y compris l'aire de Broca, dans la production de la parole intérieure.

Le gyrus temporal supérieur gauche comprend le cortex auditif primaire pour la perception et la compréhension de la parole [36] .

Certaines études suggèrent que la jonction temporo-pariétale gauche, qui abrite l'aire de Wernicke, joue un rôle crucial dans la physiopathologie des hallucinations verbales auditives. Cette région cérébrale semble être impliquée dans le traitement du langage et de l'audition, et des anomalies dans cette zone peuvent contribuer à l'émergence des hallucinations verbales [38] .

De plus, des recherches ont révélé une connectivité accrue et anormale entre les régions cérébrales responsables du traitement auditif, du langage verbal et des fonctions limbiques/mnésiques. Cette connectivité anormale pourrait être associée à la survenue des hallucinations verbales, en perturbant les processus neuronaux normaux impliqués dans la perception et la compréhension du langage [39–40].

Pour conclure l'IRMf s'est avéré un outil efficace pour fournir de nombreuses preuves sur les mécanismes neuronaux sous-jacents aux AH, cependant les résultats de la neuro-imagerie sont encore insuffisants pour tirer des conclusions claires.

III. La stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des hallucinations auditives verbales

La rTMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive et indolore permettant de moduler l'excitabilité corticale de manière transitoire.

La démonstration des possibilités certaines de modifier l'excitabilité corticale par rTMS a ouvert la voie à son utilisation thérapeutique et de très nombreuses publications ont porté sur les applications de cette technique. Dans le domaine de la psychiatrie, la rTMS s'est avérée être un outil prometteur pour le traitement de divers troubles mentaux, tels que la dépression, les troubles obsessionnels-compulsifs, et les hallucinations.

1. Historique

En 1831, Michael Faraday a énoncé sa loi établissant qu'un courant variable dans le temps produit un champ magnétique qui, à son tour, peut induire un champ électrique et donc un courant secondaire à l'intérieur d'une cellule.

Cent cinquante ans plus tard, Barker et al. (1985) ont proposé le premier stimulateur magnétique conçu pour stimuler le système nerveux central humain. Par voie transcrânienne, ce qui a constitué la condition préalable à l'utilisation clinique ultérieure de la stimulation transcrânienne, elle a été utilisée initialement en neurosciences cliniques à des fins diagnostiques afin d'étudier l'excitabilité corticale.

Ensuite la rTMS a été utilisée en tant que moyen thérapeutique et au fil du temps des meilleurs compromis entre profondeur et focalisation semblent pouvoir être acquis avec précision ,la stimulation a été améliorée grâce au changement de type de bobines , et l'utilisation des appareils couplées à un système de neuronavigation [39] .

En 1996, une équipe espagnole a présenté le premier essai contrôlé randomisé sur La rTMS ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral pour la dépression, ensuite de nombreux essais contrôlés randomisés, et méta-analyses ont vu le jour. Plus tard, la Food and Drug Administration des États-Unis a autorisé la rTMS pour le traitement de dépression chez les adultes en 2008. Des autorisations ultérieures ont suivi, migraine avec aura en 2013, trouble obsessionnel-compulsif en 2019, tabagisme en 2020 et anxiété comorbide dans le trouble dépressif majeur en 2021 [40].

2. Équipement et principe

L'équipement se compose d'un générateur d'impulsions à haute intensité (fig1) capable de produire un courant de décharge de plusieurs milliers d'ampères qui circule dans une bobine de stimulation(fig2). Générant une brève impulsion magnétique avec des intensités de champ allant jusqu'à 3 Teslas, le champ magnétique ainsi créé ne subit qu'une faible atténuation magnétique par les tissus extra cérébraux (cuir chevelu, os du crâne, méninges et couche de liquide céphalorachidien),et il est capable d'induire un champ électrique suffisant pour dépolariser les axones superficiels et activer les neurones dans le cortex, avec une profondeur allant jusqu' à 4 cm.

L'intensité de l'impulsion utilisée dans la thérapie dépend du seuil d'excitabilité individuel.

L'application sur la tête du patient est déterminée par de simples méthodes anthropométriques ou en utilisant des techniques modernes de neuronavigation basées sur l'image du cerveau obtenue par résonance magnétique.

L'étendue de l'action de la densité de courant générée dans le cerveau dépend de nombreux paramètres physiques et biologiques, tels que le type et l'orientation de l'antenne, la distance entre le cerveau et la source de courant, et l'orientation de la bobine, la distance entre la bobine et le cerveau, la forme d'onde de l'impulsion magnétique, l'intensité, la fréquence et le schéma de stimulation, ainsi que l'orientation respective dans le cerveau des lignes de courant et des neurones excitables [39].



Figure 1. Générateur d'impulsions, appareil rTMS service de psychiatrie Fès

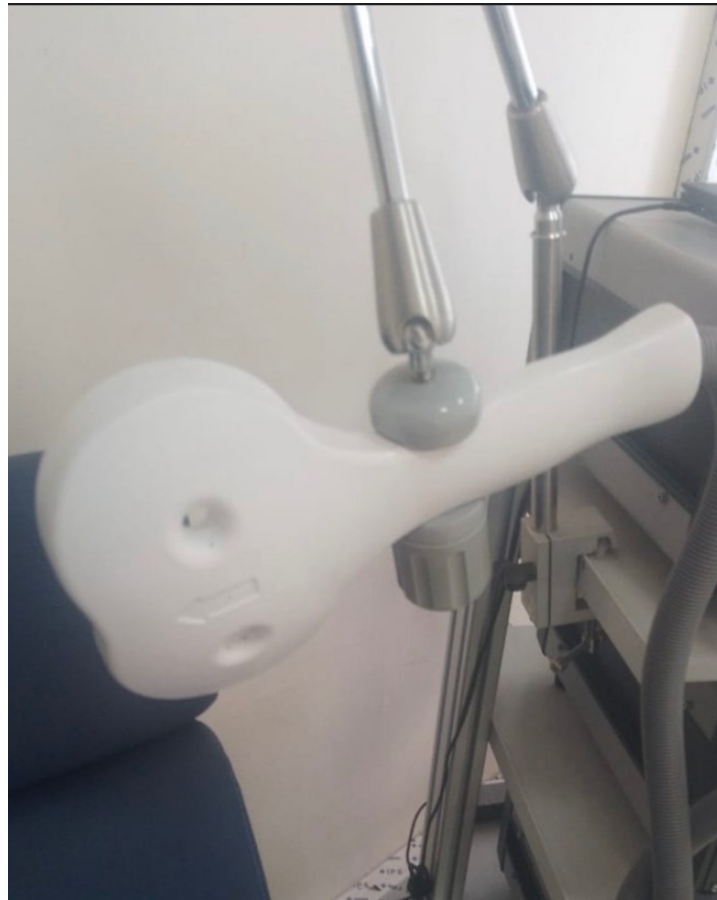


Figure 2. Bobine en forme de 8, appareil rTMS service de psychiatrie Fès

3. Mécanismes d'action

Les effets de la rTMS ont été évalués quasi-exclusivement pour des stimulations du cortex moteur

Pascual-Leone et ses collaborateurs furent parmi les premiers à s'intéresser aux effets de la répétition de stimuli magnétiques sur l'excitabilité corticale motrice. Ils ont montré qu'une série de 20 chocs à une fréquence supérieure à 2 Hz se traduisait par une augmentation de l'amplitude des PEM. Par la suite, une forme de consensus est apparue, désignant la stimulation basse fréquence (≤ 1 Hz) comme « inhibitrice » et celle à haute fréquence (≥ 5 Hz) comme « facilitatrice » de l'activation pyramidale.

Sur le plan des perspectives thérapeutiques, l'intérêt de la rTMS réside principalement dans la persistance des effets qui peuvent être observés bien au-delà de la durée de la stimulation. La durée de ce post-effet augmente avec le nombre de chocs délivrés et peut persister jusqu'à plusieurs dizaines de minutes après l'arrêt du train de stimulation.

Il peut y avoir une action à distance, le stimulus magnétique peut activer des circuits interneuronaux locaux, mais également ceux qui se projettent sur des structures distantes, de façon ortho- ou antidromique [39].

4. Applications cliniques de la rTMS en psychiatrie :

4.1. rTMS et dépression :

Les neurones du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) se caractérisent par une activité accrue dans l'hémisphère droit du cerveau et une diminution dans l'hémisphère gauche chez certains patients souffrant de dépression [40], par conséquent, la méthode thérapeutique consiste à inhiber les neurones du côté droit avec des impulsions à basse fréquence et à stimuler les neurones du côté gauche avec des impulsions à haute fréquence, où l'utilisation simultanée de ces deux méthodes (TMS bilatérale).

Actuellement, les protocoles de traitement les plus recommandés conseillent une séance par jour, 5 jours par semaine. La meilleure efficacité est observée lors d'un total de 26 à 28 séances thérapeutiques, cependant, l'inefficacité de l'effet thérapeutique peut être constatée après 20 séances [41].

Ces résultats ont constitué un argument de poids pour que la Food and Drug Administration aux États-Unis qui donne son accord pour « l'indication de la rTMS dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) ayant résisté à au moins un traitement médicamenteux antidépresseur » en novembre 2009.

Actuellement, des protocoles de la rTMS, supposant plus d'une séance par jour, sont à l'étude, mais il n'y a pas de preuves suffisantes de l'efficacité supérieure de cette procédure.

Les facteurs prédictifs de la réponse ou de l'absence de réponse à la SMT sont également étudiés, mais il y a un manque de publications pertinentes à l'heure actuelle [40].

4.2. rTMS et TOC :

À ce jour, de nombreux articles publiés sur l'efficacité de la rTMS dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ont donné des résultats divergents. Il n'est possible au mieux que de retenir une efficacité possible (grade C) sur les TOC de la rTMS à basse fréquence appliquée sur le cortex préfrontal. Cependant, la dernière méta-analyse, incluant 20 études, publiée en 2017 par Zhou et al [42], a confirmé que l'utilisation de la rTMS dans ce diagnostic est justifiée.

4.3. rTMS et SSPT :

Les données déjà publiées sur l'efficacité de la rTMS dans le traitement du SSPT sont très limitées. Cependant, un certain nombre de protocoles ont démontré une efficacité possible pour soulager les symptômes sous-jacents du trouble et les symptômes dépressifs et anxieux qui l'accompagnent, mais portent sur de faibles effectifs,. la rTMS HF du côté droit du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) avec des différences sur le côté de la cible corticale utilisée, sur les paramètres de stimulation, sur l'existence ou non d'une Co prescription médicamenteuse, sur le caractère chronique et résistant ou non du trouble. Ces variations limitent la portée de ces résultats et leur généralisation. Elle a reçu une recommandation de niveau C dans le traitement du syndrome de stress post-traumatique(39).

4.4. rTMS et trouble d'usage de substances :

Une revue systématique avec méta-analyse, publiée en 2017 [43], a démontré l'efficacité globale de la rTMS dans la réduction du craving dans le syndrome d'addiction.

Cependant, l'analyse des sous-groupes n'a montré que la réduction du niveau de craving à la nicotine, Aucun effet bénéfique de la rTMS n'a été constaté dans le syndrome de dépendance à l'alcool.

En 2014, les lignes directrices de l'International Federation of Clinical Neurophysiology ont émit une recommandation de niveau C pour l'HF DLPFC dans le syndrome de dépendance à la nicotine [39]. En 2019, Zhang et ses collaborateurs [42] ont publié une méta une méta-analyse qui a montré une

assez bonne efficacité de la rTMS dans la réduction de l'envie de fumer, quel que soit le type de substance.

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) à haute fréquence pouvait entraîner une diminution significative de craving pour la cocaïne tandis que les résultats de la stimulation à basse fréquence étaient relativement controversés. Mais peu d'études sont présentes, et plus de travaux sont nécessaires afin de tirer plus de conclusions [43].

4.5. rTMS et symptômes négatifs de la schizophrénie :

L'utilisation de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie n'est pas, à ce jour, démontrée avec autant de poids pour les études négatives que pour les études positives [42].

4.6. rTMS et hallucinations :

De par l'activation des aires cérébrales impliquées dans la perception du discours au cours des hallucinations auditives, la diminution de l'excitabilité du cortex temporo-pariétal par la rTMS à basse fréquence est apparue un axe de recherche thérapeutique intéressant pour le traitement des hallucinations auditives résistantes.

La rTMS à basse fréquence (1 Hz) a été utilisée pour réduire l'hyperactivation corticale des régions à traiter, en 1999 Hoffman et ses collaborateurs [44] ont été les premiers à proposer un protocole de rTMS avec stimulation à basse fréquence (1 Hz) pour le traitement des hallucinations verbales auditives persistantes, dans un essai croisé en double aveugle, 3 patients ont reçu une rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal une

fois par jour pendant 5 jours et un traitement fictif pendant une autre semaine. La gravité des symptômes a diminué et est restée réduite pendant 2 semaines avec des résultats satisfaisants.

Ensuite, Hoffman a mené une série d'études avec des échantillons plus grands et un traitement prolongé de 9 jours au lieu de 5. Dans toutes les études, la sévérité des symptômes des hallucinations verbales auditives a été réduite après une rTMS active par rapport au placebo, et les effets ont duré jusqu'à 15 semaines chez la moitié des patients.

Suite à ces résultats prometteurs, Bagati et son équipe [45] ont utilisé le même protocole chez 20 patients, Chibbaro chez 16 patients, et Fitzgerald et al chez 17 patients. Tous ont reproduit les résultats positifs et ont constaté une réduction significative des hallucinations verbales auditives et des symptômes positifs. Et depuis elle a été recommandée comme « niveau C » dans le traitement des hallucinations verbales auditives [39].

Pourtant, malgré un certain nombre d'études qui ont reproduit l'étude originale de Hoffman, 20 ans plus tard, les preuves montrent une image hétérogène. En utilisant le protocole initialement proposé par Hoffman [46] (dans un essai croisé) et Rosa [47] (dans un essai contrôlé randomisé) ces études n'ont pas reproduit des résultats positifs.

Les facteurs qui pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats comprennent les différences dans les protocoles rTMS, tels que la fréquence, la durée, l'intensité et le lieu de stimulation, ainsi que la population de patients.

La seule cible validée à ce jour est le CxTP gauche, qui est détecté soit par repérage anatomique sur le scalp comme au milieu de la ligne réunissant les points T3 et P3 du système 10/20 de localisation des électrodes EEG, soit au moyen d'un système de neuronavigation intégrant les données d'imagerie morphologique ou fonctionnelle.

Comme indiqué précédemment, seule la fréquence de stimulation de 1 Hz a été validée dans cette indication. Cependant, il faut noter l'existence de résultats très positifs de plusieurs études concernant la stimulation de la même zone corticale mais réalisée à haute fréquence (20 Hz) [48–49].

Concernant les autres paramètres, on mentionnera qu'un minimum de dix séances réalisées en une à deux semaines est de bonne pratique et que l'intensité de stimulation généralement utilisée est de 90 % du SMR.

Les chercheurs ont entrepris d'explorer diverses stratégies visant à optimiser les résultats thérapeutiques en modifiant plusieurs paramètres clés de la stimulation :

a. L'hémisphère :

L'hémisphère sur lequel la rTMS était appliquée était un élément qui variait d'un protocole à l'autre. Alors que la majorité des études ciblaient l'hémisphère gauche, suivant l'exemple des études initiales, Lee et ses collaborateurs [50] ont été parmi les premiers à comparer les effets de la rTMS du cortex temporo-pariétal gauche par rapport à ceux du cortex temporo-pariétal droit. Les auteurs ont constaté une réduction significative des hallucinations verbales auditives dans les deux groupes de rTMS,

indépendamment de l'hémisphère auquel la rTMS a été appliquée. Vercammen [51] a utilisé la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche deux fois par jour pendant 6 jours et l'ont comparée à une stimulation bilatérale. Les auteurs ont constaté une réduction significative de la fréquence des hallucinations verbales auditives chez les patients ayant reçu une rTMS dans l'hémisphère gauche. Il est intéressant de noter que les patients qui ont reçu une rTMS bilatérale ont signalé une moindre réactivité émotionnelle aux hallucinations.

b. Le site de stimulation :

La zone cible était également un élément qui variait selon les protocoles. Le cortex temporal, avec la jonction temporo-pariétale en particulier, était la zone la plus fréquemment ciblée dans les études sur les hallucinations. Pourtant, Schönfeldt-Lecuona et son équipe [52] ont stimulé un groupe de patients souffrant d'HVA chroniques et résistantes aux médicaments pendant 5 jours avec une rTMS à basse fréquence et ont ciblé le gyrus temporal supérieur et la zone de Broca en fonction de l'hyperactivation révélée par l'IRMf avant le traitement. Ni le fait de cibler le gyrus temporal supérieur ni l'aire de Broca n'a réduit les symptômes positifs de manière significative. De plus, Holi et ses collaborateurs [53] ont stimulé le cortex préfrontal dorsolatéral gauche avec 10 Hz pendant 10 jours et ont constaté une amélioration des symptômes positifs.

c. rTMS haute fréquence

Une étude a été réalisée par A. Montagne-Larmurier et son équipe [36], sur 11 participants ou ils ont démontré l'efficacité de la rTMS à haute fréquence guidée par (IRM) anatomique et fonctionnelle, une efficacité qui a duré 6 mois. Dollfus et ses collaborateurs [35] dans une étude contrôlée randomisée contre placebo n'avaient pas objectivé de différence initialement entre le groupe actif 20 Hz et le placebo, au 14^{ème} jours ils ont noté une différence statistiquement significative à 0,016 entre les deux groupes.

Wobrock [54] a utilisé le même protocole haute fréquence 5 jours pendant 3 semaines. Cette étude relativement importante s'est principalement concentrée sur les symptômes négatifs avec des symptômes positifs comme résultat secondaire. Les auteurs ont rapporté que les symptômes positifs se sont améliorés de manière significative après 21 jours dans le groupe rTMS par rapport au groupe simulé, une réduction significative de la gravité globale et de la fréquence des hallucinations auditives a été notée entre le début de l'étude et le 12^e jour post-traitement.

d. Tetha burst :

Le TBS a été introduit comme un nouveau modèle de stimulation de la rTMS dans le traitement des hallucinations verbales auditives réfractaires. D'un point de vue clinique, le TBS a l'avantage d'être beaucoup plus courte avec une durée d'application de seulement 44 s contre 15 min avec le protocole conventionnel de rTMS 1 Hz, mais le même nombre d'impulsions. Koops et ses collaborateurs [55] ont été les premiers à étudier l'application du

TBS dans un large échantillon de 71 patients atteints de schizophrénie souffrant d'hallucinations verbales auditives. Les patients ont reçu 10 stimulations de TBS continu avec des trains de 60 s consistant en 3 sursauts d'impulsions à 50 Hz répétés toutes les 200 ms. Les auteurs ont constaté que la gravité des hallucinations verbales auditives était réduite à la fois dans le groupe actif et dans le groupe simulé, ce qui n'indique aucun avantage spécifique du TBS .

METHODOLOGIE

Il s'agit d'un travail effectué en service de psychiatrie de FES. C'est une étude prospective comparative évaluant l'effet thérapeutique de deux techniques de la rTMS 1Hz et 20Hz La population cible pour notre travail était des adultes marocains de 18–65ans, droitiers, présentant une schizophrénie selon les critères DSM v avec hallucinations auditives résiduelles. La rTMS a été appliquée à l'aide de Neurosoft , neuro MS/D advanced therapeutic , modèle 9SX6KiRT, avec une Bobine en forme de huit qui a un diamètre d'enroulement de 2x100 mm .

I. Objectif

L'objectif de notre étude est double :

- Étudier les effets de la rTMS sur les hallucinations en comparant le traitement à basse et haute fréquence.

- Suivre le maintien de l'efficacité thérapeutique ainsi que les effets secondaires sur une durée de trois mois .

II. Méthode

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective comparative évaluant l'effet thérapeutique de deux techniques de la rTMS , la basse et la haute fréquence.

2. Recrutement

★ Critères d'inclusions

La population cible pour notre travail était des adultes marocains de 18–65ans, droitiers, présentant une schizophrénie selon les critères DSM v avec hallucinations auditives résiduelles .

★ Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient la grossesse ou l'allaitement ,la présence ou antécédent de tumeur cérébrale, la présence ou antécédents d'épilepsie, traitement antérieur par rTMS, et la présence d'objets métalliques dans le corps.

3. Randomisation

Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans deux groupes de traitement, comparable en termes d'âge, de sexe, de profession, d'éducation, de situation matrimoniale, de prise de médicaments, d'antécédents, et de gravité de la maladie.

16 patients ont bénéficié de la stimulation à BF contre 12 patients qui ont bénéficié de la stimulation à HF.

Le traitement débute avec le groupe à BF, puis a été suivi par le groupe à HF.

Aucune information sur le type de stimulation n'a été communiquée aux patients.

Les participants ont été informés sur la technique de la rTMS ainsi que des éventuels effets secondaires, et ils ont donné leur consentement après explication.

4. Evaluation

L'évaluation a été basée sur le passage des échelles :

AHRS : (Auditory Hallucination Rating Scale)

L'échelle d'évaluation des hallucinations auditives (AHRS) est un outil structuré et mis au point par Hoffman et ses collègues[56] pour mesurer l'effet de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive chez les patients hallucinés atteints de schizophrénie, les caractéristiques mesurées sont : la fréquence, la vivacité, l'intensité sonore, la longueur (mots isolés, phrases, expressions ou discours étendu), la saillance attentionnelle (la mesure dans laquelle les hallucinations captent l'attention et modifient la pensée et le comportement continus), le degré de détresse associé à l'AH, et le nombre de voix distinctes [57].

PANSS: (Positive and Negative Syndrome Scale)

L'échelle des symptômes positifs et négatifs en 30 questions est une échelle utilisée pour mesurer la sévérité des symptômes chez les patients atteints de schizophrénie. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Elle a été publiée en 1987 par Stanley Kay, Lewis Opler et Abraham Fiszbein [58], cotés de 1 (absent) à 7 (extrême), Les scores globaux sont souvent calculés pour les symptômes positifs,

négatifs et généraux, ainsi que pour le score total. Un score plus élevé indique une symptomatologie plus sévère. Elle est largement utilisée dans l'étude des traitements neuroleptiques [59].

CGI :(Clinical Global Impression)

L'échelle Clinical Global Impression est faite de deux parties. le CGI-S severity évalue la sévérité de la maladie au moment de l'évaluation, et le CGI-I improvement évalue l'amélioration clinique par rapport à l'état initial avant le début du traitement [60].

Avant le traitement , à la fin de la stimulation à 4 semaines et à 12 semaines.

L'amélioration a été jugée sur par la diminution d'où moins 30% de l'échelle de l'AHRs, et ou de 50% de la fréquence des hallucinations .

Les effets secondaires ont été enregistrés pendant chaque session

5. Repérage du site de stimulation

Les patients ont reçu la rTMS dans le cortex temporo-pariétal gauche (c'est-à-dire à mi-chemin entre les sites T3 et P3 selon le système international 10/20 de placement des électrodes EEG (Jasper, 1958).

6. Technique de la rTMS :

★ Protocole basse fréquence :

D'une durée de 20min, à raison d'une séance par jour, pendant cinq jours.

*** Le protocole haute fréquence :**

Le protocole à haute fréquence (20 Hz) consistait en 13 trains d'une durée de 10 s et de 200 s ,dans chaque train. L'intervalle entre les trains était de 50 s, ce qui donne 2600 impulsions au total et une durée totale de 13 minutes. Quatre séances de 13 minutes, à raison de 2 séances par jour, consécutives pendant deux jours.

Le seuil moteur de chaque individu a été évalué en déterminant l'intensité de stimulation la plus faible à laquelle un mouvement observable de la main controlatéral à l'hémisphère stimulé pouvait être provoqué.

7. l'appareil rTMS et le déroulement de la séance

La rTMS a été appliquée à l'aide de Neurosoft , neuro MS/D advanced therapeutic ,modèle 9SX6KiRT, avec une bobine en forme de huit qui a un diamètre d'enroulement de 2x100 mm.

Le traitement a eu lieu sur un fauteuil , alors que les sujets étaient demie assis . La tête était appuyée sur un coussin pour minimiser les mouvements.

La bobine de SMT a été placée de façon à ce que l'impulsion du champ magnétique soit dirigée directement sur la zone cible du cerveau.

L'expérimentateur a maintenu la bobine en place pendant la durée de la stimulation, afin de la repositionner manuellement au cas où la tête du patient aurait bougé pendant la stimulation.

8. Durée de l'étude :

Notre étude s'est étalée de septembre 2022 à janvier 2024.

Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans deux groupes de traitement, comparable en termes d'âge, de sexe, de profession, d'éducation, de situation matrimoniale, de prise de médicaments, d'antécédents, et de gravité de la maladie. 16 patients ont bénéficié de la stimulation BF contre 12 patients qui ont bénéficié de la stimulation HF .

Le traitement débute par le groupe a BF, puis a été suivi du groupe a HF.

9. Consentement

Les participants ont été informés sur la technique de la rTMS ainsi que les éventuels effets secondaires ,et ils ont donné leur consentement après explication.

Notre étude est conforme à la Déclaration d'Helsinki.

Aucune information sur le type de stimulation n'a été communiquée aux patients.

RESULTATS

1. Analyse statistique :

Les données de l'étude ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS IBM V.21 et présentées sous forme de moyennes et d'écart-type pour les variables quantitatives, et sous forme de pourcentages et d'effectifs pour les variables qualitatives.

Le test de Student est utilisé pour comparer les moyennes des deux échantillons appariés après vérification des conditions d'application du test. Sinon, le test non paramétrique de Wilcoxon est utilisé.

Le test statistique du khi-deux et le test exact de Fisher (lorsque l'effectif dans une cellule est inférieur à 5) ont été utilisés pour vérifier l'association entre deux variables catégorielles dans notre étude visant à identifier les facteurs liés à l'efficacité du traitement.

2. Résultats :

Le nombre de patients ciblés pour cette étude était de 32 ,deux sujets n'acceptaient pas de bénéficier de traitement par stimulation, et deux sujets avaient des critères d'exclusion. Aucun patient n'a abandonné l'étude.

Au total 28 patients répondant au diagnostic de schizophrénie selon la classification DSM v avec hallucinations auditives résiduelles, ont été inclus dans notre étude.

2.1. Comparaison de base :

En comparant le profil sociodémographique, aucune différence significative n'a été détectée entre le groupe BF et le groupe HF que ce soit pour l'âge, le sexe, la durée de la maladie, ou l'ancienneté des hallucinations.

Les scores des échelles AHRs et PANSS avant la stimulation étaient proches. Les données démographiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Données démographique et clinique des patients

Groupe 1Hz	Groupe 20Hz	
Effectif	16	12
Sexe (F/M)	0/16	1/11
Age	29,8	33,25
%Patients célibataires	93,3	91,7
antipsychotique bithérapie	60	66
antipsychotique monothérapie	40	44
Durée de suivi	9,1	7,4
Durée d'apparition des hallucinations	7,25	6,08
score AHRs à l'entrée	29,6	27,83
Score PANSS à l'entrée	77,83	82

2.2. Résultats primaires a J5 :

Une réduction du score AHRs avec amélioration sur le plan clinique a été observée chez 60% des patients du groupe BF contre ,25% seulement du groupe HF qui ont satisfait au critère de réponse.

Nous avons constaté que pour le groupe BF tous les scores des évaluations ont diminué de manière significative comme la montre le tableau 2 et 3, AHRs $p:0,001$, PANSS $p : 0,04$,CGI $p :0,003$ avec une taille d'effet a 0,9 ,contrairement au groupe Hf ou l'amélioration n'était pas statistiquement significative AHRs $p :0,103$, PANSS $p :0,43$.

Statistiquement aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux techniques avec un $P :0,6$.

En outre l'analyse des données n'a pas objectivé un lien statistiquement significatif entre les données sociodémographiques , l'histoire de la maladie, le suivi, et les molécules utilisées et l'amélioration sous stimulation chez les deux groupes .

Tableau 2. Tableau qui met en évidence les variations des scores AHRs en pré,et post rTMS

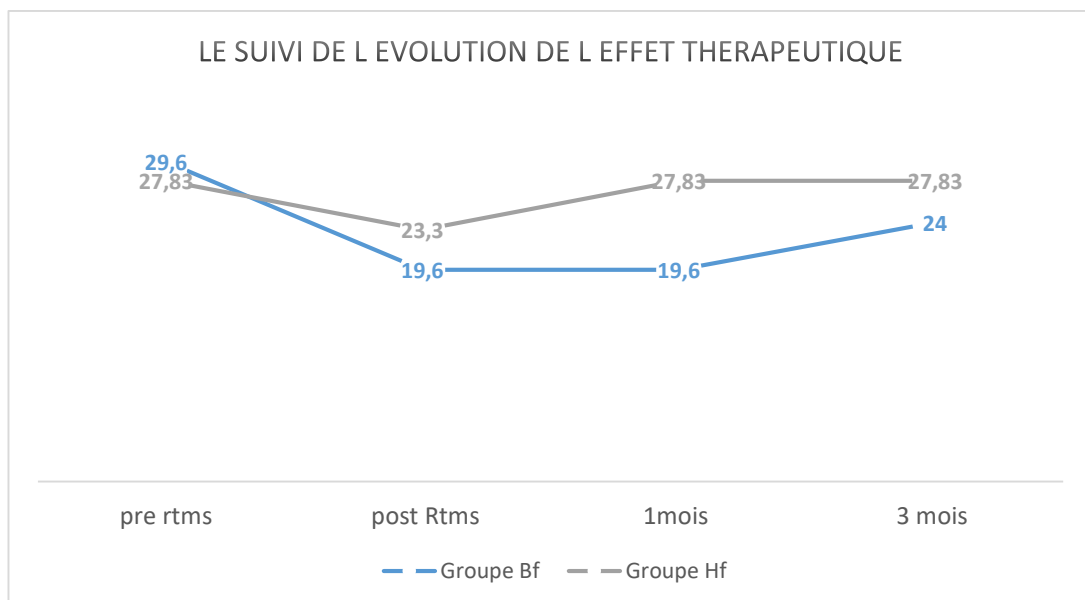
	AHRs pré rTMS	AHRs post rTMS	P
rTMS 1Hz	29,6	19,6	0,001
rTMS 20Hz	27,83	23,33	0,103

Tableau 3. Tableau qui met en évidence les variations des scores PANSS en pré, et post rTMS

	PANSS pré rTMS	PANSS post rTMS	P
rTMS 1Hz	77,73	68,40	0,004
rTMS 20Hz	82	81	0,43

2.3. Résultats secondaires a 4 semaines et a 12 semaines:

En suivant l'évolution dans le temps de l'effet thérapeutique ,on note qu'après un mois il y a un maintien de l'effet de la stimulation chez le groupe BF, par apport au groupe HF ou on trouve un retour à la ligne de base. A 12 semaines le groupe BF garde déjà 81% de l'effet thérapeutique comme le montre la courbe de suivi, comme le montre le Graphe 1.



Graphique 1. Evolution de l'effet thérapeutique de la rTMS sur une durée de 12 semaines.

2.4. Sécurité et tolérance :

On a objectivé des **céphalées** à J1 de la stimulation chez un patient du groupe stimulation à haute fréquence, qui ont été soulagées après 1 g de paracétamol. et la symptomatologie s'est atténuée progressivement tout au long de la stimulation

Par contre un inconfort de cuir chevelu a été détecté chez certains patients, mais cet effet était réversible.

DISCUSSION

Notre étude a mené une comparaison de l'efficacité de deux protocoles de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) comme traitement des hallucinations verbales auditives (AVH) résiduelles chez les patients atteints de schizophrénie. Un groupe de patients a reçu une rTMS à 1 Hz, tandis que le deuxième groupe a reçu une stimulation à 20 Hz, la réponse a été définie par une diminution d'au moins 30% du score totale de l'AHRS et une réduction d'au moins 50% de la fréquence des hallucination, avec un suivi sur trois mois.

Nous avons conçu les paramètres de la rTMS pour l'étude actuelle conformément aux lignes directrices internationales de sécurité pour la rTMS, en accordant une attention particulière à la durée des intervalles d'intertrain (50 s) par rapport à l'intensité de la stimulation (80 % de la SMTr) afin d'éviter le risque de crise [61].

Nous avons choisi un protocole de stimulation différent comme condition de contrôle au lieu d'un traitement fictif, principalement parce qu'une bonne condition de rTMS contrôlée par placebo est difficile à mettre en œuvre, car l'absence de stimulation tactile réduit la crédibilité de la condition placebo [61].

La technique basse fréquence s'est montrée supérieure à la haute fréquence avec une amélioration statistiquement significative chez 60% des patient (AHRS, $p : 0,001$), on a noté également une amélioration de la symptomatologie globale (PANSS, $p : 0,004$), ainsi qu'une baisse de la sévérité de la maladie (CGI, $p : 0,003$), ce qui rejoint les données de plusieurs études concernant l'effet positif de la stimulation a basse fréquence [62–63], et ce

qui est incohérent avec l'étude de Montagne-Larmurier et ses collaborateurs [49] , qui ont au contraire objectivé une supériorité de la rTMS à haute fréquence et ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs, premièrement la détermination du site de stimulation ,pour notre cas on s'est basé sur la technique EEG 10.30 , alors qu'ils ont détecté la région hyperperfusée dans le cadre d'une tâche liée à la langue sur une base individuelle à l'aide de l'IRM, la détermination du site de stimulation par ces systèmes de neuronavigation pourrait fournir une cible plus uniforme, deuxième élément est l'effectif notre étude porte sur un échantillon de 28 patients ce qui est plus que le double de leur échantillon qui est limité à 11 patients cette différence pourrait expliquer également la différence des résultats, et au final la gravité des hallucinations pourrait aussi prise en considération, la moyenne de l'échelle AHRS du groupe 20hz était supérieure à la moyenne d'échelle AHRS dans l'étude de Montagne-Larmurier et ses collaborateurs ,ce qui témoigne que les hallucinations dans notre groupe étaient plus sévères. Ces différences méthodologiques dans notre étude peuvent être à l'origine des résultats négatifs pour le groupe à haute fréquence.

Il s'agit de la première étude rapportant une supériorité de la stimulation à basse fréquence par rapport à la haute fréquence.

Il est intéressant de noter qu' un patient du groupe à basse fréquence a présenté une rémission complète des hallucinations auditives dès la cinquième séance de stimulation ,avec une persistance de ce résultat pendant 12 semaines. De plus un autre patient du même groupe a présenté une

amélioration significative des symptômes négatifs de la schizophrénie en plus de l'amélioration des hallucinations [64].

❖ **Suivie à long terme :**

On a procédé à un suivi à 4 semaines ensuite à 12 semaines des deux groupes avec évaluation des hallucination , de la symptomatologie globale ,de la sévérité de la maladie et également des effets secondaires

Un maintien de plus de 81% de l'effet thérapeutique jusqu' à 12 semaines a été constaté pour la stimulation basse fréquence , ceci a été démontré par plusieurs études avec un maintien d'effet à 8 semaines [65–66] et à 13 semaines [67].

En revanche l'effet de la stimulation à haute fréquence ne s'est pas consolidé, cet effet transitoire de 2 à 3 semaines a été détecté par certaines études.

❖ **Sécurité de la rTMS**

Les deux techniques ont été bien tolérées globalement ,des céphalées ainsi qu'une sensation d'inconfort du cuir chevelu mais réversible tous les deux ont été détectés chez certains patients ce qui est en accord avec les données de la littérature , la fréquence la plus élevée de tout événement indésirable associé à la rTMS était les maux de tête (8,9 % pour la rTMS active ; 3,36 % pour la rTMS fictive), suivis de la douleur/inconfort du cuir chevelu et de la douleur faciale [68].

Pour conclure la rTMS BF est plus efficace que la rTMS HF ,ce qui reste en accord avec les conclusions de plusieurs études antérieures, toutefois la stimulation HF n'a pas démontré des résultats satisfaisants dans notre cas ,cependant il est important de souligner qu' aucun cas d'aggravation n a été noté dans le groupe HF ce qui témoigne que la HF n a pas forcément un effet excitateur au niveau tempore, Ces observations soulignent la complexité des mécanismes sous-jacents à la rTMS et mettent en lumière la nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les effets spécifiques de chaque fréquence de stimulation dans le traitement des symptômes hallucinatoires.

APPORTS DU TRAVAIL

Il s'agit de la première étude examinant l'application de la rTMS sur des patients marocains L'objectif principal était de déterminer le protocole le plus efficace afin de garantir aux patients les meilleurs soins possibles.

Les résultats obtenus, mettant en lumière l'efficacité de la stimulation à basse fréquence et soulignant la nécessité de poursuivre les recherches pour optimiser les protocoles, contribuent à l'amélioration des pratiques cliniques.

Cette étude ouvre la voie à de futures recherches et à la mise en place de protocoles personnalisés, favorisant l'accès à des traitements efficaces et adaptés à la population marocaine.

LIMITES

En tant que limite de notre étude on note la prédominance quasi-totale de sexe masculin dans notre échantillon, ce déséquilibre de genre limite la généralisation des résultats et ne permet pas d'obtenir une vision complète , Cette lacune souligne l'importance de veiller à une représentation équilibrée des sexes afin de mieux comprendre les différences éventuelles dans la réponse au traitement entre les hommes et les femmes .

Un autre point à considérer est la technique de localisation de la zone ciblée , à savoir la technique EEG 10–30 qui est bien utile, mais présente une limitation en termes de précision par rapport à la neuronavigation, une technique plus avancée et précise.

Nous résultats ne sont pas contrôlés au placebo .Cette absence de groupe placebo peut limiter notre capacité à déterminer avec précision l'efficacité réelle de la stimulation par rapport à un effet placebo potentiel.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude concluent à une réduction significative de la gravité globale et de la fréquence des hallucinations auditives entre le début et la fin de la stimulation chez le groupe BF, avec une taille d'effet importante ,la stimulation BF est non seulement efficace mais offre également un maintien d'effet thérapeutique à long terme ,les hallucinations auditives ont été entièrement soulagées au suivi de 3 mois .Contrairement au groupe haute fréquence ou on n'a pas noté une réduction significative des hallucinations au sein du groupe .En revanche le traitement a été bien toléré chez tous les patients. Cette constatation souligne l'importance de poursuivre la recherche pour mieux identifier un protocole adéquat .

RESUME

Les hallucinations auditives sont un problème courant et invalidant pour de nombreux patients atteints de schizophrénie,

Bien que les traitements antipsychotiques puissent aider à réduire ces symptômes, 30% des patients ne répondent que partiellement à la pharmacothérapie.

D'autres solutions thérapeutiques s'imposent comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) qui a été proposée comme stratégie thérapeutique complémentaire.

Cependant, certaines divergences sont observées dans la littérature, et les paramètres optimaux de stimulation ne sont toujours pas clairs.

Plusieurs travaux montrent que la rTMS à haute fréquence a le même effet de diminution de l'excitabilité corticale temporale que la rTMS à basse fréquence.

En se basant sur cette hypothèse, nous avons cherché à savoir si la rTMS à haute fréquence a un effet sur les hallucinations tout en la comparant à la rTMS à basse fréquence .

L'objectif

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les effets de la rTMS sur les hallucinations auditives en comparant deux techniques différentes la basse et haute fréquence.

Comme objectifs secondaires suivre le maintien de l'efficacité thérapeutique ainsi que les effets secondaires dans le temps .

Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective qui a eu lieu au service de psychiatrie – CHU Hassan II Fès qui s'est étalée sur 24 mois.

Recrutement :

Le recrutement a concerné 28 malades répondant au diagnostic des hallucinations résistantes dans le cadre d'une schizophrénie selon la classification DSM V.

Suivi et évaluation :

L'évaluation a été basée sur la passation des échelles : **AHRS** : (Auditory Hallucination Rating Scale) , **PANSS**: (Positive and Negative Syndrome Scale), **CGI** :(Clinical Global Impression) avant , à la fin de la dernière séance, à 1 mois,et à 3mois .

Repérage :

Pour le repérage du site de stimulation , on s'est basé sur le système de repérage EEG 10–20 (T3P3).

Protocole de stimulation :

>Pour la basse fréquence (1Hz) : une fois par jour pendant 5jours.

>Pour la haute fréquence (20Hz) : deux fois par jour (matin et soir) pendant deux jours consécutifs.

Résultats :

Initialement :

- Le taux de réponse était de 60% chez le groupe basse fréquence, versus 25,5% chez le groupe haute fréquence.
- L'analyse des variables a objectivé une différence statistiquement significative entre le début et la fin de la stimulation du groupe basse fréquence avec $p : 0,003$, avec une taille d'effet à 0,9, contrairement au groupe haute fréquence, où on a pas objectivé de différence statistiquement significative avec $p : 0,102$.

Evaluation différée :

- ❖ A 1 mois la comparaison

En ce qui concerne les effets secondaires signalés : on a objectivé des céphalées à J1 de la stimulation chez un patient du groupe stimulation à haute fréquence.

Discussion :

On a constaté que nos résultats restent dans la fourchette des métaanalyses réalisées notamment pour les taux de réponses et la durabilité de l'effet thérapeutique.

Quant à la supériorité d'une technique par rapport à l'autre, la technique basse fréquence s'est montrée plus efficace que la haute fréquence.

Un maintien de plus de 81% de l'effet thérapeutique jusqu' à 12 semaines a été constaté pour la basse fréquence , ceci a été démontré par plusieurs études avec un maintien d'effet en moyenne entre 8– 14 semaines

En revanche l'effet de la stimulation haute fréquence ne s'est pas consolidé, cet effet transitoire de 2 à 3 semaines a été détecté par certaines études.

Conclusion :

En conclusion, nous avons constaté que la stimulation à basse fréquence est non seulement efficace à court terme, mais offre également un maintien de l'effet thérapeutique chez nos patients, il s'agit d'une solution thérapeutique prometteuse.

En revanche la stimulation à haute fréquence n'a pas montré son efficacité dans notre échantillon, cette constatation souligne l'importance de poursuivre la recherche pour mieux identifier un protocole adéquat .

En terme de tolérance les deux techniques ont été bien tolérées par nos patients .

REFERENCES

- [1] Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 519–534.
- [2] Sommer, I. E., Slotema, C. W., Daskalakis, Z. J., Derks, E. M., Blom, J. D., & van der Gaag, M. (2012). The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 704–714.
- [3] Waters, F., & Fernyhough, C. (2017). Hallucinations: a systematic review of points of similarity and difference across diagnostic classes. *Schizophrenia bulletin*, 43(1), 32–43.
- [4] Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., & Thomas, P. (2011). Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 73–81.
- [5] Sommer, I. E., Slotema, C. W., Daskalakis, Z. J., Derks, E. M., Blom, J. D., & van der Gaag, M. (2012). The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 704–714.
- [6] Upthegrove, R., Broome, M. R., Caldwell, K., Ives, J., Oyebode, F., & Wood, S. J. (2016). Understanding auditory verbal hallucinations: a systematic review of current evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 352–367.

- [7] McIntosh, A. M., Semple, D., Tasker, K., Harrison, L. K., Owens, D. G., Johnstone, E. C., & Ebmeier, K. P. (2004). Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry research, 127*(1-2), 9-17.
- [8] Shergill, S. S., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (1998). Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophrenia research, 32*(3), 137-150.
- [9] Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology, 24*(4_suppl), 81-90.
- [10] 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.
- [11] Hoffman, R. E., Gueorguieva, R., Hawkins, K. A., Varanko, M., Boutros, N. N., 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.
- [12] 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.

- [13] Nathou, C., Etard, O., Simon, G., & Dollfus, S. (2015). How do high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulations modulate the temporal cortex. *Psychophysiology*, 52(2), 192–198.
- [14] Esquirol, E. (1845). *Mental maladies; a treatise on insanity*. Lea and Blanchard.
- [15] Waters, F., & Fernyhough, C. (2017). Hallucinations: a systematic review of points of similarity and difference across diagnostic classes. *Schizophrenia bulletin*, 43(1), 32–43.
- [16] Upthegrove, R., Broome, M. R., Caldwell, K., Ives, J., Oyebode, F., & Wood, S. J. (2016). Understanding auditory verbal hallucinations: a systematic review of current evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 352–367.
- [17] Moritz, S., Gawęda, Ł., Carpenter, W. T., Aleksandrowicz, A., Borgmann, L., Gallinat, J., & Fuchs, T. (2023). What Kurt Schneider really said and what the DSM has made of it in its different editions: a plea to redefine hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, sbad131.
- [18] Aleman, A., & Larøi, F. (2008). *Hallucinations: The science of idiosyncratic perception*. American Psychological Association.
- [19] Ait Bentaleb, L., Stip, E., & Beauregard, M. (2000). Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie. *Santé mentale au Québec*, 25(1), 241–257.
- [20] Romeo, Z., & Spironelli, C. (2022). Hearing voices in the head: Two meta-analyses on structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 103241.

- [21] Hugdahl, K. (2015). Auditory hallucinations: a review of the ERC “VOICE” project. *World journal of psychiatry*, 5(2), 193.
- [22] Correll, C. U., Martin, A., Patel, C., Benson, C., Goulding, R., Kern-Sliwa, J., ... & Kim, E. (2022). Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *Schizophrenia*, 8(1), 5.
- [23] Association américaine de psychiatrie. *Guide de pratique pour le traitement des patients atteints de schizophrénie*, 3e éd. (2021). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>
- [24] [24] Krogmann A, Peters L, von Hardenberg L, Bödeker K, Nöhles VB, Correll CU. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr*. 2019 Aug;24(S1):38–69. doi: 10.1017/S109285291900124X. PMID: 31482779.
- [25] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. 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. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):318–78. doi: 10.3109/15622975.2012.696143. PMID: 22834451.

- [26] Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford–Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Upthegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence–based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2020 Jan;34(1):3–78. doi: 10.1177/0269881119889296. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829775.
- [27] Szulc, A., Samochowiec, J., Gałęcki, P., Wojnar, M., Heitzman, J., & Dudek, D. (2019). Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1. *Psychiatria Polska*, 53(3), 497–524. Luber BM, Davis S, Bernhardt E, Neacsiu A, Kwapil L, Lisan
- [28] Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016 May;50(5):410–72. doi: 10.1177/0004867416641195. PMID: 27106681.
- [29] Dellazizzo, L., Giguère, S., Léveillé, N., Potvin, S., & Dumais, A. (2022). A systematic review of relational–based therapies for the treatment of auditory hallucinations in patients with psychotic disorders. *Psychological medicine*, 52(11), 2001–2008.

- [30] Sourdif, K. A. (2022). Vers une meilleure compréhension de la réalité des personnes aux prises avec des perceptions sensorielles
- [31] Longden, E., Corstens, D., Morrison, A. P., Larkin, A., Murphy, E., Holden, N., ... & Bowe, S. (2021). A treatment protocol to guide the delivery of dialogical engagement with auditory hallucinations: Experience from the talking with voices pilot trial. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 94(3), 558–572.
- [32] Mehta, D. D., Siddiqui, S., Ward, H. B., Steele, V. R., Pearlson, G. D., & George, T. P. (2024). Functional and structural effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 267, 86–98.
- [33] Xie, Y., Cai, Y., Guan, M., Wang, Z., Ma, Z., Fang, P., & Wang, H. (2022). The alternations of nucleus accumbent in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations during low-frequency rTMS treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 971105.
- [34] Sauvaget, A., Bulteau, S., Gaillard, R., & Laurin, A. (2023). Efficacité et tolérance de l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie, une mise au point. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 207(4), 441–449.
- [35] Nathou, C., Etard, O., & Dollfus, S. (2019). Auditory verbal hallucinations in schizophrenia: current perspectives in brain stimulation treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2105–2117.

- [36] Shao, X., Liao, Y., Gu, L., Chen, W., & Tang, J. (2021). The etiology of auditory hallucinations in schizophrenia: from multidimensional levels. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 755870
- [37] 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.
- [38] Ćurčić-Blake, B., Ford, J. M., Hubl, D., Orlov, N. D., Sommer, I. E., Waters, F., ... & Aleman, A. (2017). Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. *Progress in neurobiology*, 148, 1–20.
- [39] Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... & Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.
- [40] Deng, Z. D., Luber, B., Balderston, N. L., Velez Afanador, M., Noh, M. M., Thomas, J., ... & Lisanby, S. H. (2020). Device-based modulation of neurocircuits as a therapeutic for psychiatric disorders. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 60, 591–614.
- [41] by SH, Strauman TJ. Using neuroimaging to individualize TMS treatment for depression: Toward a new paradigm for imaging-guided intervention. *Neuroimage*. 2017 Mar 1;148:1–7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.083. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28062252; PMCID: PMC5344760.

- [42] Zhou, D. D., Wang, W., Wang, G. M., Li, D. Q., & Kuang, L. (2017). An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*, 215, 187–196
- [43] Zhang, J. J., Fong, K. N., Ouyang, R. G., Siu, A. M., & Kranz, G. S. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 114(12), 2137–2149.
- [44] Lisanby, S. H. (2024). Transcranial magnetic stimulation in psychiatry: Historical reflections and future directions. *Biological Psychiatry*, 95(6), 488–490
- [45] 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.
- [46] Bagati, D., Nizamie, S. H., & Prakash, R. (2009). Effect of augmentatory repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: randomized controlled study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(4), 386–392.
- [47] McIntosh, A. M., Semple, D., Tasker, K., Harrison, L. K., Owens, D. G., Johnstone, E. C., & Ebmeier, K. P. (2004). Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry research*, 127(1–2), 9–17.

- [48] Rosa, M. O., Gattaz, W. F., Rosa, M. A., Rumi, D. O., Tavares, H., Myczkowski, M., ... & Marcolin, M. A. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10), 1528–1532.
- [49] Dollfus, S., Jaafari, N., Guillin, O., Trojak, B., Plaze, M., Saba, G., ... & Etard, O. (2018). High-frequency neuronavigated rTMS in auditory verbal hallucinations: a pilot double-blind controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 505–514
- [50] 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.
- [51] Lee, S. H., Kim, W., Chung, Y. C., Jung, K. H., Bahk, W. M., Jun, T. Y., ... & 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.
- [52] Vercammen, A., Kneegtering, H., Bruggeman, R., Westenbroek, H. M., Jenner, J. A., Slooff, C. J., ... & 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.

- [53] Schönfeldt-Lecuona, C., Grön, G., Walter, H., Büchler, N., Wunderlich, A., Spitzer, M., & Herwig, U. (2004). Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport*, 15(10), 1669–1673.
- [54] Holli, M. M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P., Marttunen, M., & Naukkarinen, H. (2004). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 30(2), 429–434.
- [55] Wobrock, T., Guse, B., Cordes, J., Wölwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., ... & Hasan, A. (2015). Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biological psychiatry*, 77(11), 979–988.
- [56] Hoffman, R. E., Gueorguieva, R., Hawkins, K. A., Varanko, M., Boutros, N. N., 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.
- [57] Dondé, C., Haesebaert, F., Poulet, E., Mondino, M., & Brunelin, J. (2020). Validation of the French Version of the Auditory Hallucination Rating Scale in a Sample of Hallucinating Patients with Schizophrenia: Validation de la version française de l'échelle d'évaluation des hallucinations auditives dans un échantillon de patients souffrant de schizophrénie et ayant des hallucinations. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 65(4), 237–244.

- [58] Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261–276.
- [59] Lancon, C., Reine, G., Llorca, P. M., & Auquier, P. (1999). Validity and reliability of the French-language version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(3), 237–243.
- [60] Haro, J. M., Kamath, S. A., Ochoa, S. O., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., ... & SOHO Study Group. (2003). The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 16–23.
- [61] Koops, S., Dellen, E. V., Schutte, M. J., Nieuwdorp, W., Neggers, S. F., & Sommer, I. E. (2016). Theta burst transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations: negative findings from a double-blind-randomized trial. *Schizophrenia bulletin*, 42(1), 250–257.
- [62] Slotema, C. W., Blom, J. D., de Weijer, A. D., Diederen, K. M., Goekoop, R., Looijestijn, J., ... & Sommer, I. E. (2011). Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 69(5), 450–456.

- [63] 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.
- [64] Aleman, A. (2013). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 11(2), 53.
- [65] 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.
- [66] Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, et al. 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. *Neurosci Lett* 2005;376:177—81.
- [67] Chibbaro, G., Daniele, M., Alagona, G., Di Pasquale, C., Cannavò, M., Rapisarda, V., ... & Pennisi, G. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neuroscience letters*, 383(1–2), 54–57.

- [68] Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., ... & Saoud, M. (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 57(2), 188–191.
- [69] 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(3), 416–421.
- [70] Evidence from Indian studies on safety and efficacy of therapeutic transcranial magnetic stimulation across neuropsychiatric disorders–A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Psychiatry*, 65(1), 18–35).