



HAL
open science

Effet de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des paralysies fonctionnelles

Alexis Demas

► **To cite this version:**

Alexis Demas. Effet de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des paralysies fonctionnelles. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01205595

HAL Id: dumas-01205595

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205595>

Submitted on 25 Sep 2015

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2015 par

ALEXIS DEMAS

Né le 15 avril 1987 à MONT SAINT AIGNAN

Effet de la stimulation magnétique transcrânienne
dans le traitement des paralysies fonctionnelles

Président du jury : M. le Professeur Jacques WEBER

Directrice de thèse : Mme le Docteur Nathalie CHASTAN

UNIVERSITE DE ROUEN
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2015 par

ALEXIS DEMAS

Né le 15 avril 1987 à MONT SAINT AIGNAN

Effet de la stimulation magnétique transcrânienne
dans le traitement des paralysies fonctionnelles

Président du jury : M. le Professeur Jacques WEBER

Directrice de thèse : Mme le Docteur Nathalie CHASTAN

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Au **Professeur WEBER**. Pour avoir accepté de présider ma thèse. Pour la qualité de votre enseignement et votre bonne humeur; pour me permettre de continuer ma formation à vos côtés au sein du service de Neurophysiologie.

Au **Professeur HANNEQUIN**. Externe puis interne dans votre service, vous m'avez enseigné la rigueur et la précision de la Neurologie. Je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Au **Professeur MALTETE**. L'excellence de votre enseignement m'a permis de mieux comprendre les mouvements anormaux. Je vous en suis infiniment reconnaissant.

Au **Professeur GUILLIN**. Pour m'avoir fait découvrir les bases et la richesse de la NeuroPsychiatrie. Ce semestre en Psychiatrie a été précieux dans ma formation.

Au **Docteur CHASTAN**. Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Je te remercie de m'avoir permis d'étudier ce sujet passionnant. Pour ton aide et ta disponibilité.

Au **Docteur VASCHALDE**. Je te remercie de m'ouvrir les portes de ton service de Neurologie au Havre. Dans l'attente de pouvoir partager cette passion de la Neurologie ensemble.

Aux **Docteurs AHTOY, LEFAUCHEUR et BOUWYN**, pour m'avoir montré l'exemple de ce qu'est la Neurologie dans son excellence. Et toi Patrick pour ton humour et ton cynisme qui ont rythmé mon internat.

A l'ensemble des services de Neurologie du CHU de Rouen, des équipes médicales et paramédicales, de mes co-internes. A Mary Jan, statisticienne hors paire, et son aide précieuse dans ce travail.

Au service de Neurologie d'Elbeuf et aux **Docteurs BOUCHAUD, LOUILLET et VERDURE**, où j'ai effectué mon premier semestre de Neurologie. Ce semestre a été riche d'enseignements et d'os à moëlle.

A mes parents, pour m'avoir toujours encouragé dans mes études, pour leur soutien et leur affection. A mon frère Clément et mes sœurs Hélène et Marie, pour leur soutien et m'avoir supporté dans mes humeurs. Je leur dédie ce travail.

A mes amis, à Jérémie, aux zouzous rencontrés pendant mes études de médecine : David, Clotilde, Coralie, Maxime, Nicolas, Thibault, Charline, Benjamin.

Enfin, à Laurence. Pour ton courage à me supporter, pour ta folie à t'engager à continuer. Rien n'aurait été possible sans toi.

« Nous ne connaissons de l'univers qu'une poussière, celle que nous habitons. »

René Barjavel

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence

Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale

Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) moléculaire (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) 1076)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

I. Introduction	21
A. Stimulation magnétique trans-crânienne	21
1. Définition	21
2. Mécanisme d'action de la SMTr	22
3. Indications	25
4. Sécurité de la SMT et effets indésirables	27
B. Symptômes neurologiques fonctionnels	29
1. Classifications des troubles mentaux	29
2. Classification actuelle des symptômes neurologiques fonctionnels	33
3. Epidémiologie, caractéristiques et évolution des symptômes neurologiques fonctionnels moteurs	33
a) Epidémiologie	34
b) Caractéristiques	36
c) Evolution	38
4. Physiopathologie	40
a) Approche historique	40
b) Les avancées scientifiques et la découverte des circuits cérébraux	43
c) Le corrélat neurobiologique	46
i. Aires corticales impliquées	47
ii. Connectivité cérébrale	49
5. Association à des troubles psychiatriques	54
6. Traitements	55
C. Justification scientifique de la recherche	57
D. Objectifs	59
1. Principal :	59
2. Secondaires :	59
II. Méthodologie	60
A. Protocole de l'étude	60
1. Visite d'inclusion	60
2. Randomisation	61
3. Visites	61
4. Protocole de stimulation	61

5.	<i>Visite d'évaluation post-stimulation immédiate (J2)</i>	64
6.	<i>Visite d'évaluation post-stimulation à plus long terme (J60)</i>	64
7.	<i>Levée de l'insu</i>	64
B.	Critères d'évaluation	64
1.	<i>Critère d'évaluation principal</i>	64
2.	<i>Critères d'évaluation secondaires</i>	64
C.	Sélection de la population et taille de l'effectif.....	65
1.	<i>Critères d'inclusion</i>	65
2.	<i>Critères de non-inclusion</i>	65
D.	Analyses statistiques	65
III.	Résultats	67
A.	Description de la population	67
B.	Effet de la SMT sur les paralysies fonctionnelles	70
C.	Facteurs pronostiques de bonne récupération	72
IV.	Discussion	73
V.	Conclusion	80
VI.	Annexes	81
VII.	Références bibliographiques	83
VIII.	Résumé	92

ABREVIATIONS

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CIM : Classification Internationale des Maladies

COF : Cortex Orbito-Frontal

CPF : Cortex Pré-Frontal

CPFDL : Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral

CPNE : Crise Psychogène Non Epileptique

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

IRM f : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

MAF : Mouvements Anormaux Fonctionnels

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

PET : Position Emission Tomography

SMT : Stimulation Magnétique Trans-crânienne

SMT_r : Stimulation Magnétique Trans-crânienne répétitive

SNF : Symptômes Neurologiques Fonctionnels

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

I. Introduction

A. Stimulation magnétique trans-crânienne

1. *Définition*

L'effet de la stimulation magnétique trans-crânienne (SMT) découle de la loi d'induction électromagnétique décrite par Faraday en 1831. Le principe de cette technique est de générer un champ magnétique à l'aide d'un courant électrique alternatif rapide. Ce champ magnétique peut à son tour induire un champ électrique dans un élément placé à proximité. Cent cinquante ans plus tard, en 1986, Barker *et al*¹ mirent au point à Londres le premier appareil permettant de créer ce courant secondaire dans les circuits excitables que constituent les réseaux neuronaux du cortex cérébral chez l'homme, en faisant circuler un courant intense et bref dans une bobine conductrice placée au-dessus du scalp. Le champ magnétique créé par le courant dans la bobine est peu atténué par les tissus tels que le scalp, l'os du crâne, les méninges et les espaces liquidiens, et induit un champ électrique capable de dépolariser les neurones corticaux. L'étendue de la zone stimulée dépend principalement du type de bobine utilisée et de l'intensité de stimulation. Il existe différents types de bobines. Les bobines circulaires possèdent une surface de stimulation importante qui limite leur utilisation si la stimulation recherchée doit être focale. Placées par exemple en regard du vertex, elles induisent des effets bilatéraux. Une plus grande focalisation du stimulus est obtenue avec des bobines en « figure de 8 » ou « papillon » qui permettent de limiter la zone stimulée à quelques centimètres carrés². Les bobines doubles de forme conique permettent d'atteindre des circuits plus profonds (stimulation par exemple de la région de l'aire corticale motrice primaire contrôlant le membre inférieur dans la profondeur du sillon interhémisphérique).

La majorité des données actuelles sur les effets de la SMT a été obtenue par stimulation de l'aire motrice primaire. Un stimulus magnétique transcrânien délivré dans cette région se traduit par une réponse musculaire dont la taille dépend du nombre de motoneurones activés, et est donc considérée comme un reflet de l'excitabilité corticale. Il est démontré que ce stimulus affecte les neurones pyramidaux principalement de manière indirecte, par l'intermédiaire d'interneurones corticaux³, et en fonction de l'orientation de la bobine et du type de champ magnétique délivré. Ainsi, l'action du stimulus magnétique sur les neurones

pyramidaux est donc principalement « trans-synaptique ». Une raison biophysique pour cela est que les axones sont préférentiellement stimulés par rapport aux corps cellulaires neuronaux et de façon liée à leur orientation dans l'espace. L'excitabilité est particulièrement marquée pour les axones de grand diamètre, aux endroits où les axones décrivent des courbures, et à leur terminaison. Ainsi, ce sont les axones des interneurons, orientés parallèlement à la surface corticale qui seront activés et agiront à leur tour sur les motoneurons corticaux de façon inhibitrice ou excitatrice ^{4,5}.

La multiplicité des configurations géométriques corticales et du courant généré par le champ magnétique délivré rend très complexe la modélisation du schéma d'activation axonale produit par la SMT. La seule certitude est que la SMT produit une excitation axonale et joue sur des circuits neuronaux avec un effet biologique possiblement induit très à distance du site de stimulation.

Les premiers appareils de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) permettant de délivrer des centaines de stimulations en séquence rapide, ont été conçus dès les années 1990. Ils permettent de modifier certaines fonctions corticales dans un but d'étude physiopathologique ou thérapeutique. L'application de cette SMTr peut être délivrée sur une aire corticale précise à des fréquences de stimulation comprises entre moins de 1Hz à quelques dizaines de Hz. Chez des sujets normaux, la SMTr à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) induit une augmentation de l'excitabilité corticale (responsable d'une potentialisation de la transmission synaptique à long terme) ⁶, alors que la SMTr à basse fréquence (1Hz) entraîne une diminution de l'excitabilité corticale (responsable d'une dépression de la transmission synaptique à long terme). Ces appareils sont à présent souvent couplés à des systèmes de neuronavigation qui permettent d'intégrer les données d'imagerie cérébrale morphologique ou fonctionnelle du patient (en imagerie par résonance magnétique ou en tomographie par émission de positons) afin de repérer le site de stimulation. La démonstration des possibilités certaines de modifier l'excitabilité corticale par SMTr 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, de la neurologie, de la rééducation fonctionnelle.

2. *Mécanisme d'action de la SMTr*

Les effets de la SMTr ont été évalués quasi-exclusivement pour des stimulations du cortex moteur, à partir de la modulation de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM) chez

des sujets sains. La technique des PEM consiste à étudier le fonctionnement des voies pyramidales : la stimulation à l'aide d'une bobine de l'aire motrice primaire provoque une contraction de l'hémicorps controlatéral dont le potentiel moteur est recueilli grâce à des électrodes placées principalement sur les muscles de la main ou de la jambe. Pascual-Leone *et al*⁶ 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 2Hz se traduisait par une augmentation de l'amplitude des PEM.

Les données reproductibles des études ultérieures ont permis d'établir les effets des paramètres de la SMTr, ainsi la stimulation basse fréquence ($\leq 1\text{Hz}$) apparaît comme « inhibitrice » et celle à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) comme « facilitatrice » de l'activation pyramidale, avec de surcroît un effet variable en fonction de l'intensité de stimulation et du nombre de chocs délivrés.

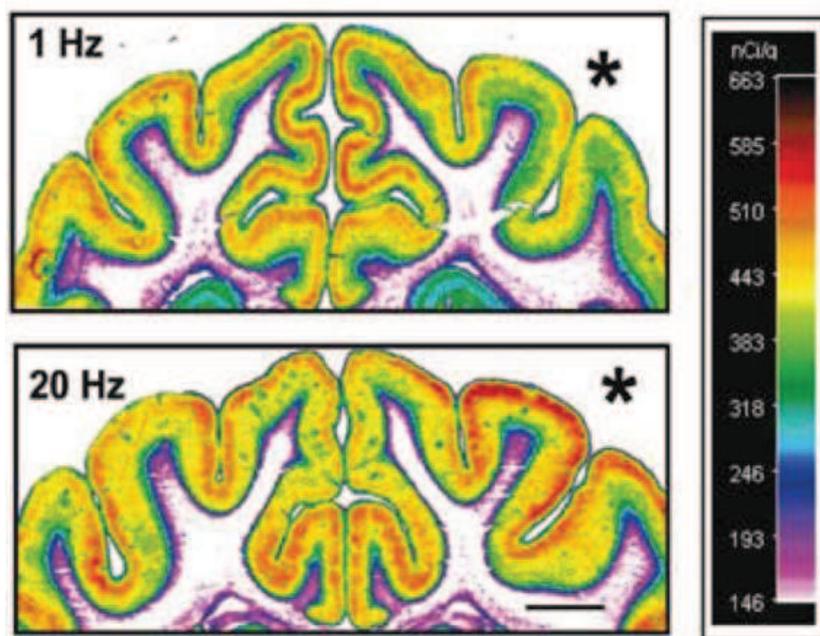


Figure 1 - Activité cérébrale corticale évaluée par la captation au glucose en fonction de la fréquence de stimulation par SMTr Modifié d'après Valéro-Cabré *et al.*

La SMTr à basse fréquence (1 Hz) diminue l'activité des régions ciblées (stimulation appliquée en regard de l'astérisque), tandis que celle à haute fréquence (20 Hz) l'augmente.

L'influence de l'état d'excitabilité préalable d'une région corticale sur l'effet de la stimulation qui y est appliquée est majeure et fait référence au concept de plasticité corticale. Cela rend compte aussi de la variabilité des résultats que l'on peut observer pour un protocole de SMTr donné, en fonction du fait qu'il est réalisé chez des sujets sains ou des patients ou de la nature d'un traitement pharmacologique en cours par exemple.

L'aspect « excitateur » ou « inhibiteur » d'un paradigme de SMTr est également à relativiser. Par exemple, la potentialisation de la réponse motrice observée après un train à haute fréquence pourrait en fait être la résultante d'un phénomène inhibiteur portant sur l'inhibition intracorticale gabaergique ⁷, plutôt qu'une activation directe de l'excitabilité du cortex moteur ⁸.

Sur le plan des perspectives thérapeutiques, l'intérêt de la SMTr 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 ^{9, 10}. L'hypothèse la plus fréquemment avancée pour expliquer ce phénomène est que la SMTr modifierait l'efficacité synaptique au sein des réseaux corticaux.

La SMTr ne possède pas qu'une action locale en regard du site de stimulation corticale. Elle exerce également une action à distance. Selon les propriétés intrinsèques et l'orientation des fibres nerveuses présentes dans la région corticale stimulée, le stimulus magnétique peut activer des circuits interneuronaux locaux, mais également ceux qui se projettent sur des structures distantes, de façon ortho- ou antidromique ¹¹. L'un des exemples de cet effet « à distance » est celui de l'interaction interhémisphérique entre les réseaux homologues du cortex moteur primaire : un stimulus délivré d'un côté exerce, quelques millisecondes plus tard, des actions inhibitrices ¹² ou facilitatrices ¹³ sur l'aire motrice controlatérale. L'action à distance de la SMTr a initialement été mise en évidence dans des travaux explorant la connectivité fonctionnelle entre le cortex prémoteur dorsal (CxPMd) et l'aire motrice primaire (M1). Ceux-ci montraient que la SMTr du CxPMd était très efficace pour modifier l'excitabilité de M1, bien plus que la stimulation de M1 elle-même ¹⁴. Plus récemment, des études couplant la SMTr à l'imagerie cérébrale sont venues conforter les données neurophysiologiques ^{15, 16}. Même infraliminaire (90 % du seuil moteur), la stimulation à 3Hz du CxPMd est accompagnée d'un changement de signal BOLD (blood-oxygen-level dependent), signal détecté en IRM fonctionnelle et reflétant les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale, dans des régions corticales très larges et à distance (CxPMd controlatéral, aire motrice supplémentaire, cortex somesthésique primaire, cortex cingulaire, lobe temporal ipsilatéral) et même sous-corticales (noyau caudé) et cérébelleuses ¹⁵. Plusieurs travaux ont également mis en évidence l'influence de la stimulation d'aires corticales sur les noyaux gris centraux. Ainsi, les stimulations frontales ou préfrontales à haute fréquence peuvent induire

une augmentation marquée de la transmission dopaminergique dans les ganglions de la base et l'hippocampe^{17, 18}. La stimulation préfrontale peut aussi influencer sur la transmission glutamatergique¹⁹ ou sérotoninergique²⁰ dans différentes régions cérébrales (limbiques ou autres) à distance du site de stimulation.

Cette modulation de la neurotransmission par la SMTr ressortant des différentes recherches dans les domaines d'application de la technique, a aboutit à l'hypothèse actuelle que les stimulations à basses fréquences (inférieures ou égales à 1Hz) auraient un effet inhibiteur de la transmission trans-synaptique. À l'inverse, les hautes fréquences (supérieures à 1Hz) renforceraient la transmission synaptique par le biais d'une potentialisation à long terme²¹.

3. *Indications*

La SMT à but diagnostique repose sur le principe des potentiels évoqués. Concernant les potentiels évoqués moteurs, elle vise à s'assurer de l'intégrité structurelle et fonctionnelle des fibres pyramidales cortico-spinales, depuis le point de départ d'une stimulation centrale (corticale ou médullaire), jusqu'au recueil de la réponse musculaire acheminée par les fibres nerveuses périphériques (racines antérieures, plexus et troncs nerveux).

Comme décrit précédemment, la SMTr est une méthode non invasive permettant de moduler l'excitabilité corticale et d'agir sur la connectivité des zones cérébrales. Son utilisation à des fins thérapeutiques fait l'objet d'une littérature internationale adondante puisque le nombre d'équipes utilisant des techniques de SMT à des fins thérapeutiques ou pour des applications physiologiques concernant la recherche en neurosciences augmente régulièrement depuis 20 ans. Les champs d'application de la SMTr sont multiples, mais la SMTr semble avoir une efficacité démontrée dans de larges études contrôlées seulement dans trois indications :

- le traitement des dépressions majeures résistantes aux traitements médicamenteux^{22, 23, 24} par stimulation à haute fréquence²³ du cortex pré-frontal dorso-latéral (CPFDL) gauche (hypoactif dans la dépression) d'une part ou l'utilisation de basses fréquences (à visée inhibitrice) sur le CPFDL droit (hyperactif dans la dépression) d'autre part, avec une approbation de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis en 2009. Cette indication repose sur les résultats concordants d'études de grande ampleur qui se sont basées sur les données d'imagerie cérébrale fonctionnelle chez les patients

déprimés qui objectivent une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose et d'oxygène dans les régions frontales gauches, reflet d'un hypométabolisme, qui s'oppose à un hyper métabolisme préfrontal droit ²⁵. La région du CPFDL est facilement accessible par la SMT et est connectée au système limbique (striatum ventral, thalamus, et cortex cingulaire antérieur) ²⁶, qui est impliqué dans la régulation de l'humeur. La SMTr corrige les anomalies observées au niveau de la modulation du débit sanguin cérébral préfrontal (dans le même sens qu'un traitement antidépresseur médicamenteux ou l'électroconvulsivothérapie) ²⁷ et aurait un effet sur les systèmes de neuromédiation, les facteurs neurotrophiques et l'excitabilité corticale.

- le traitement des douleurs neuropathiques chroniques (supérieures à 6 mois) résistantes au traitement médical ²⁸. La douleur neuropathique constitue un problème important de santé publique en raison de sa prévalence atteignant près de 7 % de la population générale ^{29, 30} et de l'efficacité souvent incomplète des traitements actuellement disponibles. Un niveau de preuve A concernant l'effet antalgique de la SMTr à haute fréquence (supérieure ou égale à 5 Hz) du cortex moteur a été validé.
- les hallucinations acoustico-verbales chez les patients psychotiques. De par l'activation des aires cérébrales impliquées dans la perception du discours (aires auditives primaires et aires d'association du langage) au cours des hallucinations auditives, diminuer l'excitabilité du cortex temporo-pariétal (CTP) par la SMTr à basse fréquence est apparu un axe de recherche thérapeutique intéressant pour le traitement des hallucinations auditives résistantes ³¹. Les études se sont basées sur une stimulation à basse ou haute fréquence du CTP gauche ou droit, et portent sur un effectif total de plus de 300 patients. Les résultats des méta-analyses, avec un effet positif significatif de l'efficacité de la SMTr à 1Hz du CTP gauche, ont permis de valider cette technique avec ce protocole avec un niveau de preuve de grade A. La confirmation de ces résultats devrait permettre d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans un futur proche.

Les autres situations cliniques en cours d'étude concernent principalement le domaine de la rééducation après un accident vasculaire cérébral. Une lésion cérébrale engendre à la fois des

dysfonctionnements locaux et à distance par le biais des réseaux fonctionnels, mais altère également l'équilibre des inhibitions réciproques entre les hémipshères cérébraux. La SMTr permettrait de corriger ces perturbations. Les séquelles post-AVC se divisent actuellement en trois indications spécifiques selon les essais cliniques rapportés : le déficit moteur, l'aphasie et la négligence spatiale. Au CHU de Rouen, un protocole pour améliorer les troubles de déglutition post-AVC est en cours. Certains mouvements anormaux (dystonie focale, tremblement essentiel) seraient également améliorés par la SMTr. Dans le domaine de la psychiatrie les autres indications actuellement testées concernent le trouble anxieux ainsi que les phénomènes hallucinatoires persistants.

Il faut souligner l'importance de la pathologie sous-jacente concernant l'action de la SMTr. Comme les effets de la SMTr sont tributaires de l'état d'excitabilité du cortex ciblé, il est important de considérer l'effet de la maladie sur les niveaux d'excitabilité des différentes régions corticales. Comme décrit ci-dessus la dépression entraîne des modifications dans l'activation fonctionnelle du CPFDL, mesurée par le biais de son métabolisme ou de son débit sanguin, et qui sont différentes selon l'hémisphère considéré. Kimbrell *et al*³² ont montré que le niveau métabolique basal du cortex préfrontal dorsolatéral gauche pouvait prédire la probabilité de réponse thérapeutique à la SMTr appliquée dans cette région. Non seulement le degré d'excitabilité de la zone corticale stimulée, mais aussi sa connectivité fonctionnelle et les schémas synaptiques qui y sont associés, peuvent influencer l'efficacité thérapeutique d'un protocole de SMTr³³.

Ces indications devraient encore se développer dans les prochaines années, en parallèle à l'optimisation des paramètres de stimulation à utiliser. Les principales perspectives de développement technique reposent sur la production de nouvelles bobines et formes de champ magnétique délivré d'une part, et sur les progrès des techniques de neuronavigation, notamment dans le couplage avec les données d'imagerie fonctionnelle et d'EEG à haute résolution.

4. *Sécurité de la SMT et effets indésirables*

La sécurité de la pratique de la SMT continue d'être étayée par de récentes méta-analyses³⁴.³⁵ Cependant, comme mentionné précédemment, l'utilisation de la SMT a augmenté de façon spectaculaire ces dix dernières années, de nouveaux protocoles ont été développés évaluant

son action avec l'association concomitante à des techniques d'imagerie cérébrale (IRM ou TEP) et à d'autres techniques neurophysiologiques comme l'EEG.

L'actualisation des consignes de sécurité et des recommandations de bonne pratique concernant les protocoles de SMT ont fait l'objet d'une conférence de consensus qui s'est tenue en 2008, réunissant les principaux experts dans les domaines de la neurophysiologie, la neurologie, la psychiatrie et des neurosciences qui utilisent actuellement la SMT pour la recherche et les applications cliniques.

Les effets indésirables décrits sont peu nombreux et peu sévères. Ils sont principalement représentés par une gêne musculaire transitoire lors de la stimulation (quand elle est appliquée en regard du cortex moteur) avec une contraction musculaire indolore concomitante à la stimulation. Des céphalées survenant pendant ou au décours de la SMTr dans 25% des cas en moyenne³⁶ résultant de l'activation directe des muscles du scalp sont également décrites. Ces symptômes sont, en général, peu sévères et peu invalidants, et disparaissent à l'administration d'antalgiques de palier 1. Des cervicalgies ont également été rapportées, lors de SMTr occipitale ou du cervelet, des nausées peuvent également survenir lors de la stimulation de la fosse postérieure³⁷. La survenue de crise épileptique induite par la SMTr est la complication décrite la plus sévère. Plusieurs cas de crises induites par la SMTr chez des patients non épileptiques ont été rapportés à ce jour, la plupart avant la définition des premières limites de sécurité³⁸. Les paramètres incluaient une stimulation à haute fréquence (15 Hz et 20 Hz), au-dessus du seuil moteur (110% et 120%) avec des durées inter-intervalle très courtes (250 ms et 1s)^{39, 40}. Les crises sont survenues pendant ou immédiatement après les trains de stimulation. Pour réduire les risques de survenue de crise d'épilepsie lors de SMTr, des recommandations conseillent de réaliser la stimulation sous le seuil moteur et d'avoir des intervalles entre les trains de stimulation d'une durée $\geq 1s$ ⁴¹, sans dépasser un nombre important de stimulation par jour⁴². Trois cas d'épisodes maniaques et un cas de syndrome délirant sévère ont également été recensés^{43, 44}, chez des patients atteints de dépressions majeures résistantes aux traitements, lors de SMTr à haute fréquence ($>10Hz$) du cortex préfrontal dorsolatéral gauche.

Les contres-indications à la SMTr sont peu nombreuses. Les contre-indications absolues de la stimulation magnétique sont la présence de matériel ferromagnétique ou de dispositifs implantés de neurostimulation en contact étroit avec la bobine (moins de 2cm) en raison du risque de déplacement ou de dysfonctionnement. En ce qui concerne les stimulations

corticales (bobine appliquée sur le scalp) cette contre-indication porte essentiellement sur les implants cochléaires et sur certains matériels implantés au niveau intracrânien. Les stimulations corticales ou cérébrales profondes représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de SMT sont déconseillés (surtout les protocoles de SMTr) ou nécessitent des justifications ou des indications particulières. La SMT corticale peut en revanche tout à fait être envisagée en cas de pacemaker cardiaque, de stimulation du nerf vague ou de stimulation médullaire par exemple, sous réserve de placer un écran d'une épaisseur supérieure à 10 cm pour protéger ces dispositifs d'un dysfonctionnement lié à une stimulation magnétique. Par précaution, les femmes enceintes, les enfants, et les patients souffrant de troubles auditifs (en raison du bruit provoqué par la décharge électromagnétique) représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de SMT/SMTr sont déconseillés ou nécessitent des justifications ou des indications particulières. De façon pratique, on peut considérer que l'application de la SMT/SMTr est contre-indiquée pour les enfants de moins de deux ans.

Dans toute autre condition, il n'existe aucun risque prouvé de la SMT/SMTr dont les paramètres (intensité, fréquence, durée des trains et des intervalles intertrains) respectent les consignes de sécurité.

B. Symptômes neurologiques fonctionnels

1. *Classifications des troubles mentaux*

Les symptômes neurologiques fonctionnels sont actuellement classés comme appartenant aux pathologies psychiatriques. La définition des troubles mentaux repose principalement sur deux nomenclatures internationalement reconnues: le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM) et la *Classification Internationale des Maladies* (CIM).

La première édition du DSM (DSM-I), classification américaine des troubles mentaux, est parue en 1952. Elle séparait les troubles organiques des troubles non-organiques, eux-mêmes divisés en troubles psychotiques, névrotiques et de personnalité. Elle n'incluait pas les troubles dits de somatisation. Ces troubles reposent sur le concept d'une médecine psychosomatique (du grec *psyche* : âme, et *soma* : corps), tentant de lier le corps et la

psyché. Le psychiatre allemand Heinroth, dans la deuxième moitié du 19^{ème} siècle, a émis ce terme. L'Histoire retrouve cette notion de psyché dans la pensée médicale puisqu'Hippocrate défendait déjà une médecine englobant le corps et l'âme. Le DSM-I et le DSM-II (1968) faisaient appel à des schémas explicatifs psychanalytiques quant à l'origine des troubles présentés par les patients. Le DSM-III (1985) a été présenté comme une révolution dans l'histoire de la nosographie psychiatrique.⁴⁵ Des catégories valides devraient représenter des affections réelles, distinctes les unes des autres, plutôt que des constructions théoriques aux limites imprécises. L'idée d'une classification fondée sur des maladies mentales distinctes, accessibles à la recherche, a été développée par Emil Kraepelin. Ce schéma médical est né dans un contexte hospitalier où étaient soignés des patients souffrant de troubles sévères, qui s'opposait à une approche psychanalytique, héritière des travaux de Sigmund Freud. Le langage de la psychiatrie a ainsi évolué, éclipsant les termes psychanalytiques et popularisant de nouveaux concepts (état de stress post-traumatique, trouble panique ...). Le terme de « troubles somatoformes » y apparaît pour la première fois, pour regrouper, dans un même chapitre, les troubles caractérisés par la présence de symptômes physiques suggérant l'existence d'une maladie somatique en l'absence de lésion organique ou d'un mécanisme physiopathologique défini à la base d'une souffrance cliniquement significative et/ou d'un dysfonctionnement social et pour lesquels il existe de fortes présomptions que les symptômes soient liés à des facteurs psychologiques. Ce groupe catégoriel de « troubles somatoformes » thésaurise plusieurs entités très différentes en termes cliniques, incluant, des symptômes de divers appareils (acouphènes, précordialgies, douleurs abdominales et pelviennes, troubles du transit ...). On distingue sept sous-catégories qui sont : le trouble somatisation, le trouble somatoforme indifférencié, le trouble douloureux, l'hypocondrie, le trouble somatoforme non spécifié, la peur d'une dysmorphie corporelle, et le trouble conversif. Ce dernier correspond au « trouble hystérique », considéré comme l'ensemble des manifestations pseudo-neurologiques des troubles somatoformes, sous-tendus par des pathologies psychiatriques.

Les versions suivantes du DSM (DSM-III Révisé, DSM-IV, DSM-IV R) sont restées assez conservatrices par rapport au DSM-III. Les phénomènes dits « de conversion » sont définis dans le DSM-IV (1994) par des symptômes tels que des « malaises », des « crises » ou des « mouvements anormaux » non assignables à une étiologie somatique ou présumée imputable à des facteurs psychologiques. Une évolution importante émanant du DSM-IV R concernant

ces manifestations a été la suppression d'un événement psychologique précipitant leur survenue (DSM-IV Révisé, 2000) ⁴⁶. L'expression « troubles de conversion » se réfère historiquement à la psychanalyse, cette conception classique entre désormais en compétition avec d'autres approches. Par exemple, en montrant une réduction de l'activité du thalamus controlatéral au déficit moteur, l'imagerie en résonance magnétique fonctionnelle suggère l'existence d'une dimension neurologique méconnue et prouve que la problématique de la conversion ne se résume pas à la psychologie ⁴⁷. De nombreux autres termes, tels que troubles hystériques, troubles psychogènes, troubles non organiques, troubles non médicalement expliqués, sont utilisés pour décrire des symptômes neurologiques qui ne peuvent être attribués à une étiologie organique, traduisant la difficulté d'établir un langage commun à ces manifestations dont l'intérêt est croissant depuis ces vingt dernières années. En parallèle, un article rapporté par Stone et Colyer ⁴⁸ a permis d'étudier les représentations associées aux termes « psychosomatiques » ou « somatoformes » aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne dont la définition, au fil du temps et la vulgarisation médiatique, a été galvaudé. Il en ressort que pour les patients ce terme signifiait que leurs plaintes somatiques étaient au mieux causées par un trouble mental sinon imaginaire.

Un changement de paradigme fut annoncé avec l'élaboration du DSM-V. La validité diagnostique est dorénavant accrue par l'apport d'éléments objectifs paracliniques (imagerie, génétique ...) issues des données des recherches publiées en psychiatrie et en neurosciences dans les dernières décennies (à titre d'exemple le dosage des marqueurs biologiques a été introduit dans les troubles neurocognitifs légers afin de permettre un diagnostic précoce de maladie d'Alzheimer probable). De plus, dans une perspective d'internationalisation de la classification, il fut décidé d'inclure des psychiatres non américains (principalement européens) dans les groupes de travail. Cette actualisation de la terminologie, soucieuse d'intégrer les données scientifiques récentes dans la compréhension de la physiopathologie de ces symptômes, notamment grâce aux techniques d'imagerie fonctionnelle, a permis l'élaboration d'un terme uniciste. En effet, comme le terme « conversion » lui-même ne faisait plus l'unanimité, chez les patients comme chez les médecins, une dénomination plus consensuelle et actualisée était nécessaire, permettant de dépasser cette opposition sur l'origine « psychique » ou « neurologique » des troubles. L'appellation qui semble se dégager dans la littérature, appuyée sur le DSM-V, est « symptômes neurologiques fonctionnels », correspondant à un ou plusieurs symptômes productifs ou déficitaires touchant la motricité

volontaire ou les fonctions sensibles et sensorielles, suggérant une affection neurologique ou de manière plus générique une affection médicale générale. Le DSM-V a ainsi permis de reconsidérer à la fois leur dénomination, et leurs critères diagnostiques ⁴⁹. Cette évolution dans le DSM-V a également pour but de favoriser la collaboration entre psychiatres et neurologues, perçue comme une démarche essentielle pour améliorer à la fois la compréhension et la prise en charge de ce groupe de patients négligés.

Concernant la CIM, classification de toutes les maladies et causes de morbidité développée par l'Organisation Mondiale de la Santé, les troubles somatoformes sont décrits d'une façon similaire, mais les auteurs insistent davantage sur les demandes répétées d'investigations médicales et sur l'opposition des patients à entendre une probable participation des facteurs psychologiques, même en présence d'un trouble anxieux ou dépressif concomitant clairement identifié. La 10ème version a été éditée en 2000 ⁵⁰ et bénéficie de mises à jour régulières. La différence marquante par rapport au DSM-IV réside dans l'absence du trouble de conversion qui est classé dans les « troubles dissociatifs ». La 11ème édition de la CIM doit être achevée en 2015. A l'occasion d'un congrès des centres collaborateurs francophones de l'OMS à Lille ⁵¹ sur la présentation de la CIM-11 de nombreux changements par rapport à la CIM-10 sont à prévoir, qui concerneront non seulement la description des troubles mentaux, mais également la métastructure de la classification et le format des Descriptions Cliniques et Directives pour le Diagnostic ainsi que l'apparition de nouveaux troubles (Troubles se manifestant par des symptômes somatiques).

Les classifications des troubles mentaux ne sont pas des constructions statiques. Les actualisations successives de ces classifications, reposant sur la prise en compte des avancées médicales dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, ont permis de redéfinir certains concepts en évolution dont celui des symptômes neurologiques fonctionnels. Les points communs récents de ces classifications sont la suppression de l'étiologie psychiatrique sous-tendant les symptômes et la prise en compte de paramètres neuro-biologiques dans leur survenue et leur maintien. Les neurosciences modernes apportent dorénavant des éléments permettant de modéliser ces symptômes complexes, qui prennent dès lors une nouvelle dimension, trans-nosographique, associant la neurologie et la psychiatrie.

2. *Classification actuelle des symptômes neurologiques fonctionnels*

Les symptômes neurologiques fonctionnels peuvent être répartis en trois grandes catégories de troubles, selon la présentation clinique :

- Les symptômes négatifs :

Moteurs : parésies ou paralysies fonctionnelles

Sensitifs : hypo ou anesthésies fonctionnelles

Sensoriels : aphonie ou cécité fonctionnelle

- Les symptômes positifs :

Mouvements anormaux fonctionnels (MAF) : tremblements (action, repos, attitude), dystonie, chorée, ballisme, myoclonies, troubles impulsifs du comportement

- Autres manifestations :

Crises psychogènes d'allure épileptique

Troubles neuropsychologiques psychogènes (notamment les amnésies)

Syndrome douloureux.

Nous nous intéresserons dans ce travail principalement aux déficits neurologiques fonctionnels moteurs, la démarche diagnostique, les éléments physiopathologiques sous-tendant ces troubles et leur prise en charge actuellement reconnue

3. *Epidémiologie, caractéristiques et évolution des symptômes neurologiques fonctionnels moteurs*

Les SNF font l'objet d'une littérature internationale abondante depuis le début des années 1990. Ils apparaissent comme des pathologies fréquentes⁵², dont les mécanismes physiopathologiques commencent à être découverts. Un congrès de neurologie s'est tenu en Angleterre en 2011 (« UK-Functional Neurological Symptoms »), consacré uniquement aux SNF sensori-moteurs et sur les découvertes neurobiologiques récentes⁵³. La Société nord-

américaine des mouvements anormaux a également coordonné une conférence internationale pluridisciplinaire ⁵⁴. Les patients avec des SNF moteurs représentent 50 % des patients souffrant de SNF ⁵⁵.

a) *Epidémiologie*

Les déficits moteurs fonctionnels sont fréquents. L'incidence annuelle est estimée à 5 pour 100 000 habitants ⁵⁶. Ce taux d'incidence est similaire à celui de la sclérose en plaque en France. Ils représentent 1,5 % des patients vus en consultation neurologique ^{56, 57}. Ils ont un impact important en terme de santé publique, en lien avec un risque de chronicisation élevé et un lourd retentissement socio-économique. En effet 50% des patients sont en arrêt de travail ou en arrêt maladie et 25% perçoivent des aides sociales du fait de leur invalidité persistante en lien avec leur handicap ⁵⁸.

L'âge moyen rapporté est de 30 ans ^{56, 59}. Cependant cet âge de survenue est variable, des études rapportent des âges extrêmes allant d'enfants de 5 ans ⁶⁰ jusqu'à des patients de plus de 70 ans ⁶¹. Ils touchent de façon égale les hommes et les femmes ^{56, 62, 63}.

Les modes de présentation les plus fréquents du déficit moteur sont une hémiparésie ou une monoparésie ^{55, 56, 64}, suivies d'une tétraparésie, paraparésie, triparésie. Il n'est pas rapporté de prédominance de latéralité ^{55, 65}.

Le tableau neurologique décompense souvent à l'occasion de facteurs précipitant, appelés événements de vie, à savoir toutes les situations susceptibles d'induire un stress personnel, objectif ou subjectif. Dans ces éléments, une place particulière doit être donnée au deuil et à la notion de perte, fréquemment retrouvés dans les histoires personnelles des patients présentant des troubles fonctionnels ⁶⁶. Ces facteurs surviennent le plus souvent l'année précédant le déficit et notamment dans les trois derniers mois ^{67, 68}. Une revue récente de 133 études concernant 869 patients avec des SNF sensori-moteurs retrouvait un traumatisme physique inaugural chez 37 % de ces patients. Les SNF seraient plus fréquents chez des patients présentant un faible niveau socio-économique ⁶⁹. Cependant ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres études ⁷⁰.

Le déficit moteur fonctionnel est classiquement isolé, mais il peut être associé à d'autres signes, qu'ils soient sensitifs (paresthésies, anesthésie), moteur avec des mouvements anormaux, ou encore des CPNE ⁷².

Ils sont de diagnostic difficile : 20 % des SNF sont secondairement révisés comme étant en fait des maladies neurologiques et réciproquement 10 % des pathologies initialement appréhendées comme organique seront finalement considérées comme fonctionnelles ^{73, 74, 75}. Il peut s'associer des dimensions fonctionnelles à des symptômes somatiques dont l'organicité est authentifiée. Le symptôme se localise souvent sur un point d'appel somatique avéré, lieu d'une lésion traumatique ancienne ou récente. Oliver Sacks, neurologue et écrivain, a d'ailleurs écrit dans son livre intitulé « A Leg to Stand On » en 1984 sa propre expérience de paralysie fonctionnelle survenue après un traumatisme physique dans un contexte de peur intense ⁷⁶. Alors qu'il chassait seul dans une forêt en Norvège, il chuta et se fractura la jambe gauche. Il décrit qu'il s'agissait de la pire douleur qu'il ai jamais subit: « It was clearly a painful, fearful and distressing experience ». Après l'intervention chirurgicale il constata l'impossibilité de bouger l'ensemble du membre inférieur gauche associé à un déficit sensitif à toutes les modalités. Il comprit alors que cet état n'était pas lié uniquement au traumatisme physique que sa jambe avait subi. Il élimina lui-même l'hypothèse d'un éventuel accident vasculaire cérébral pariétal droit compte-tenu de l'absence d'anosognosie de son trouble. La conscience et le caractère involontaire de son déficit produisait un sentiment de déconnection avec sa jambe traumatisée, de plus il décrit que lors des séances de rééducation les muscles de sa jambe et de sa cuisse pouvaient se contracter à divers moments sans que cet acte soit volontaire. Cette description par un neurologue reconnu de ses pairs d'un trouble perçu alors comme une conversion hystérique, dont il se refuse de lui donner le terme, est surprenante. Plus surprenante est la circonstance où pour la première fois le déficit va régresser, alors que le patient Oliver Sacks pensait à un air d'opéra : « And, as suddenly, without thinking, without intending whatever, I found myself walking, easily-joyfully, with the music... In this self-same moment the leg came back ». Il s'agit d'ores et déjà de la description du rôle des processus attentionnels dans la survenue et le maintien des symptômes fonctionnels. Il récupéra progressivement l'intégralité de son déficit fonctionnel à l'issue de séances de rééducation. Oliver Sacks conclut son livre en critiquant la vision dualistique entre le corps et l'esprit qui entrave le raisonnement neurologique.

Les SNF peuvent donc accompagner une réelle maladie organique ou en majorer le déficit ⁷⁷. Ce chiffre peut atteindre 50 % dans le cas de certains troubles, tels que les syndromes parkinsoniens psychogènes ⁷⁸. Gould *et al* ont rapporté sur une série prospective de 30 patients ayant eu un AVC ischémique hémisphérique des signes atypiques évocateurs de symptômes fonctionnels chez 20 % des patients ⁷⁹. La sclérose en plaque et l'épilepsie sont également des pathologies neurologiques fréquentes dans lesquelles sont retrouvées des symptômes mixtes, associant une part organique à une part fonctionnelle ^{80,81}.

Les SNF peuvent également mimer une véritable maladie, il en est ainsi de la description chez un patient avec des antécédents familiaux de chorée de Huntington d'une chorée psychogène alors qu'il n'était pas porteur de la mutation génique ⁸².

Enfin, les SNF sont également fréquents dans la population pédiatrique. Les symptômes survenant vers l'âge de 12 ans ⁸³, mais dépendent du type de symptôme. Les SNF les plus fréquents sont les CPNE, apparaissant vers l'âge de 8 ans ⁸⁴ puis les symptômes moteurs (déficit ou mouvements anormaux) ⁸⁵. Les troubles sensitifs sont moins fréquents que chez les adultes ⁸⁶.

b) Caractéristiques

De diagnostic difficile, un certain nombre de signes positifs et de symptômes permettent de suspecter le caractère fonctionnel d'un trouble moteur. Le début est très souvent brutal survenant parfois dans le contexte d'un traumatisme mineur ou d'un facteur intercurrent. L'intensité est d'emblée maximale. La variabilité du symptôme durant l'examen clinique et notamment lors des manœuvres de distractibilité, suggérant le rôle des processus attentionnels dans leur survenue et leur maintien, est un élément évocateur. Une présentation aigue vasculaire pouvant mimant un AVC entraînant parfois un traitement par fibrinolyse souligne la difficulté du diagnostic ⁸⁷. Le signe de Hoover, correspondant au mouvement d'extension automatique du membre inférieur atteint qui est perçu par l'examineur pendant un mouvement de flexion contrarié du membre inférieur controlatéral sain, est le seul test clinique discriminant retrouvé entre deux groupes de patients, l'un atteint de paralysie fonctionnelle et l'autre d'un déficit d'origine organique ^{57,88}. Les autres symptômes atypiques par rapport aux parésies ou paralysies organiques sont le caractère distractible. En effet les patients peuvent voir leur symptôme régresser lorsque leur attention est maintenue sur une autre tâche. Le

phénomène nommé « collapsing give-way weakness » correspond à la perte soudaine de force d'un membre contre une résistance faible imposée par l'examineur. Une force normale peut être obtenue en motivant le patient et fréquemment l'expression faciale concernant l'effort à produite est exagérée. La belle indifférence correspond à l'apparent manque de considération du symptôme et de son caractère invalidant. De plus, d'autres symptômes tel que la co-contraction du muscle antagoniste au muscle testé (par exemple : contraction du triceps brachial lorsque le muscle bicipital agoniste est testé) l'évitement du visage lorsque l'on laisse tomber un membre atteint au-dessus du visage, ou bien encore la pseudo-flexibilité cireuse (l'examineur met le membre atteint dans une certaine position, par exemple le bras étendu, et le patient paraît incapable de le baisser) peuvent être retrouvés. Les troubles de la marche sont aussi évocateurs, associant une marche douloureuse, pseudo-ataxique avec une composante dystonique⁸⁹. L'intensité du déficit fonctionnel est également particulière, une paralysie flasque étant extrêmement rare⁵⁷. Le reste de l'examen neurologique est normal (normalité des réflexes ostéo-tendineux, absence de signe de Babinski ...). Ces symptômes possèdent donc des caractéristiques particulières, qui ne sont pas observées dans d'autres cadres sémiologiques connus. Il s'agit donc d'un diagnostic positif et non d'élimination.

L'association à d'autres symptômes neurologiques fonctionnels est fréquente, tels que des CPNE, des MAF (tremblements ou dystonie)⁵⁷. L'association à d'autres symptômes fonctionnels non neurologiques est également rapportée (troubles du sommeil, syndrome douloureux, troubles fonctionnels intestinaux).

Concernant les mouvements anormaux fonctionnels, leur fréquence est d'environ 2 à 3 % dans une consultation générale mais peut atteindre 30 % dans des centres spécialisés dans le domaine des mouvements anormaux^{90,91}. Ils sont légèrement plus fréquents que les déficits moteurs fonctionnels. L'âge moyen des patients se situe entre 37 et 50 ans et les femmes sont majoritairement représentées (61-87 %)⁵⁷. Leurs modes d'expression recouvrent l'ensemble du champ des mouvements anormaux involontaires. Dans une cohorte de 88 patients le tremblement d'action était le MAF le plus fréquemment observé (42 %) suivi du tremblement de repos (39 %), de la dystonie (32 %), de la bradykinésie (23 %), des myoclonies (19 %), des troubles de la coordination évocateurs d'un syndrome cérébelleux (11 %), des tics (8 %), d'une chorée (7 %) ou d'un ballisme (2 %)⁹². La plupart des patients (74 %) présentaient l'association d'au moins deux MAF différents, et 60 % des troubles de la marche. Les

membres supérieurs sont les plus fréquemment atteints (bras et mains) suivis par les membres inférieurs et les pieds, le cou, le tronc et la face. Les MAF contrastent avec la relative préservation des activités fonctionnelles (conduite automobile par exemple). La présence de manifestations similaires dans l'entourage proche est parfois retrouvée. Les mouvements sont incongrus par rapport aux mouvements anormaux « classiques » et d'une grande variabilité souvent associés à des symptômes non justifiés par l'état moteur comme une lenteur excessive, des contractures ou une bizarrerie à la marche. Le mouvement anormal est modifié par les manœuvres de distraction/diversion. Il peut disparaître lorsque le patient ne se sent pas observé ou inversement augmenter lorsqu'il est l'objet de toutes les attentions médicales. L'histoire clinique du patient est souvent émaillée de multiples somatisations ou d'épisodes médicaux sans diagnostic. Il n'existe pas de signe pathognomonique de MAF, qui sont de diagnostic difficile du fait de la variété et de la multiplicité des présentations cliniques, et à ce jour, plusieurs algorithmes de critères cliniques ont été proposés, avec différents degrés de confiance pour le diagnostic positif. Gupta et Lang (2009)⁹³ proposent ainsi une classification révisée des critères de Fahn et Williams émise en 1988⁹⁴ permettant de graduer le degré de certitude diagnostique d'un MAF (tableau disponible dans les annexes).

c) Evolution

L'évolution est stable dans le temps entremêlée de périodes de rémissions spontanées ou inversement de récurrence de symptômes fonctionnels généralement d'ordre déficitaire⁹³. Lors des études de suivi, le pourcentage de patients conservant un déficit moteur (faiblesse ou paralysie) identique ou s'aggravant s'étale entre 4 à 69 %^{95, 96, 97, 98}. Le sexe n'a pas été retrouvé comme influençant l'évolution^{72, 98, 99, 100}.

Une méta-analyse publiée en 2014 sur les paralysies fonctionnelles révèlent qu'une durée courte des symptômes, un diagnostic précoce, un facteur précipitant, une adhésion du patient à la prise en charge sont des éléments d'évolution positive¹⁰¹. Les symptômes sensitifs sont de meilleur pronostic que les symptômes moteurs^{72, 96, 98}.

Concernant les autres SNF moteurs, le pronostic varie selon les types de MAF. Ainsi, la dystonie est associée au risque de chronicisation et d'aggravation le plus important, 73 à 78 % des patients^{102, 103}. Le tremblement est également associé à un risque de chronicisation élevé,

44 à 90 % des patients conservant ce trouble lors des études de suivi ^{104, 105}. Certains facteurs peuvent influencer favorablement le pronostic des MAF : sujet jeune (< 40 ans) ^{96, 99}, début brutal, premier épisode, absence de co-morbidité psychiatrique, prise en charge précoce (dans les six à douze mois de l'installation du phénomène) ^{99, 105, 106}. Ces résultats concernant les SNF moteurs rejoignent ceux des crises psychogènes non épileptiques, une persistance des pseudo-crisés chez plus de 60 % des patients étant rapportée ¹⁰⁷.

4. *Physiopathologie*

a) *Approche historique*

Le terme d' « hystérie » est millénaire. Il remonte à l'Antiquité et fut émis par Hippocrate pour décrire des symptômes psychiques chez la femme supposées être en lien avec des anomalies utérines. Il n'est retrouvé que récemment dans l'histoire de la médecine, à la fin du 19^{ème} siècle. L'hystérie était alors à la fois un trouble étrange et un diagnostic fréquent, que Babinski avait clairement distingué des autres manifestations neurologiques, mais dont l'étiologie restait inconnue et soumise à de nombreuses hypothèses. Les éléments clés de l'hystérie étaient la survenue d'états décrits comme dissociés, incluant de multiples symptômes d'allure neurologique (paralysie, anesthésie, aphasie, crise d'épilepsie), des troubles de la mémoire, des troubles de la personnalité. Ces symptômes perduraient dans le temps. Charcot, en 1890, émit une des premières hypothèses sur les mécanismes cérébraux des conversions hystériques. Il suggérât que ces troubles hystériques étaient en lien avec des altérations fonctionnelles au sein du système nerveux central et non avec une lésion organique. Ces conclusions provenaient des résultats d'autopsies de tels patients, ne révélant aucune lésion structurale. Il déclara également qu'un traumatisme psychique pouvait provoquer de façon immédiate ou différée un état d'hystérie, y compris chez les hommes. Il considérât également que les anomalies biologiques provoquées par ce traumatisme pouvaient être considérées comme la cause de leurs survenues.



Figure 2 - Illustration d'une patiente atteinte d'une paraparésie d'origine hystérique
Dessin de Jean-Martin CHARCOT dans les années 1880

A la même époque, Janet (1894) proposa quant à lui un modèle où les déficits hystériques étaient le résultat d'«idées imposées» à un niveau inconscient qui perturbaient le contrôle mental des fonctions motrices. C'est sur cette théorie que Freud et Brauer (1895), plus tard redéfinie par Freud (1909), formulèrent une conceptualisation psychanalytique aux troubles hystériques, s'appuyant sur une approche dualistique entre le corps et l'esprit. Les troubles hystériques étaient ainsi produits par des conflits intra-psychiques inconscients, refoulés, s'exprimant par une plainte physique avec une valeur symbolique. Freud précisa par la suite que ces conflits inconscients prenaient leur origine dans des traumatismes sexuels survenus pendant l'enfance. Pavlov (1933) a par la suite suggéré des schémas neuro-anatomiques associant l'influence des émotions sur les circuits cérébraux et la production de symptômes.

L'histoire de la médecine fait état durant la première guerre mondiale d'une nouvelle entité nommée obusite ou shell shock (choc de l'obus) touchant les soldats dont les caractéristiques cliniques étaient similaires à celle de l'hystérie. Cette nouvelle catégorie de patients, des soldats traumatisés essentiellement dans le contexte de la guerre de tranchées et ayant été exposés aux souffles (effet blast) des obus, était atteinte d'une association de troubles

psychiques et physiques. Il était question de « syndrome des éboulés », de « traumatophobie » ou encore de « névrose de guerre de Babinski-Froment ». Les symptômes, divers et inconnus des médecins militaires incluait de multiples déficits d'allure neurologique, tels des postures anormales avec des patients décrits comme des « plicaturés vertébraux » car pliés en deux ou en position accroupie avec une incapacité de se relever, d'autres étaient hémiplégiques ou paraplégiques alors que l'examen clinique ne pouvait expliquer ces attitudes. Elles incluait des états de stupeur, mutisme, convulsions, troubles du sommeil, dépression. L'obusite pouvait encore se manifester par des mouvements anormaux, tels des tremblements incontrôlés plus ou moins intenses, avec des malades atteints de « chorée rythmique », de violentes « contractures » leur tordant les mains ou les pieds, évocatrices de dystonie. De nombreux cas d'amnésie sélective intéressant les scènes de combat étaient également rapportées. L'expérience traumatisante des combats et des bombardements était systématiquement rapporté. Reprenant le concept formulé par Freud, Brown (1920) suggérât que les symptômes d'obusite étaient l'expression corporelle d'émotions refoulées. Il était supposé que l'obusite résultait de plusieurs facteurs impliquant le stress et l'anxiété en lien avec la peur due aux bombardements incessants. Cette absence d'apparente relation de cause à effet a fait accuser de nombreux soldats de simulation. Ces soldats « suggestionnés » ou supposés simulateurs étaient classés dans une catégorie de troubles relevant du « pithiatisme », qui seraient une nouvelle forme d'hystérie ¹⁰⁸.

Ces manifestations cliniques et le contexte émotionnel de leur survenue (sentiment de peur intense) rappelle l'expérience rapportée par Oliver Sacks. Des phénomènes proches avaient déjà été rapportés lors de précédents conflits tels que la Guerre de Sécession, ou la guerre Franco-Prussienne de 1870. A la lumière des connaissances actuelles, les symptômes décrits chez ces patients ayant subi des expériences traumatisantes sont en faveur d'un syndrome de stress post-traumatique et de symptômes neurologiques fonctionnels.

Durant le dernier siècle la théorie psychanalytique freudienne pour expliquer ces manifestations était admise. S'éloignant des explications psychanalytiques le trouble fonctionnel est aujourd'hui étudié par une méthodologie scientifique basée sur la neuroradiologie fonctionnelle.

b) *Les avancées scientifiques et la découverte des circuits cérébraux*

Les évolutions dans le domaine médical depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle ont permis la découverte de mécanismes physiologiques impliqués dans les fonctions cérébrales, dont certaines reposent sur des circuits organisés en boucles, associant des aires corticales dévolues à des fonctions spécifiques à des structures sous corticales.

L'action volontaire peut être modélisée en quatre phases¹⁰⁹: la volition (le désir ou le besoin d'effectuer un comportement dirigé vers un but), la planification (ensemble des opérations cognitives permettant d'élaborer mentalement le plan d'actions correspondant à l'action à mener), la réalisation comportementale (phase de programmation et d'exécution de la réponse motrice correspondant au plan d'actions) et le rétrocontrôle (« feedback ») permettant de vérifier que le comportement effectué est en adéquation avec celui attendu.

L'organisation de l'action volontaire fait intervenir un ensemble de structures cérébrales et de réseaux, permettant le contrôle et la régulation du mouvement. Ces structures incluent les aires corticales primaires sensori-motrices, le cortex pré-moteur, le cortex pré-frontal, les aires corticales associatives rétro-rolandiques, les structures sous-corticales. Ces dernières sont représentées par les éléments du système extra-pyramidal permettant l'intégration motrice sous-corticale, composées des noyaux gris centraux (striatum, pallidum, noyaux sous-thalamiques, locus niger), et des thalami. Chaque structure au sein des NGC est organisée en 3 territoires : sensori-moteur, associatif et limbique. La voie pyramidale (faisceaux cortico-géniculé et cortico-spinal) issue du cortex moteur primaire constitue la voie finale de l'exécution du mouvement volontaire. Le cortex pré-moteur a un rôle important dans la planification de l'action. Il est connecté aux noyaux gris centraux et au cortex moteur primaire. Il est composé d'une portion latérale, participant à la programmation des mouvements réquerant une prise d'informations sensorielle en intégrant des informations grâce à ses connexions avec le lobe pariétal nécessaires à la réalisation du geste, et d'une portion médiale (aire motrice supplémentaire - AMS). L'AMS est activée sur la base d'indices internes et permet l'exécution de séquences motrices mémorisées (indépendantes de tout signal externe). Le cortex pré-moteur contrôle l'activité des neurones du cortex moteur primaire. A noter que le « mouvement volontaire imaginé sans expression motrice » ou « idée de mouvement », correspondant à une simulation interne, est analysable chez l'homme depuis l'ère de la neuro-imagerie fonctionnelle et révèle des activations cérébrales superposables à celles observées lorsque l'acte moteur est réellement produit. Elles renvoient à des représentations centrales du mouvement.

L'ensemble de ces éléments est organisé sous forme de boucle cortico-sous-cortico-corticale. Ainsi, pour le système moteur, des signaux émanant du cortex pré-moteur sont transmises aux structures sous-corticales représentées par les NGC, modulées, puis le programme moteur définitif est retourné à la cible corticale qui activera le cortex moteur primaire.

Le cortex pré-frontal (CPF) a un rôle clé dans cette organisation car il représente la structure d'élaboration et de contrôle de la pensée et de l'action volontaire. Il reçoit de multiples informations du système limbique, du thalamus et de l'hypothalamus. Ayant accès aux informations sur l'état viscéral, endocrinien, la motivation, l'émotion, il est considéré comme une interface entre les émotions et la cognition. Son rôle dans l'action volontaire correspond à celui dévolu aux fonctions cognitives dites exécutives (les opérations mentales nécessaires pour élaborer et contrôler un comportement dirigé vers un but) ¹¹⁰. Une évolution conceptuelle plus récente des fonctions frontales fait glisser son implication des fonctions exécutives vers le concept assez proche de « contrôle cognitif » ^{111, 112}. Dans cette conception le CPF est informé selon un mode « bottom-up » (les autres régions cérébrales lui adressent un flux d'informations) et il exerce un contrôle descendant (« top-down ») sur l'ensemble des régions cérébrales associatives. Cela permet de sélectionner et de maintenir les informations ou les séquences comportementales pertinentes pour l'action en cours, représentées dans ces régions associatives extra-frontales afin de guider l'action volontaire jusqu'à son accomplissement. Le CPF n'est pas une structure fonctionnellement homogène. Il est possible de distinguer les régions latérales, phylogénétiquement plus récentes, sous-tendant l'aspect cognitif du comportement et impliquées dans les processus attentionnels, et les régions ventro-médianes (cortex orbito-frontal et cortex cingulaire antérieur), plus archaïques, incluses habituellement dans le système limbique et sous-tendant les aspects motivationnels et affectifs du comportement ¹¹³.

Une organisation en boucle similaire a été décrite pour d'autres circuits faisant intervenir les ganglions de la base, à point de départ cortical frontal : cognitif (cortex dorso-latéral), et limbique (cortex cingulaire antérieur), se projetant successivement sur le striatum, le pallidum, le thalamus, puis retournant vers le cortex d'origine.

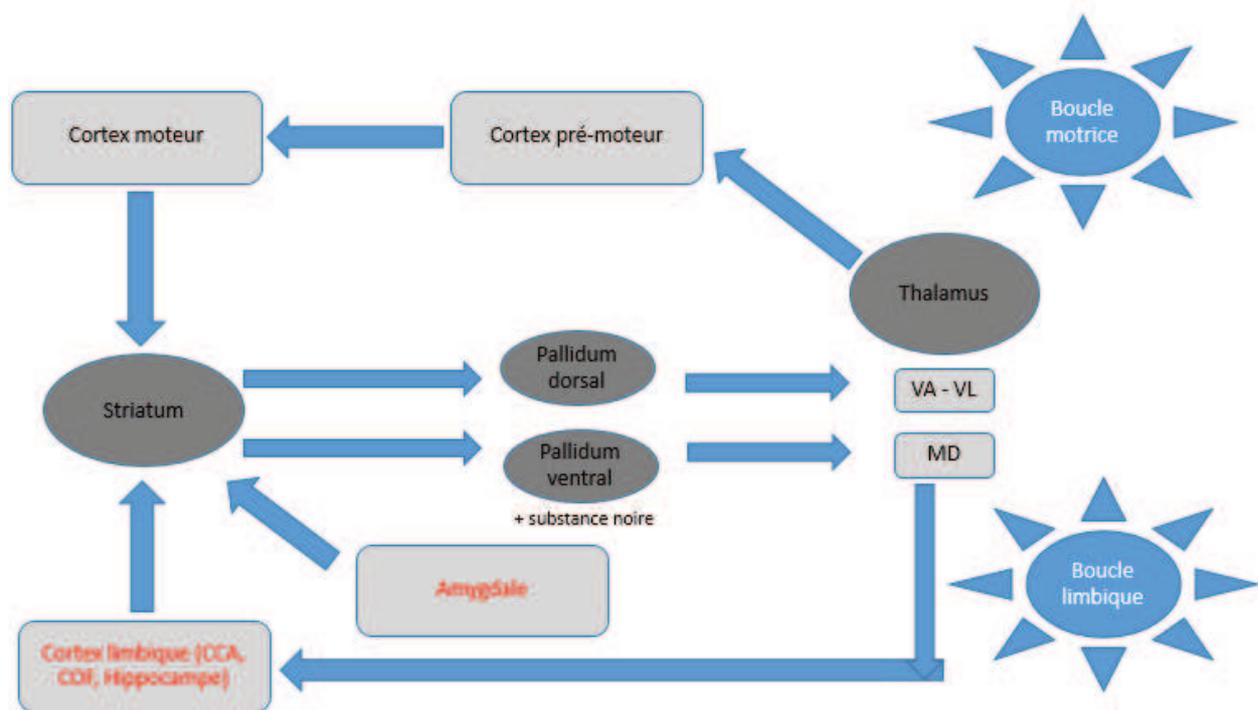


Figure 3 - Parallèle entre les boucles fronto-sous-corticales motrice et limbique

Les structures appartenant au système limbique sont écrites en rouge. VA : noyau ventral antérieur du thalamus. VL : noyau ventro-latéral. MD : noyau médio-dorsal

Le système limbique (schéma disponible dans les annexes) est le support des réactions émotionnelles, en lien avec la substance réticulée (modulant l'alerte) et avec les structures corticales permettant les représentations (visuelles, auditives ...) ainsi que les évaluations (lobe frontal) et adaptant le comportement émotionnel en fonction de l'histoire et de l'environnement propres à chaque individu. Il est au centre des relations entre les émotions et les processus cognitifs. L'amygdale (schéma disponible dans les annexes) est considérée comme un élément central des structures impliquées dans la gestion émotionnelle. Anatomiquement, l'amygdale est située en profondeur dans la partie antérieure et médiane du lobe temporal. Elle est composée de trois groupes de noyaux : basolatéraux, centraux, corticomédians. Elle est reliée à d'autres structures limbiques dont les noyaux septaux (impliqués dans le plaisir), le cortex entorhinal (voie d'entrée dans le système hippocampique support des processus mnésiques), l'hypothalamus et les centres autonomes bulbaires (responsables de la réaction neurovégétative accompagnant les émotions). Son rôle dans la réactivité émotionnelle a été confirmé par des expériences de lésions sélectives des noyaux amygdaliens qui entraînent des troubles comportementaux (syndrome de Klüver-Bucy). Elle reçoit des afférences corticales multiples, provenant des cortex associatifs auditif, visuel, des afférences somesthésiques par l'intermédiaire du cortex insulaire. Elle est contrôlée par le

cortex pré-frontal. Cette situation particulière, lieu de convergence d'informations sensorielles, explique qu'elle soit le siège d'un processus d'intégration unique faisant intervenir les processus mnésiques et la dimension de plaisir. Elle procède à la transformation d'un stimulus en émotion, c'est-à-dire la conversion d'un stimulus sensoriel en une information à signification émotionnelle. Elle possède un rôle central dans la peur, en décodant les stimuli qui pourraient être menaçants pour l'organisme. La stimulation de l'amygdale est le point de départ d'une réaction primaire, parmi ses efférences une connexion particulièrement cruciale est celle aboutissant au striatum ventral, qui lui fournit une voie d'accès aux ganglions de la base et par conséquent un moyen d'influencer l'output moteur, par leurs projections sur l'AMS (il n'existe pas de projections directes des signaux entre l'amygdale et l'AMS). Le cortex cingulaire, bien qu'anatomiquement relié au cortex pré-frontal, est aussi considéré d'un point de vue fonctionnel comme faisant partie du système limbique, caractéristique par laquelle il joue un rôle important dans les liens entre processus cognitifs et émotionnels.

Ces différents circuits, moteur, cognitif, limbique, s'échangent des flux d'informations grâce à des structures communes notamment sous-corticales, avec de multiples interconnexions à divers niveaux. Les bases neuroanatomiques ont permis de mieux comprendre les relations entre comportements, émotions, et fonctions cognitives.

c) Le corrélat neurobiologique

Les avancées dans le domaine de l'imagerie cérébrale, notamment dans l'exploration des processus dits psychogènes grâce aux développements de l'IRM fonctionnelle, de la tomographie d'émission monophotonique (PET) et de la scintigraphie cérébrale monophotonique (SPECT), sont à la base du développement des modèles neurobiologiques impliqués dans les SNF. Ces techniques permettent l'exploration in vivo de paramètres physiologiques (débit sanguin cérébral régional) de façon non invasive. Ces avancées sont appuyées par les progrès réalisés dans les domaines de l'électrophysiologie et des neurosciences cognitives.

i. Aires corticales impliquées

Chez des patients présentant des SNF, il est possible de comparer l'activité cérébrale homo- et controlatérale en s'intéressant à un sujet qui peut être son propre contrôle du fait de la fréquente asymétrie des troubles mais aussi de leur réversibilité au cours du temps. L'imagerie des SNF a mis en lumière initialement des zones d'hyperactivité cérébrale associées à des régions d'hypoactivité^{114, 115, 116}.

Les premières études physiopathologiques ont porté sur des phénomènes déficitaires (paralysies ou anesthésies) dans la cadre des « hystéries de conversion ». La première a été publiée en 1995¹¹⁷ et a porté sur l'exploration en SPECT d'une patiente présentant une anesthésie hémicorporelle gauche présumée d'origine conversive. Le SPECT mettait en évidence à la fois une hypoperfusion du cortex pariétal contro-latéral associée à une hyperperfusion dans le lobe frontal. Une nouvelle exploration était réalisée lors de la récupération du déficit et les anomalies d'activité des zones corticales n'étaient pas retrouvées.

Chez les patients ayant des troubles fonctionnels moteurs des études en IRM fonctionnelle ont montré une diminution réversible de l'activation du cortex moteur primaire¹¹⁸. Les données neurophysiologiques associées et la réalisation de potentiels évoqués moteurs ont mis en évidence une augmentation du seuil moteur avec la préservation de l'excitabilité des motoneurons inférieurs, suggérant la présence d'une activation inhibitrice sur le cortex moteur¹¹⁹. Plus récemment, l'étude de ce mécanisme a été affinée lors de tâches de go-no-go. L'objectif était d'évaluer l'activité cérébrale de régions motrices à différentes phases de l'action volontaire (préparation motrice, exécution, inhibition). Dans un premier temps, une consigne visuelle était adressée aux patients pour les préparer à bouger les mains de façon concomitante, puis une seconde consigne leur précisant soit d'exécuter le mouvement soit de l'annuler. Lors de la préparation motrice, une activation de l'aire motrice primaire de façon bilatérale et symétrique était retrouvée entre les malades et les témoins. Ces résultats suggèrent une faculté conservée de planifier le mouvement en dépit du déficit fonctionnel. Lors de la phase d'exécution du mouvement les patterns d'activation corticale étaient différents entre les deux groupes, une hypoactivation du cortex moteur primaire contro-latéral au membre déficitaire était retrouvé chez les malades. De plus, une activation anormale du cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, régions jouant un rôle pivot dans la modulation des émotions, était observée^{120, 121}.

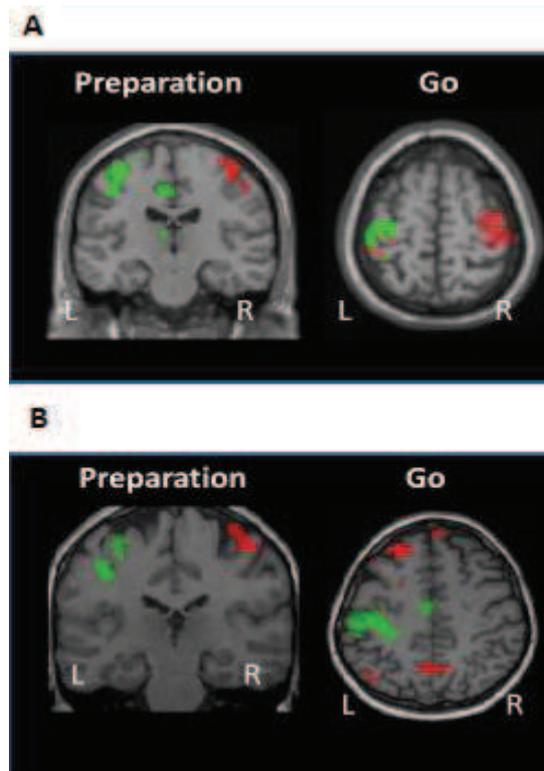


Figure 4 - Activité cérébrale lors d'une étude en IRM fonctionnelle.

A. Résultats dans le groupe des contrôles sains, mettant en évidence une activation de l'aire motrice primaire de façon bilatérale et symétrique durant la préparation et l'exécution (Go) de la tâche motrice demandée (mobiliser les deux mains).
 B. Résultats d'un patient atteint d'une paralysie fonctionnelle hémicorporelle gauche, mettant en évidence une activation de l'aire motrice primaire controlatérale durant la phase de préparation au geste et son absence d'activation durant l'exécution (Go)

D'autres études fonctionnelles avec des paradigmes fonctionnels similaires ont évalué des patients atteints de paralysie psychogène en leur demandant de mobiliser leur membre déficitaire, d'imaginer le bouger, ou d'imaginer que leur membre controlatéral (non atteint de déficit) est paralysé, comparé à des sujets sains. Les résultats étaient identiques : lors de la préparation au mouvement les mêmes aires corticales étaient activées, mais lors de l'exécution motrice, l'aire motrice primaire, le cortex pré-moteur et le pré-cunéus de l'hémisphère controlatéral au membre déficitaire n'étaient pas activés. L'augmentation d'activité des régions pré-frontales associées au système limbique (cortex orbito-frontal et cortex cingulaire antérieur), non retrouvée chez les témoins, était à nouveau mise en évidence

Des perturbations des structures sous-corticales étaient également découvertes. Une étude en SPECT chez un patient présentant une hémianesthésie fonctionnelle a mesuré le flux sanguin pendant une stimulation de l'hémicorps déficitaire et de l'hémicorps controlatéral pendant la phase d'état du trouble fonctionnel et à sa résolution. Une hypoactivation du thalamus et des noyaux gris centraux controlatéraux au membre atteint, qui s'est normalisé à la résolution des

symptômes, a ainsi été mise en évidence, permettant d'impliquer une altération fonctionnelle des circuits striato-thalamo-corticaux ¹²³. Dans une étude en SPECT ayant porté sur sept patients atteints de déficits sensitivo-moteurs hémicorporels les résultats retrouvaient une diminution d'activité du thalamus et des noyaux gris centraux (striatum) controlatéraux aux déficits, ces anomalies étaient réversibles soulignant leur caractère dynamique. La réduction d'activité des noyaux gris centraux contro-latéraux au membre déficitaire, notamment le noyau caudé, durant la paralysie suggère un modèle d'altération fonctionnelle des boucles cortico-striato-thalamo-corticales sous-tendant ces symptômes. Dans une étude en IRM fonctionnelle sur 11 patients souffrant de paralysies fonctionnelles comparés à des volontaires sains, Voon *et al* ont montré à nouveau une diminution d'activité de l'aire motrice supplémentaire et une augmentation d'activité des structures limbiques, corticales (cortex cingulaire antérieur) mais également sous-corticales avec une hyperactivité de l'amygdale ¹²⁴. L'hypoactivité du cortex moteur primaire et l'augmentation d'activité du CPF suggère une inhibition active intégrant un haut niveau d'élaboration cérébrale. Une altération dans les processus de top-down frontal a été suggérée ^{115, 125}. Des études commencent à mettre en lumière des perturbations au sein de circuits neuronaux plutôt que d'aires corticales ^{116, 126} reliant ainsi l'altération de la connectivité du CPF et des aires motrices primaire aux modifications d'activité corticale initialement découvertes. Ces données préliminaires ont suggéré l'existence d'une dysfonction entre plusieurs circuits cortico-sous-corticaux, faisant intervenir le système limbique, les processus cognitifs et la motricité.

L'hypothèse d'une inhibition active provenant du cortex pré-frontal sur les régions motrices (aire motrice supplémentaire et aire motrice primaire) lors de la phase de l'exécution motrice n'était donc pas suffisante. Les résultats de ces premières études ont amené à penser que cette inhibition active s'intégrait dans un modèle plus complexe, associant des structures sous-corticales, organisées en circuits interconnectés, participant à diverses fonctions cérébrales (motricité volontaire, processus cognitifs et émotionnels). Les perturbations d'activité corticale étant ainsi le reflet de mécanismes complexes faisant intervenir l'intégration sous-corticale de stimulus émotionnels.

ii. Connectivité cérébrale

Ces anomalies d'activité localisées au sein de régions corticales et de structures sous-corticales durant les paralysies fonctionnelles sont intrigantes, car il est démontré que ces régions sont interconnectées en boucles fonctionnelles s'organisant dans un circuit cortico-

striato-thalamo-cortical, essentiel à la motricité volontaire ¹²⁷ Les noyaux gris centraux ont une position unique au sein des circuits moteurs car leur activité est majoritairement modulée par le contexte environnemental et les données motivationnelles, particulièrement non conscientes ¹²⁸. Le noyau caudé reçoit en effet d'importantes afférences limbiques issues de l'amygdale et du cortex orbitofrontal, participant à l'encodage de la valence émotionnelle d'évènements en relation avec l'expérience passée. Il peut ainsi contribuer à activer ou inhiber des comportements moteurs spécifiques en réponse à des états émotionnels ¹²⁹. Cette structure constitue un site majeur à l'intérieur de ces boucles où les signaux émotionnels peuvent moduler la préparation de l'activité motrice ¹³⁰. Au sein du système limbique, l'amygdale aurait un rôle majeur dans la survenue des SNF. Comme nous l'avons décrit il s'agit d'une structure profonde au centre des relations entre les émotions et la cognition.

Concernant cette fois les mouvements anormaux fonctionnels, les résultats des études d'imagerie fonctionnelle retrouvent l'implication des mêmes circuits que les paralysies, mais la connectivité est augmentée entre des régions limbiques et les régions motrices, avec notamment une augmentation anormale de la connectivité entre l'amygdale et l'AMS et une diminution de la connectivité de l'AMS avec le cortex pré-frontal. L'hypothèse avancée actuellement est que les processus émotionnels vont déclencher ces mouvements anormaux par l'AMS qui est déconnectée sur la plan fonctionnel du contrôle exercé par le cortex-frontal (perturbation du top-down) ¹³¹. Voon *et al* ¹³² ont étudié l'impact de stimulus émotionnels sur l'activité de l'amygdale. Ils ont présenté à des patients atteints de SNF non déficitaires (tremblement et dystonie) et à des sujets sains des stimuli émotionnels standardisés. Les deux groupes présentaient le même niveau d'activation amygdalienne droite concernant les visages provoquant de la peur mais le groupe SNF suractivait également cette structure devant des stimuli heureux. Une connectivité fonctionnelle majorée était également constaté chez les patients, comparés aux sujets sains, entre l'amygdale droite et l'aire motrice supplémentaire droite durant les stimulus positifs ou négatifs comparés aux stimuli neutres. Cette connectivité aberrante entre le système limbique et cette région impliquée dans le contrôle de la motricité souligne l'influence des émotions sur la motricité.

Une hypothèse au rôle des émotions dans la survenue des paralysies fonctionnelles serait qu'il existe une réaction anormale, disproportionnée, de l'amygdale en réponse à des stimulus de peur, potentiellement conditionnée par des expériences émotionnelles antérieures. Ce modèle d'interaction psychophysologique expliquerait que des facteurs émotionnels puissent

contribuer, par la mise en jeu d'un réseau de régions cérébrales impliquées dans la régulation comportementale et la motivation (incluant le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex pré-frontal latéral), à influencer sur l'activité des noyaux gris centraux, du thalamus et du cortex sensori-moteur pour induire des troubles fonctionnels spécifiques tels des déficits moteur ou sensitif ou des mouvements anormaux. Ces modifications pourraient être le reflet de mode de réponse adaptatifs stéréotypés à ce qui est perçu comme une menace, possiblement facilités par des associations antérieures ou des traces mnésiques liées à des facteurs de stress anciens.

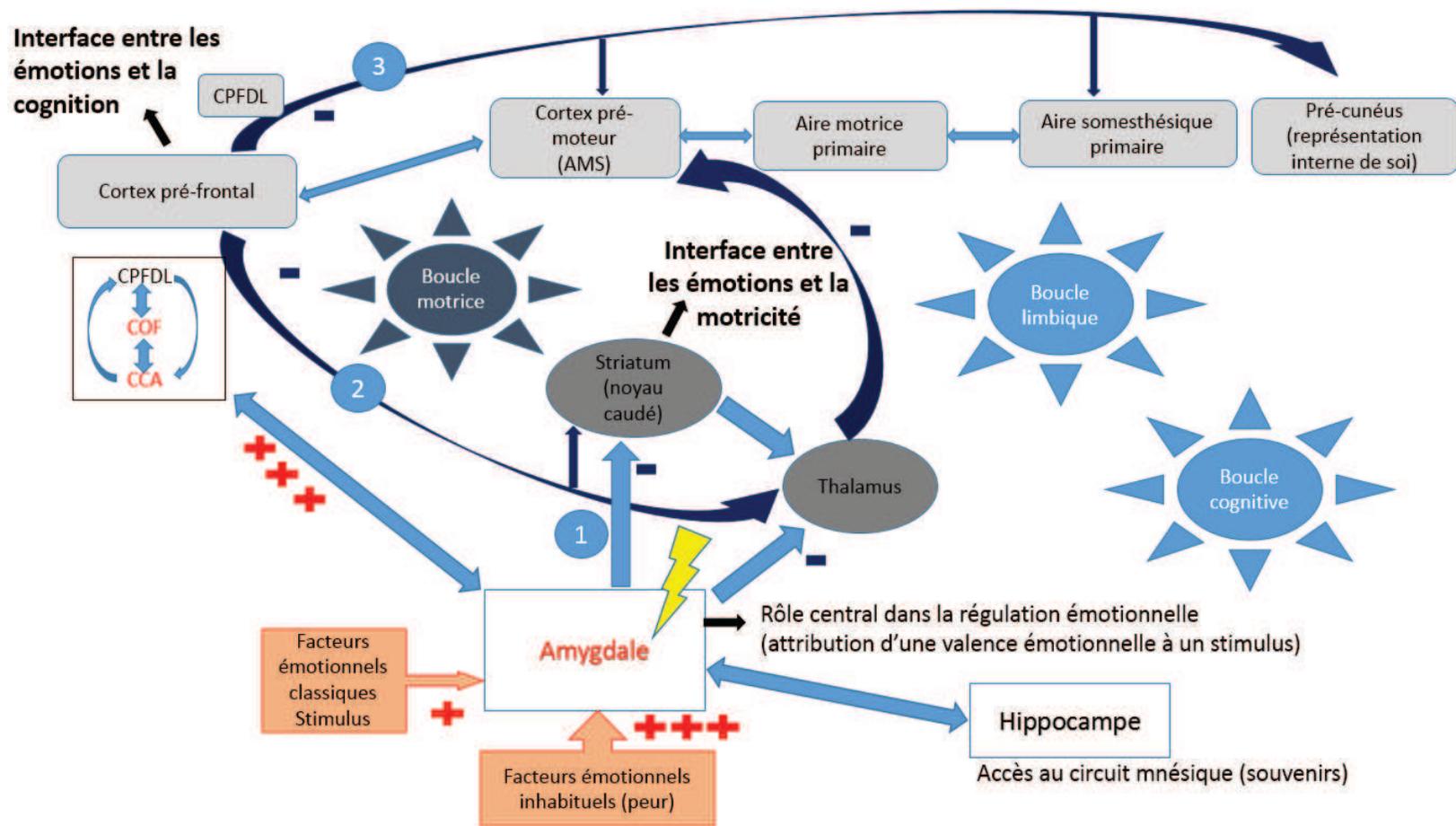


Figure 5 - Circuit cérébral cortico-sous-cortical impliqué dans la physiopathologie des paralysies fonctionnelles

1. Influences inhibitrices de signaux émotionnels issus du système limbique (amygdale) sur les centres sous-corticaux des circuits moteurs (striatum, thalamus) en connexion avec les aires corticales motrices (aire motrice supplémentaire, aire motrice primaire) qui provoqueraient le déficit moteur. Le putamen et le globus pallidum interne, s'intégrant fonctionnellement entre le striatum et le thalamus, n'ont pas été représentés.

2. Renforcement de ce circuit inhibiteur sous-cortical par les efférences du des régions du CPF associées au système limbique (COF et CCA) sur les ganglions de la base.

3. Maintien de l'hypoactivation des aires corticales motrices par des efférences inhibitrices issues du CPFDL

Ce modèle associe des structures impliquées dans des systèmes différents (limbique, cognitif), aboutissant à une modification de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex pré-moteur.

Les structures écrites en rouge (amygdale, cortex orbito-frontal et cortex cingulaire antérieur) appartiennent au système limbique. L'AMS et le pré-cunéus sont en inter-relation mais par soucis de clarté la flèche les unissant n'a pas été représentée.

Concernant l'absence de contrôle volontaire des patients sur leur déficit, l'hypothèse fait intervenir le cortex pré-frontal (orbito-frontal et cingulaire antérieur) et le pré-cunéus, qui constituent deux régions cruciales pour l'accès à des représentations internes du soi, intégrant des représentations en mémoire avec leur valeur affective (cortex pré-frontal) et de informations sensorielles ou d'agentivité (pré-cunéus). L'agentivité se définit comme le fait de se sentir auteur de ses propres actions. Les perturbations fonctionnelles spécifiques de ces zones pourraient expliquer le caractère involontaire des symptômes.

Pour expliquer la fréquente asymétrie des symptômes, la théorie de la déconnection à propos des SNF suggère une anomalie de transmission d'informations sensitivo-motrices entre les régions corticales et sous-corticales mais aussi entre les deux hémisphères ¹³³.

Les études sont souvent limitées par le nombre de patients et sont de plus difficiles à comparer entre elles compte tenu des différences dans leur méthodologie, les symptômes présentés et les comorbidités des patients. Néanmoins la répétition de résultats concordants tend à confirmer ces mécanismes physiopathologiques jusqu'alors méconnus. De plus, un mécanisme similaire est retrouvé dans les cécités fonctionnelles. Une étude ayant porté sur 5 patients atteints de cécité fonctionnelle a mis en évidence une hypoactivation des aires corticales occipitales durant les épreuves de stimulation visuelle, associée à une augmentation de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur. Bien que différent des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les déficits sensori-moteurs, ces éléments vont dans le sens que les symptômes fonctionnels résultent de l'inhibition par les structures limbiques d'aires corticales spécialisées ¹³⁴.

Un changement de paradigme s'est organisé. Les symptômes conversifs pourraient donc être liés à la modulation des circuits cortico-sous-corticaux sous l'influence de signaux émotionnels des régions limbiques telles que l'amygdale, le cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur ¹²³, favorisant l'émergence de réponses stéréotypées non conscientes. Leur maintien ferait intervenir les processus attentionnels sous-tendus par le CPFDL. Le contrôle de la motricité n'est pas sous la seule dépendance de structures corticales spécialisées, notamment le cortex pré-moteur avec l'AMS, mais il est également soumis à l'influence de représentations internes associant la mémoire et les processus émotionnels. Les anomalies mises en évidence sur les premières études ayant utilisé l'imagerie fonctionnelle correspondent ainsi au reflet cortical des émotions. La SMT, grâce à son effet de neuromodulation sur l'excitabilité corticale, pourrait être un traitement des paralysies

fonctionnelles en corrigeant l'inhibition active des régions motrices par les structures limbiques et restaurer ainsi un fonctionnement cérébral correct.

5. *Association à des troubles psychiatriques*

L'association des SNF avec des co-morbidités psychiatriques a fait l'objet précis de plusieurs études rapportées dans la littérature, le nombre de sujets inclus étant variable, variant de 5 à 107¹³⁵. Une co-morbidité psychiatrique est souvent associée chez les patients présentant des paralysies fonctionnelles. Les troubles psychiatriques les plus fréquemment rapportées sont la dépression, avec une prévalence s'étalant de 19 à 57 % des patients^{96, 99, 100, 136, 137}, et le trouble anxieux, 17 à 42 %^{55, 100, 103, 137, 138}.

Ces résultats sont néanmoins à pondérer car plusieurs études présentent des biais. Certaines reposaient sur un auto-questionnaire et d'autres n'avaient pas de protocole structuré.

Une étude prospective ciblant les pathologies psychiatriques associées aux SNF utilisant un recueil d'éléments structuré mis en évidence que le trouble anxieux était le trouble le plus fréquent avec une prévalence à 38 %.¹³⁷ Dans la plus grande cohorte de patients présentant un déficit moteur fonctionnel (107 patients)¹⁵⁵, l'évaluation psychiatrique utilisait une grille standardisée d'examen (SCID : Structured Clinical Interview for DSM-IV axis 1 disorders), la dépression et l'anxiété étaient colligées grâce à une échelle validée, la Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS). Ils ne sont pas toujours aisés à détecter et ne sont d'ailleurs pas constants¹⁰³. La sévérité du trouble psychiatrique influence négativement l'évolution¹³⁷.

Les patients présentant des SNF présentaient également plus d'événements de vie traumatisant¹³⁹, plus d'antécédents d'abus physiques et sexuels¹⁴⁰. Une association des SNF moteurs avec un événement traumatisant survenu lors de l'enfance, notamment un abus sexuel, a été rapporté. Cependant, il faut noter que ce type de traumatisme est retrouvé dans d'autres pathologies psychiatriques, en particulier les troubles de la personnalité ou d'autres symptômes fonctionnels¹⁴¹, un trouble anxieux généralisé¹⁴². Il est envisageable que ce traumatisme provoque une vulnérabilité, décompensée à l'occasion d'un nouvel événement traumatisant, d'ordre psychique ou physique, qui a d'ailleurs été démontrée dans l'état de stress post-traumatique¹⁴³. Certains aspects de personnalité, comme la dépendance, le sentiment d'infériorité et le déni des conflits ou certains styles de réponses cognitives, comme la tendance à la globalisation et au catastrophisme, semblent également être des facteurs de

risque. Toutefois, il est aussi connu que la mise en évidence de tels antécédents n'est pas totalement fiable, notamment du fait de l'évaluation subjective de l'importance d'un traumatisme éventuel.

Au total, le pronostic des SNF moteurs déficitaires apparaît mauvais, une méta-analyse des études publiées les concernant retrouve que plus de 30 % des patients présentent une persistance voire une aggravation de leur déficit lors du suivi ¹⁰¹.

6. *Traitements*

Il n'existe pas de consensus quant à la meilleure prise en charge à proposer aux patients atteints de paralysies ou parésies fonctionnelles et à ce jour leur prise en charge reste très difficile. Les données actuelles reposent sur des études souvent non contrôlées, rétrospectives, intéressant des effectifs réduits de patients. Si elle fait l'objet de recommandations générales, une grande variété de stratégies est appliquée au quotidien en fonction des équipes et des pays.

La première étape du traitement est l'énoncé du diagnostic en tant que « diagnostic positif », et l'affirmation d'une prise en charge thérapeutique. La prise en charge doit être précoce. Actuellement, il semble raisonnable d'offrir au patient une prise en charge multidisciplinaire, au long cours, adaptée à chaque situation individuelle ¹⁴⁴. Il est important d'expliquer au patient qu'il souffre d'une maladie connue et il a été démontré que le terme le mieux accepté par les patients est celui de trouble fonctionnel ⁶⁵. On peut alors, en expliquant que la fonction est perturbée mais que l'organe est intact (le cerveau et les nerfs), rassurer le patient sur d'autres pathologies graves qu'il pourrait craindre, et envisager une réversibilité du symptôme. Il est alors utile de l'impliquer dans la prise en charge et de lui expliquer l'avantage d'une évaluation et d'un suivi psychiatriques. Ce soutien semble améliorer les symptômes ^{145, 146, 147}. La coexistence d'une pathologie organique à un trouble fonctionnel est possible, la prise en charge de ces deux pathologies en parallèle sera alors nécessaire.

Concernant les traitements utilisés, ils sont divers et dépendent de l'importance du déficit. Chez des patients présentant de légers symptômes, des explications sur les troubles avec une réassurance et des encouragements peuvent suffire ^{148, 149}. Pour les patients présentant des symptômes plus résistants, l'association d'une psychothérapie et d'une kinésithérapie peut être

utile. Les thérapies cognitivo-comportementales ont montré leur efficacité sur une grande variété de symptômes psychogènes ¹⁵⁰. Les antidépresseurs ¹⁵¹, l'acupuncture ¹⁵² ou l'hypnose ¹⁵³ peuvent aussi être bénéfiques pour ces patients.

Dans ce contexte, et compte tenu du risque de chronicisation des paralysies fonctionnelles, la nécessité d'un traitement efficace est urgente. Une alternative thérapeutique, basée sur la stimulation magnétique transcrânienne, a été évoquée à plusieurs reprises. En effet, trois articles ont rapportés un bénéfice thérapeutique de la SMT diagnostique ¹⁵⁴ ou répétitive ¹⁵⁵, ¹⁵⁶ chez des patients présentant une paralysie fonctionnelle. Un patient présentant une paraplégie fonctionnelle a été amélioré après des potentiels évoqués moteurs, c'est-à-dire après quelques stimulations sur le cortex moteur ¹⁵⁴. L'équipe rouennaise a mené une étude rétrospective d'avril 1999 à novembre 2008 portant sur 70 patients présentant une paralysie fonctionnelle afin d'évaluer les effets de la SMT sur ces symptômes ¹⁵⁷ révélant des résultats prometteurs. Une méta-analyse récente publiée en 2013 a porté sur la stimulation magnétique trans-crânienne répétitive dans le traitement de déficits moteurs fonctionnels ¹⁵⁸. La majorité des études rapportaient des résultats positifs sur l'efficacité de cette technique dans cette indication. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'efficacité de la SMT. Un effet cognitivo-comportemental est évoqué, la SMT appliquée sur le cortex moteur produisant une activation musculaire impliquée dans la production du mouvement, permettant au patient d'être conscient de la possibilité de mouvement et donc de l'intégrité de ses voies motrices. Un effet neuro-modulateur pourrait restaurer un fonctionnement cérébral approprié, en modifiant l'excitabilité corticale d'une zone hypoactive et / ou la modification de la connectivité entre plusieurs zones cérébrales. Enfin, la possibilité d'un effet placebo ne peut être écartée compte tenu de la variabilité des symptômes dans les paralysies psychogènes et la possible atténuation ou disparition des symptômes avec la suggestion ou la persuasion. Cependant, dans l'étude rouennaise un résultat de 89% d'efficacité de la SMT était retrouvé, un taux très élevé qui semble indiquer un effet spécifique de la SMT elle-même, les autres thérapies habituellement utilisées ne présentant pas le même taux d'efficacité ^{72, 96, 98, 106}.

Ces études étaient de qualité hétérogène dans leur méthodologie et leurs paramètres de stimulation. De plus il n'était pas retrouvé d'étude contrôlée contre placebo.

C. Justification scientifique de la recherche

Les paralysies fonctionnelles correspondent donc à des troubles mimant des affections neurologiques et non expliqués par une pathologie organique, le patient n'ayant aucun contrôle volontaire sur la production de ces symptômes. Elles posent deux problèmes pour les neurologues et les psychiatres : un problème diagnostique (avec un retard fréquent dans le diagnostic, voire même une errance diagnostique) et un problème thérapeutique. En effet, peu de certitudes existent concernant le meilleur choix thérapeutique des paralysies fonctionnelles, et malgré les traitements cités précédemment le devenir n'est pas favorable puisque 37% à 83% des patients présentent toujours des symptômes 2 à 16 ans après le diagnostic^{72, 96, 98, 106}.

Les examens complémentaires visent à éliminer une cause organique à ces déficits. L'intérêt des PEM est de vérifier l'intégrité fonctionnelle des voies pyramidales^{159; 160}. Dans l'expérience du laboratoire de neurophysiologie du CHU de Rouen, comme certains patients s'étaient améliorés de façon spectaculaire immédiatement après quelques stimulations nécessaires pour les potentiels évoqués moteurs, des stimulations magnétiques transcrâniennes supplémentaires ont été appliquées aux patients suivants. La SMT consistait en 30 stimulations délivrées à basse fréquence (fréquence comprise entre 0,2 et 0,25 Hz) et à une intensité au-dessus du seuil moteur (avec un maximum de 2,5 Tesla). La SMT était appliquée sur le cortex moteur opposé à la paralysie ou sur les deux côtés lors d'une paralysie bilatérale, grâce à une bobine circulaire (P/N 9784-00). Le traitement durait 2 à 3 minutes. Une autre session de 30 stimulations était parfois délivrée quelques minutes plus tard en cas d'amélioration incomplète des symptômes. Le diagnostic était expliqué au patient, particulièrement la nature « fonctionnelle » de la paralysie, c'est-à-dire une dysfonction du système nerveux sans lésion. La SMT était principalement présentée comme un test diagnostique, et parfois comme un traitement qui pouvait alléger leurs symptômes. La durée pour expliquer et effectuer la session de SMT s'étalait entre 15 à 30 minutes.

La SMT était considérée comme efficace (lors d'une guérison ou d'une nette amélioration) chez 62 patients (89%). Une guérison totale était observée chez 53 patients (76%), immédiatement après la SMT chez 43 patients (61%), quasi-immédiatement (c'est-à-dire en quelques minutes ou heures) chez 8 patients (11%) ou en quelques jours chez 2 patients (3%). La SMT était considérée comme inefficace (lors d'une légère amélioration ou d'un échec) chez 8 patients (11%) avec une légère amélioration chez 5 patients et un échec chez 3 patients. Comme précédemment décrit, il n'y avait pas de différence significative d'efficacité

de la SMT entre les enfants (moins de 18 ans) et les adultes (plus de 18 ans) ¹⁶¹, ou entre les femmes et les hommes ⁹⁸. En revanche, la SMT était significativement plus efficace chez les patients présentant des symptômes aigus (moins de 30 jours entre la survenue du déficit et la réalisation de la SMT) par rapport aux patients présentant des symptômes chroniques (95% d'efficacité versus 67%, $p=0,009$) ^{106, 161}. D'après notre expérience, aucun patient n'a présenté d'effet indésirable suite à la SMT, en dehors de céphalées peu intenses cédant aux antalgiques simples rapportées par quelques patients.

Devant ces résultats, les bénéfices potentiels d'un tel traitement devaient être évalués dans une étude contrôlée, randomisée, contre placebo.

Il s'agit d'une étude pouvant apporter un bénéfice thérapeutique pour le patient, puisque nous espérons améliorer les symptômes des patients atteints de paralysie fonctionnelle, comme précédemment publié ¹⁶² ou décrit dans l'étude rétrospective où 89% des 70 patients ont été améliorés ou guéris. Ce chiffre de 89% d'amélioration semble nettement supérieur à l'amélioration apportée par les techniques habituellement utilisées (psychothérapie, kinésithérapie, hypnose, antidépresseurs). De plus, un traitement apporté rapidement après l'apparition des symptômes semble nettement plus efficace que plus tardivement ^{106, 161}, d'où l'intérêt d'appliquer un traitement efficace le plus rapidement possible (la SMT semblant améliorer les symptômes immédiatement après son application dans une très grande majorité des cas, contrairement aux techniques habituellement utilisées).

Les risques sont exclusivement liés à la SMT. Les effets indésirables liés à la SMT dépendent des paramètres de stimulation utilisés, et notamment du nombre de stimulations. Dans notre étude, 120 stimulations seront réalisées sur 2 jours. Ce nombre de stimulations est comparable à celui utilisé dans les études préliminaires où les effets indésirables étaient peu nombreux et peu sévères, similaires à ceux décrits dans la littérature (notamment des céphalées en regard de la zone stimulée). L'importance du bénéfice escompté pour les patients est de nature à justifier le risque prévisible encouru qui présente un caractère minimal.

D. Objectifs

1. *Principal :*

Montrer l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) sur les symptômes déficitaires des patients atteints de paralysie fonctionnelle, en comparant les effets d'une SMT effective à une SMT placebo

2. *Secondaires :*

- Montrer que la SMT est très bien tolérée chez les patients atteints de paralysie fonctionnelle, en recensant les effets indésirables induits par la SMT à J2 (= au moins 2 heures après la stimulation et jusqu'au lendemain de la stimulation).
- Estimer le nombre de rechutes et les effets indésirables à J60.

II. Méthodologie

A. Protocole de l'étude

Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) associant les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Rouen, Caen et Lille, a été entrepris depuis 2010 afin d'évaluer l'effet de la SMT dans les paralysies fonctionnelles grâce à un essai multicentrique, prospectif, contrôlé, randomisé contre placebo, en aveugle. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Mon travail a consisté à reprendre les données de la série rouennaise des patients ayant terminé l'étude (ayant bénéficié de la visite à J60) de septembre 2010 à mars 2015.

Les modalités du protocole étaient les suivantes.

1. *Visite d'inclusion*

La visite d'inclusion vérifiait si les patients remplissaient bien les critères d'inclusion et s'ils ne présentaient pas de critères de non-inclusion. Une lettre d'information était remise au patient (et aux parents en cas de patients mineurs) et explicitée par un médecin investigateur.

Le patient (et les parents en cas de patients mineurs) devait signer le consentement éclairé.

Lors de la visite d'inclusion, un entretien avec le patient permettait de connaître son âge, ses différents antécédents personnels et familiaux, son traitement actuel, son mode de vie (personnel, scolaire ou professionnel), l'âge de début des symptômes et l'éventuel facteur déclenchant. Une évaluation psychiatrique et neurologique étaient systématiquement réalisées. L'évaluation psychiatrique était réalisée à la recherche d'une comorbidité psychiatrique en utilisant un entretien diagnostique standardisé (Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) pour les adultes et Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children (Kiddie-SADS) pour les enfants), en utilisant des échelles évaluant l'intensité de la symptomatologie du trouble comorbide retrouvé (échelle de dépression ou d'anxiété d'Hamilton, Brief Psychiatric rating Scale...), et en utilisant des échelles d'évaluation des événements de vie (Inventaire des événements de vie de Paykel pour les adultes et un questionnaire des événements de vie, version française du Life events

questionnaire (LEQ) de Newcomb).

Un examen neurologique général était réalisé afin de quantifier le déficit moteur, de recenser d'éventuels signes associés (déficit sensitif, douleur...) et d'éliminer une pathologie organique (normalité des réflexes ostéo-tendineux, des réflexes cutanés plantaires, du tonus musculaire...). La quantification du déficit moteur était effectuée avec une cotation allant de 0 à 3 :

0 = absence de déficit, 1 = déficit léger, 2 = déficit modéré, 3 = déficit sévère.

2. *Randomisation*

Après la visite d'inclusion, les patients étaient randomisés en 2 groupes :

- Un bras SMT "effective" (avec une bobine thérapeutique selon le protocole détaillé ci-après)
- Un bras SMT "placebo" (avec une bobine factice qui s'apparente à la bobine thérapeutique, qui fait le même bruit mais qui ne délivre pas de champ magnétique).

L'attribution des patients dans un des deux bras se faisait à partir d'une liste de randomisation par centre.

3. *Visites*

Après la randomisation, 4 visites étaient prévues : 2 visites dédiées à la SMT (à J0 et J1), une visite dédiée à l'évaluation post-stimulation immédiate du patient (à J2 (= au moins 2 heures après la stimulation et jusqu'au lendemain de la stimulation)) et une visite dédiée à l'évaluation post-stimulation à plus long terme, soit à 2 mois de la SMT (à J60).

4. *Protocole de stimulation*

La SMT était réalisée en utilisant un stimulateur magnétique Magstim rapid2 (Whitland, UK) connecté soit avec une bobine Magstim circulaire, 90 mm (P/N 9784-00) pour le bras SMT « effective », soit avec une bobine placebo (bobine Magstim placebo, 70 mm, Whitland, UK) pour le bras SMT « placebo ».

La SMT était réalisée sur 2 jours à J0 et J1, à raison de 2 séries de 30 stimulations par jour, soit 120 stimulations sur les 2 jours. La fréquence de stimulation utilisée était de 0,2Hz, pour

être proche de celle utilisée dans l'étude préliminaire rouennaise. L'intensité de stimulation se situait au dessus du seuil moteur, en fonction de la tolérance du patient.

La bobine de stimulation était appliquée en regard du cortex moteur, du côté opposé au côté de la paralysie en cas de paralysie unilatérale, ou en regard des deux cortex moteurs en cas de paralysie bilatérale. Néanmoins, la localisation précise de la bobine au niveau cortex moteur était variable en fonction de la symptomatologie du patient, du fait de la somatotopie fonctionnelle du cortex moteur chez l'homme (homonculus de Penfield):

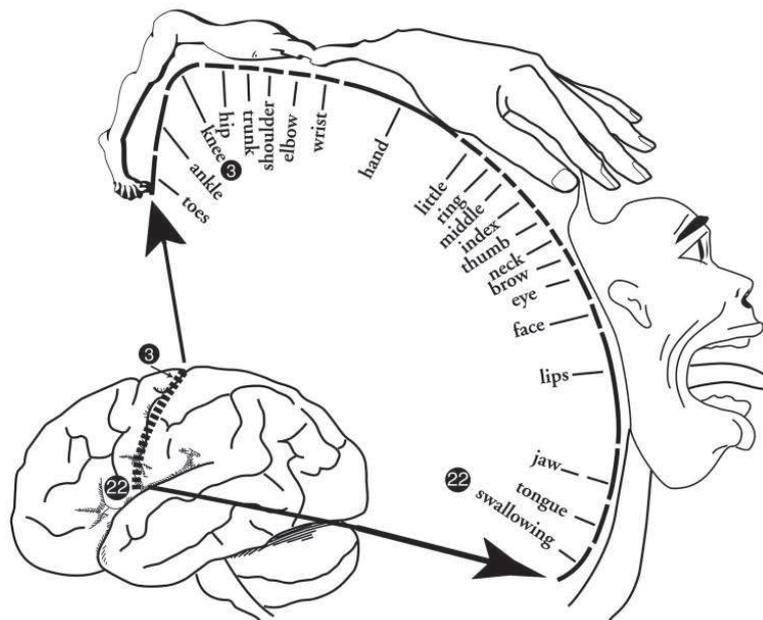
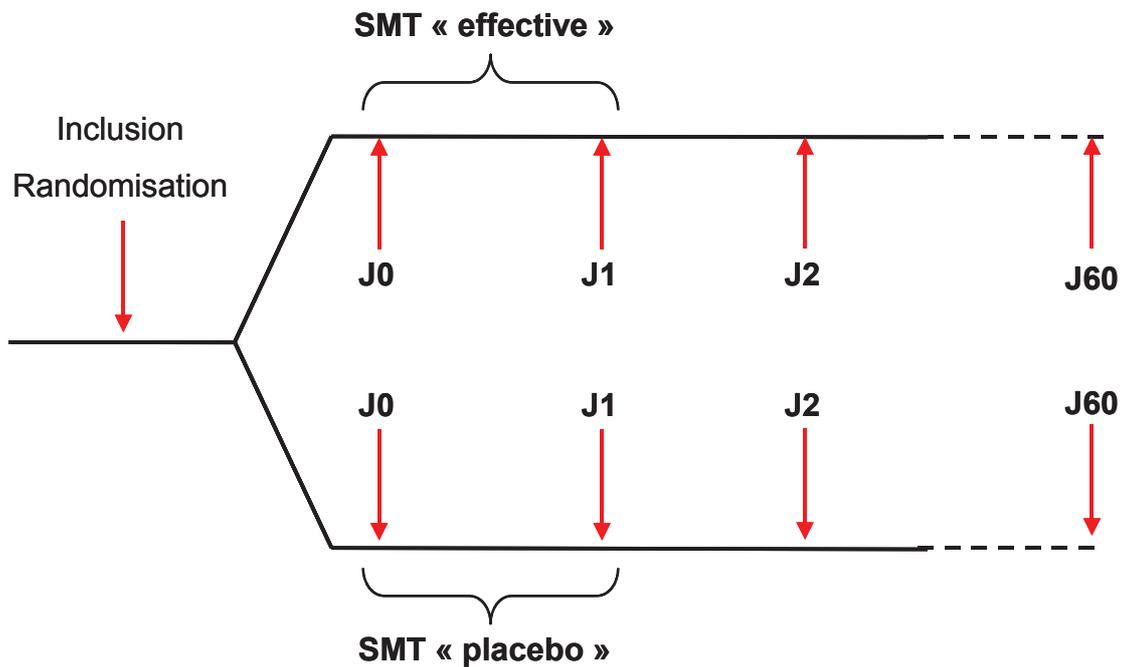


Figure 6 - Somatotopie fonctionnelle du cortex moteur.

La représentation corticale du membre inférieur se situe sur la partie médiale du cortex moteur, la représentation corticale du membre supérieur se situe sur la partie latérale du cortex moteur.

Par exemple, un patient présentant une monoparésie du membre supérieur droit bénéficiait d'une stimulation en regard du cortex moteur latéral gauche. Un patient présentant une paraparésie bénéficiait d'une stimulation en regard du cortex moteur médial (au vertex). Après chaque séance de stimulation (immédiatement après la SMT et le lendemain de la SMT), le patient était interrogé sur la survenue éventuelle d'effets indésirables.



	Visite	J0	J1	J2	J60
	Inclusion				
Vérification des critères d'inclusion	X				
Vérification des critères de non-inclusion	X				
Lettre d'information/Consentement éclairé	X				
Randomisation	X				
Evaluation neurologique	X			X	X
Evaluation psychiatrique	X				X
SMT		X	X		
Recherche d'effets indésirables		X	X	X	X
Visite de suivi à long terme					X

Figure 7 - Protocole de l'étude et recueil des données

5. *Visite d'évaluation post-stimulation immédiate (J2)*

Lors de la visite d'évaluation à J2 (= au moins 2 heures après la stimulation et jusqu'au lendemain de la stimulation), un examen neurologique général était réalisé afin de quantifier le déficit moteur et de recenser d'éventuels signes associés (déficit sensitif, douleur...).

6. *Visite d'évaluation post-stimulation à plus long terme (J60)*

Un entretien standardisé permettait de connaître l'évolution du déficit moteur (persistance ou disparition, si disparition : au bout de combien de temps après la SMT, si persistance : déficit stable, aggravé ou amélioré), l'apparition éventuelle d'une paralysie à un autre endroit du corps, l'apparition éventuelle de symptômes autres (neurologiques ou non).

Un examen neurologique général était également réalisé afin de quantifier le déficit moteur (s'il persistait) et de recenser d'éventuels signes associés (déficit sensitif, douleur...).

Une consultation psychiatrique systématique était également prévue à J60.

7. *Levée de l'insu*

Pour des raisons éthiques et compte tenu des résultats préliminaires, la levée de l'insu était réalisée précocement, à J2. En effet, les patients ayant été randomisés dans le bras SMT « placebo », et en cas de non-amélioration des symptômes, se voyaient proposer de bénéficier de la SMT « effective ».

B. Critères d'évaluation

1. *Critère d'évaluation principal*

Le degré du déficit moteur était noté de 0 à 3, comme indiqué ci-dessous :

0 = absence de déficit, 1 = déficit léger, 2 = déficit modéré, 3 = déficit sévère.

2. *Critères d'évaluation secondaires*

Un interrogatoire portant sur d'éventuels effets indésirables faisant suite aux séances de SMT

était réalisé à J0, J1, J2 et à J60. Il était demandé au patient de préciser le degré de sévérité pour chaque effet indésirable : léger =1, modéré = 2 ou sévère = 3.

C. Sélection de la population et taille de l'effectif

1. *Critères d'inclusion*

- Patient âgé de plus de 12 ans
- Présentant une paralysie fonctionnelle selon les critères du DSM-IV-R
- Patient ayant lu la lettre d'information et signé un consentement éclairé

2. *Critères de non-inclusion*

- Contre-indication absolue à la stimulation magnétique transcrânienne : tout matériel électronique implanté, tout corps étranger métallique intracrânien
- Femme enceinte ou allaitant (test de grossesse urinaire négatif pour les femmes en âge de procréer)
- Antécédent d'épilepsie
- Patient ayant déjà bénéficié de stimulation magnétique transcrânienne répétitive
- Personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative
- Personnes majeures protégées (tutelle ou curatelle)

D. Analyses statistiques

Comme l'objectif principal était de détecter une différence entre l'efficacité des deux traitements par rapport au degré du déficit moteur à J2 après la SMT, la variable principale était la variation du déficit moteur évaluée avant et après la SMT. La comparaison des groupes de patients par rapport au critère de jugement principal a été réalisée à l'aide du test de Fisher.

Des analyses par sous-groupe (groupe d'âge, de sexe, de nature des symptômes, de durée des symptômes, de facteur déclenchant) sont également prévues afin de détecter des éventuelles différences entre les traitements à l'intérieur de ces groupes.

La comparaison de la fréquence des effets indésirables à J2 (= au moins 2 heures après la

stimulation et jusqu'au lendemain de la stimulation) lors des séances de SMT et de leur degré de sévérité ont été faite à l'aide d'un test exact de Fisher.

III. Résultats

A. Description de la population

De septembre 2010 à mars 2015, 40 patients ont participé à cette étude au CHU de Rouen. Les données de seulement 38 patients ont pu être exploitées : une patiente ne s'est pas présentée aux consultations de suivi (ni à J2 ni à J60) et a donc été considérée comme perdue de vue, et une erreur diagnostique a été faite pour une patiente (mitochondriopathie avec un mode de révélation brutale).

La population était constituée de 30 adultes (21 F, 9 M), et 8 enfants de moins de 18 ans (5 F, 3 M).

L'âge était de $36,2 \pm 13,7$ ans (min – max : 12 – 64 ans).

Les déficits moteurs les plus fréquents étaient une hémiparésie (n = 15) et une paraparésie (n = 12). Dans la population adulte une majorité d'hémiparésie était retrouvée (43 %) alors que dans la population pédiatrique une majorité de paraparésie était mise en évidence (62,5 %).

Le reste de la répartition des déficits est indiquée dans la figure 8.

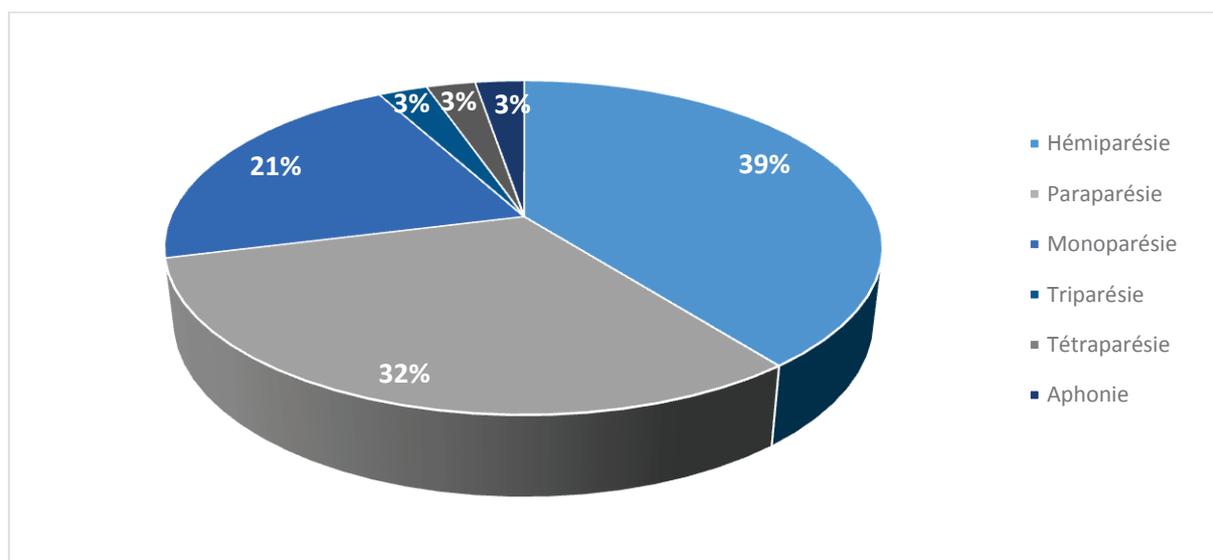


Figure 8 - Répartition des déficits moteurs

Le déficit moteur était souvent associé à d'autres symptômes neurologiques (n = 35) (figure 9).

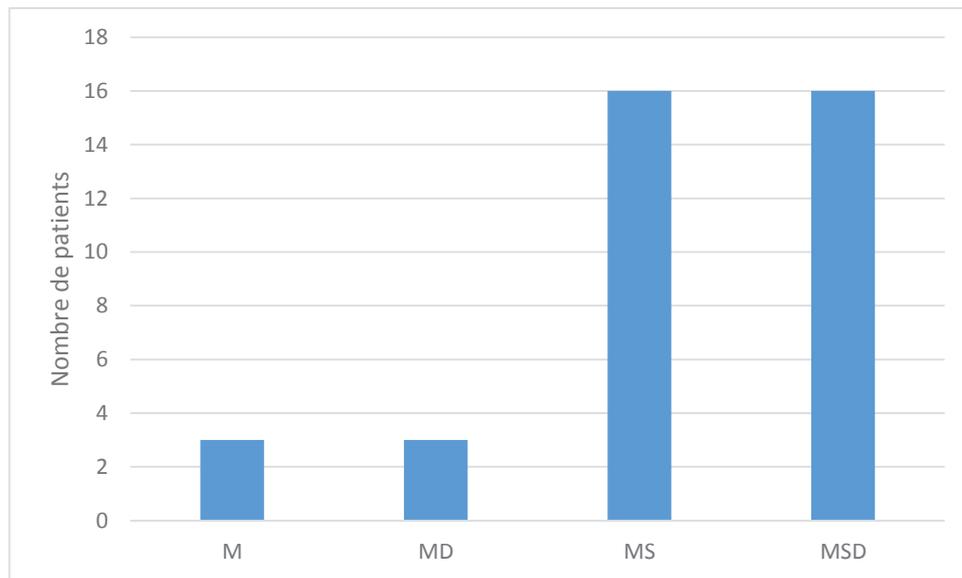


Figure 9 – Association du déficit moteur à d'autres symptômes.

Avec : M pour déficit moteur isolé, MD pour déficit moteur associé à une douleur, MS pour déficit moteur associé à une hypo ou anesthésie, et MSD pour déficit moteur douloureux associé à une hypo ou anesthésie

La durée moyenne du déficit était de 724 jours \pm 2286 jours (min – max : 1 - 10950). La durée du déficit moteur était classée en aiguë si le délai de prise en charge était inférieur ou égal à 30 jours après leur survenue, et chronique si le délai de prise en charge était strictement supérieur à 30 jours.

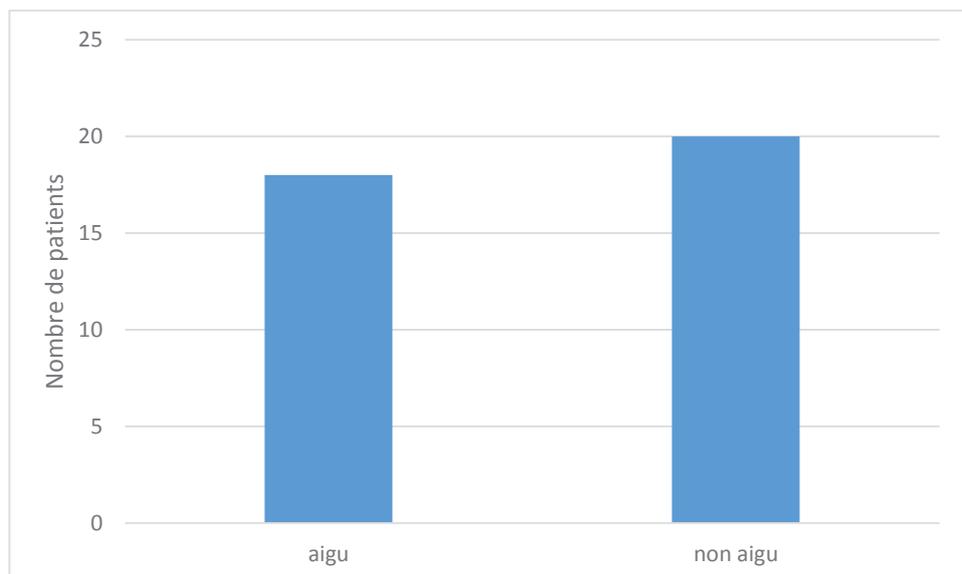


Figure 10 - Répartition des patients selon la durée du déficit moteur

Au moins un facteur déclenchant a été identifié chez 76 % de la population (n = 29).

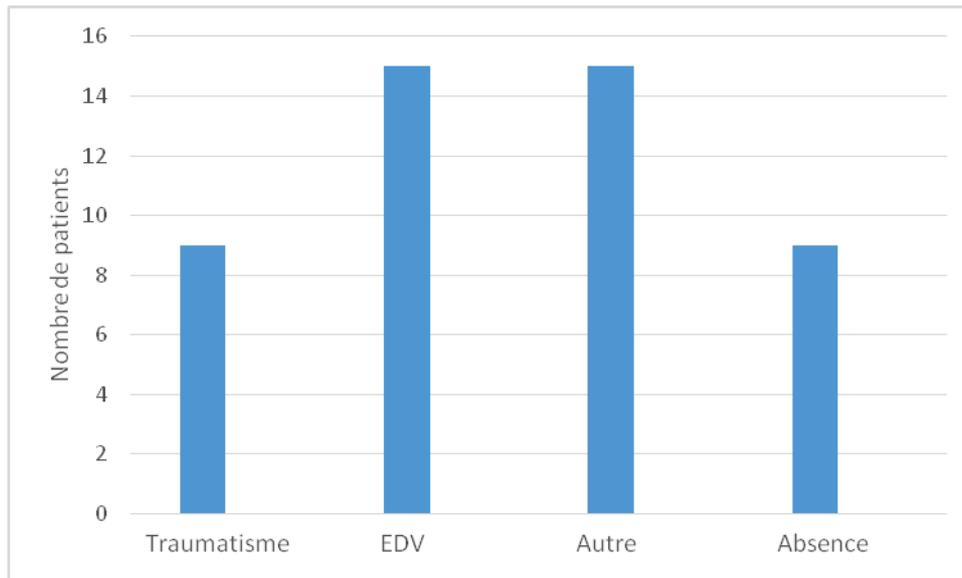


Figure 11 - Facteurs déclenchants
 Un traumatisme physique (minime dans 3 cas). Des événements de vie (EDV) intéressant le cadre familial, scolaire ou professionnel. D'autres facteurs déclenchants: céphalées (n = 3), malaises (n =5), épisodes infectieux (1 gastro-entérite, 1 infection ORL), suite à un effort physique (n = 3), suite à une phlébite (n = 1) et dans un contexte d'alcoolisation aigue (n =1).

La recherche de co-morbidités psychiatriques réalisée à la visite d'inclusion est représentée dans la figure 12. Plus d'un tiers de la population ne présentait pas de co-morbidités psychiatriques (n = 14). Le principal trouble retrouvé était des troubles anxieux (n = 11).

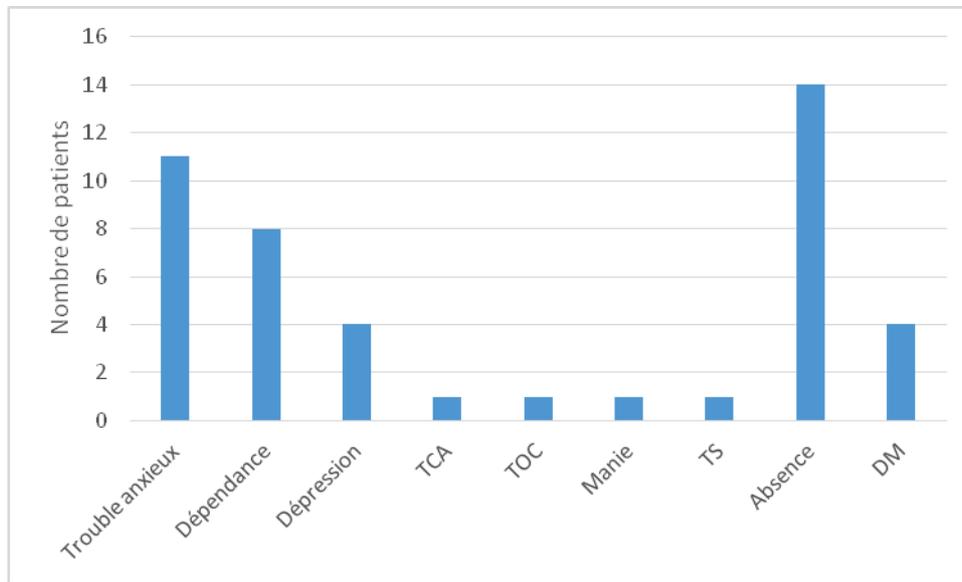


Figure 12 - Etat psychiatrique à l'inclusion.
 Troubles du comportement alimentaire (TCA). Troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Tentatives de suicide (TS). Données manquantes (DM)

B. Effet de la SMT sur les paralysies fonctionnelles

Dix huit patients ont été randomisés dans le bras SMT effective et 20 dans le bras SMT placebo. Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative (tableau ci-dessous).

	SMT effective n=18	SMT placebo n=20	p	
Démographiques				
Age moyen (années)	34,9 (± 13,6)	37,5 (± 16)	0,59	NS
Sexe (n, % femmes)	11 (61%)	15 (75%)	0,49	NS
Déficit moteur				
Durée moyenne (jours)	712 (± 2558)	735 (± 2080)	0,98	NS
Cotation	1,89 (± 0,74)	2,15 (± 0,59)	0,25	NS
Répartition				
Hémi-parésie	8 (44,5%)	8 (40%)	1	NS
Para-parésie	5 (28%)	7 (35%)	0,73	NS
Mono-parésie	3 (16,5%)	4 (20%)	1	NS
Tétra-parésie	0	1 (5%)	1	NS
Tri-parésie	1 (5,5%)	0	0,47	NS
Facteurs déclenchants	14 (78%)	16 (80%)	1	NS
Comorbidités psychiatrique				
	8 (47%) *	15 (75%)	0,10	NS
* sur un total de 17 patients, car 1 patient avec données manquantes. Un patient ayant présenté une aphonie a été inclus dans cette étude, randomisé dans le bras SMT effective. NS : non significatif.				

Figure 13 - Caractéristiques des patients en fonction du groupe de randomisation

A J2, on constatait une amélioration de 46 % du déficit moteur dans le bras SMT effective et de 25,5 % dans le bras SMT placebo. Une amélioration significative du déficit moteur était retrouvée dans le bras SMT effective (p = 0,002) et dans le bras SMT placebo (p = 0,016). Nous n'avons pas mis en évidence de supériorité de l'efficacité de la SMT effective versus SMT placebo (p = 0,09).

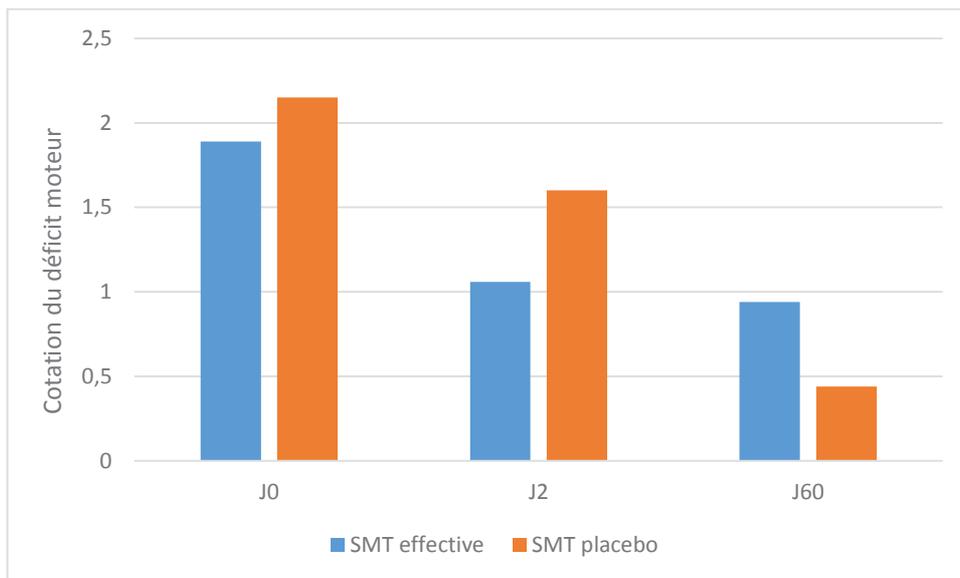


Figure 14 - Evolution du déficit moteur des patients en fonction du groupe de randomisation

Chez les patients ayant été randomisés dans le bras SMT placebo et n'ayant pas eu d'amélioration significative à J2 une SMT effective leur a été proposée (n = 14). On retrouvait une amélioration significative de 61 % de l'état moteur entre ces deux traitements (p = 0,0028).

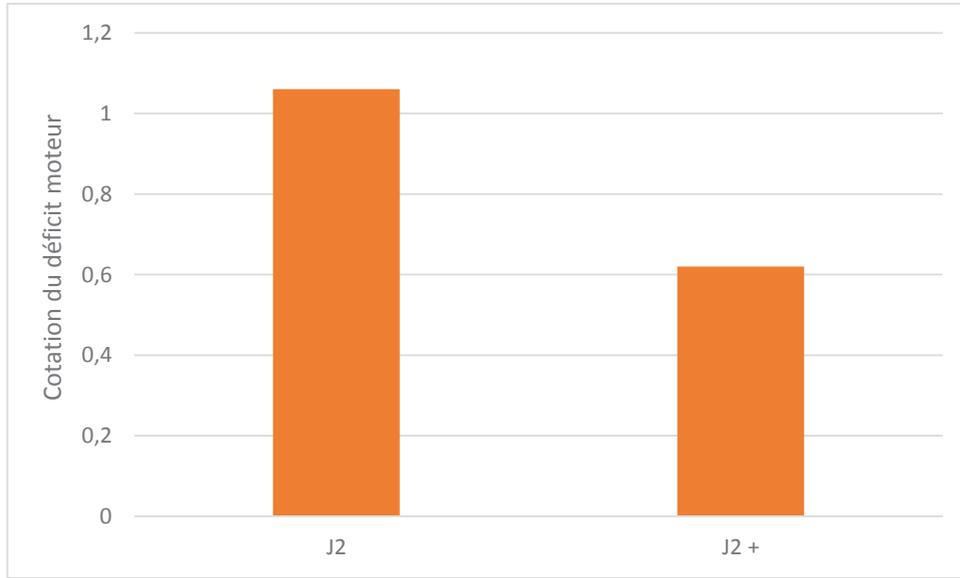


Figure 15 - Evolution du déficit moteur chez les patients dans le bras SMT placebo non améliorés à J2 et avant bénéficié d'une SMT effective

A J60, l'amélioration du déficit moteur se maintenait (p = 0,014 dans le bras SMT effective, p = 0,011 dans le bras SMT placebo) par rapport au déficit à J0. Il n'existait pas de différence

statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p = 0,39$).

Des effets indésirables étaient notés dans le bras SMT effective ($n = 6$) et dans le bras SMT placebo ($n = 7$). Il n'existait pas de différence significative de survenue d'effets indésirables entre les 2 groupes ($p = 1$). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées survenant pendant ou après la stimulation, et les cervicalgies. L'intensité était légère.

C. Facteurs pronostiques de bonne récupération

Chez les patients ayant présenté un déficit aigu (< 30 jours) il existait une différence significative à J2 entre le bras SMT effective et SMT placebo ($p = 0,004$) contrairement aux patients ayant un déficit chronique (> 30 jours) ($p = 0,43$). Les patients ayant un déficit aigu ont présenté une amélioration de 100 % dans le bras SMT effective et de 36 % dans le bras SMT placebo entre J0 et J2.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les autres paramètres testés (âge, sexe, présence d'un facteur déclenchant).

IV. Discussion

Notre étude retrouve une amélioration significative des symptômes après SMT (effective ou placebo) notamment chez des patients chroniques ne s'améliorant plus malgré un traitement optimal conventionnel.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre une SMT effective à faible fréquence et une SMT placebo pour améliorer le déficit moteur des patients atteints de paralysie fonctionnelle.

Cependant, lors de la comparaison des patients selon la durée entre la survenue du déficit et le traitement (caractère aigu <30 jours), l'analyse retrouve une amélioration significative des patients traités avec une SMT effective. Ce résultat incite à traiter rapidement par cette technique ces patients, et de ne plus considérer les paralysies fonctionnelles comme un diagnostic d'élimination mais comme un diagnostic positif. On retrouve également une amélioration significative dans le bras placebo chez les patients non améliorés et bénéficiant de la SMT effective à la levée de l'insu. Cette amélioration des symptômes déficitaires était rapide.

Le maintien de l'effet à long terme (J60) suggère une efficacité dans le temps de la SMT avec le protocole établi dans l'étude.

La SMT était associée à peu d'effets indésirables, principalement représentés par des céphalées légères cédant après administration d'antalgique de palier 1.

Il s'agit de la première étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, en aveugle, évaluant l'efficacité de la SMT à faible fréquence dans le traitement des paralysies fonctionnelles. La taille de l'effectif est importante par rapport aux études retrouvées dans la littérature. De plus, notre population comportait à la fois des adultes et des adolescents, les paralysies fonctionnelles étant un diagnostic fréquent dans cette catégorie d'âge. L'utilisation d'échelles standardisées a permis le recueil exhaustif et reproductible des données de notre population.

Ce travail présente également des faiblesses, puisque dans l'étude générale 94 patients étaient nécessaires pour obtenir une puissance statistique suffisante. Les résultats définitifs seront complétés par des patients inclus au CHU de Rouen de mars à septembre 2015 ainsi que les

patients inclus dans les CHU de Lille et Caen.

Afin de conserver le double aveugle, la réalisation de vidéos permettra d'évaluer le degré du déficit moteur par deux examinateurs différents que ceux ayant procédé à l'inclusion des patients et aux séances de stimulation. Cette évaluation en double aveugle sera le garant d'une évaluation objective de notre critère d'évaluation principal. Pour ce travail la quantification a été réalisée par un seul médecin non aveugle du statut de randomisation.

Notre travail a proposé une modalité de SMT originale, avec l'utilisation d'une bobine circulaire présentant un champ d'action étendu. L'utilisation d'une bobine ayant un champ d'action focal (bobine en 8) permettant de cibler une zone corticale précise, pourra être étudiée afin d'agir sur aire impliquée dans la survenue ou le maintien des paralysies fonctionnelles.

La littérature internationale retrouve un intérêt croissant pour les paralysies fonctionnelles ces 15 dernières années et le nombre d'études thérapeutiques publiées ne cessent de croître. Il n'existe cependant pas d'étude prospective, contrôlée contre placebo. La méta-analyse récente¹⁵⁸ retrouve une efficacité de la SMT mais le caractère hétérogène des populations étudiées, des paramètres de stimulation ou de recueil des données, ne permettent pas de retenir actuellement ce traitement dans cette indication.

L'effet de la SMT dépend de la durée entre la survenue du déficit et de la réalisation de la stimulation. L'instauration précoce du traitement étant corrélée à une amélioration rapide et importante^{154, 157} Une étude ne retrouvant aucune amélioration du déficit moteur après SMT dans une population de patients avec des déficits chroniques appuie ce caractère important, et doit inciter à traiter ces patients de façon précoce¹⁶³. D'autre part, la durée de l'efficacité de la SMT doit être définie. De nombreuses études combinant la SMT à un EEG ont été publiées à ce jour. Les modifications induites par la SMT à la fin d'une séance sur l'activité EEG, quel que soit le protocole utilisé, la durée de ces changements varie de 20 minutes¹⁶⁴ à 70 minutes¹⁶⁵, selon les études et les sujets. Cela doit être pris en considération pour le suivi à court et long terme des patients et l'élaboration de protocoles intégrant des séances régulières afin de pérenniser son efficacité dans le temps.

Notre hypothèse pour expliquer l'efficacité de la SMT à faible fréquence dans le traitement des paralysies fonctionnelles s'appuie sur son action neuromodulatrice, provoquant l'inhibition des afférences inhibitrices orientées sur les aires corticales motrices d'origine sous-corticale (ganglions de la base) et corticale (CPFDL, top-down). Ces afférences

inhibitrices sont provoquées par une modulation aberrante des systèmes limbiques et cognitifs déclenchée par un stimulus émotionnel inhabituel. Cette levée d'inhibition permet la restauration d'un état d'activité cortical normal. La restauration de la connectivité fonctionnelle entre les aires motrices corticales et le CPF (bottom-up) et les structures sous-corticales impliquées dans la régulation du mouvement, des processus émotionnels et cognitifs (NGC, thalamus, amygdale), ainsi qu'entre le CPF (ayant intégré le caractère de nouveau fonctionnel de ces aires) et ces structures sous-corticales permet la restauration du circuit fonctionnel habituel.

Cette étude met en avant les avancées dans le domaine des neurosciences cognitives et de la neurophysiologie des émotions. Les dernières décennies ont permis un développement marqué des recherches dans le domaine de la cognition, la recherche sur la nature de l'émotion et ses liens avec la cognition, qui connaissent un intérêt croissant notamment dans le domaine des sciences neuro-comportementales. Les émotions, les processus cognitifs et la motricité sont liées par le partage de structures et de réseaux communs. Emotion signifie d'ailleurs mouvement vers l'extérieur. L'étude des interrelations entre émotions, cognition et comportement ouvre des perspectives scientifiques pour renouveler l'approche de questions classiques du fonctionnement de l'esprit humain.

Les effets de l'émotion sur la motricité et l'action sont démontrés. L'émotion peut préparer à l'action, par une planification potentielle, la déclencher ou l'inhiber. Les émotions pourraient être des filtres ou des amplificateurs des traits des situations, ou au contraire des inhibiteurs de réaction telles que celles observées dans les paralysies fonctionnelles. Une asymétrie de la régulation émotionnelle entre les hémisphères cérébraux a été démontrée. Les émotions « négatives » sont préférentiellement représentées au niveau de l'hémisphère droit et correspondraient aux émotions les plus primitives, alors que les émotions « positives » sont représentées au niveau de l'hémisphère gauche et correspondraient aux formes phylogénétiquement les plus évoluées. Les émotions positives sont habituellement liées à des actions d'approche et les émotions négatives à des évitements. Les liens entre les émotions spécifiques et les différentes tendances à l'action, le rôle que joue l'émotion dans le contrôle moteur et dans le contrôle de l'action pourraient être étudiés, comme l'influence possible de conditions émotionnelles particulières sur la modulation des processus moteurs durant un épisode émotionnel.

Les nouveaux axes de recherche pourront également favoriser l'exploration du lien entre émotions et cognition dans ses différentes dimensions (attention, mémoire, jugement,

raisonnement, imagination, décision, choix et contrôle d'action). On pourrait proposer une évaluation cognitive notamment axée sur les fonctions exécutives chez les patients présentant une paralysie fonctionnelle, avant et après un traitement par SMT. Le rôle du cortex pré-frontal dans les fonctions exécutives, les processus attentionnels, le contrôle de la motricité, apparaissant comme une pierre angulaire dans leur survenue et leur maintien. De plus, une exploration par imagerie fonctionnelle pourrait être associée aux différentes phases de ces évaluations, recherchant une corrélation entre les résultats des évaluations cognitives et l'état d'activation des aires cérébrales impliquées.

Il reste également à expliquer pourquoi ces patients ne possèdent aucun contrôle volontaire sur leur déficit. L'agentivité se définit comme le fait de se vivre comme auteur de ses propres actions. Le pré-cunéus possède un rôle clé dans la représentation interne de soi. Les modifications de son état d'activation notamment sous des afférences émanant du CPF et son implication au sein de réseaux cérébraux pourraient expliquer que ces patients aient un défaut d'agentivité, mais ce mécanisme reste à élucider. La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués cette fois dans les mouvements anormaux fonctionnels doit être étayée par d'autres études. Les réseaux cérébraux impliqués semblent similaires mais la nature du stimulus et les mécanismes exacts produisant cette fois un gain de fonction sont jusqu'alors inconnus.

Concernant les perspectives psychiatriques, un intérêt particulier serait de mieux caractériser les co-morbidités de ces patients afin de permettre une prise en charge précoce et améliorée, ciblée sur des objectifs précis. La dépression et le trouble anxieux sont des pathologies rapportées, mais d'autres études ciblant des dimensions jusqu'alors non explorées seraient pertinentes, notamment axée sur la réactivité émotionnelle. Une étude ciblant le retentissement des émotions dans les paralysies fonctionnelles grâce à une échelle d'émotivité pourrait se concevoir. Une telle échelle (échelle Mathys) a été utilisée dans le trouble bipolaire pour évaluer la réactivité émotionnelle au cours des épisodes thymiques et lors des périodes inter-critiques. L'imagerie fonctionnelle, en se focalisant sur les éléments du système limbique et notamment les amygdales prends une nouvelle fois tout son sens dans l'exploration des substrats neurobiologiques des émotions. L'étude de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale droite et l'AMS lors de stimulus émotionnels provoquant de la peur semble être une piste intéressante pour améliorer la compréhension de la physiopathologie des paralysies fonctionnelles. Cette analyse radiologique pourrait être couplée à des paramètres biologiques (dosage des marqueurs de stress).

L'impact génétique est reconnu en psychiatrie dans diverses affections, à titre d'exemple un

apparenté d'un cas index souffrant d'une phobie sociale est retrouvé dans 25 % des cas, et dans 80 % des cas concernant la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Des candidats génétiques potentiellement impliqués dans les SNF pourraient intéresser des gènes régulateurs de la neurotransmission intervenant dans les troubles dysthymiques ou bien encore ceux régulant la synthèse de neuropeptides impliqués dans la neuroplasticité, ou des gènes modulateurs des réponses au stress. Ces gènes sont représentés par le serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) ^{166, 167, 168}, le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ^{169, 170}, le neuropeptide Y (NPY) ¹⁷¹, et le fatty acid amid hydrolase (FAAH) ¹⁷². Cette dimension de génétique neuropsychiatrique est intéressante. Il n'existe pas d'étude portant sur la recherche de risque de facteur génétique pour les SNF. On pourrait ainsi les considérer comme une maladie multifactorielle, associant des facteurs de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux précipitant la survenue des SNF. Cette recherche apparaît d'emblée compliquée à mener du fait du besoin d'une population élevée de patients présentant un phénotype clinique similaire à la recherche de l'identification de gènes spécifiques contribuant à une prédisposition biologique des SNF.

Les avancées dans le domaine de la neurobiologie permettent l'actualisation nécessaire des définitions des pathologies médicales. Une nouvelle version du DSM (DSM 5.1) est d'ores et déjà prévue. Restant dans cette dimension, le projet *Research Domain Criteria* propose, à la place des syndromes cliniques, la création d'un cadre fondé sur des mécanismes neurobiologiques. Il prend pour référence centrale les circuits cérébraux, ces derniers étant étudiés depuis leurs aspects moléculaires et génétiques.

Les liens entre les émotions et la cognition restent donc à établir. Ces deux composantes interagissant l'une sur l'autre. Les bases neurocognitives des processus et des comportements émotionnels font actuellement l'objet de nombreuses recherches, mettant en évidence que les émotions modulent la perception, l'attention ou la mémoire. Les circuits des régulations et modulations ainsi que la dynamique de leur fonctionnement sont encore mal compris. La réflexion des effets de la cognition sur l'émotion consiste à établir comment un évènement déclenche une émotion, ce qui peut impliquer une discussion des théories de l'évaluation cognitive. Les effets de l'émotion sur la cognition, à savoir des effets négatifs de l'émotion sur la cognition ont souvent été mis en avant. Pourtant, l'émotion pourrait également faciliter des mécanismes cognitifs tels que l'attention, la mémoire, la prise de décision. Ces relations et leur mécanisme restent à établir et à modéliser dans un système intégrant l'ensemble de ces dimensions. Enfin, la relation émotion-cognition s'inscrit dans un aspect social. L'étude des

émotions, dans leurs aspects interpersonnels et collectifs, et l'étude de la cognition sociale sont fortement liées. Elles partagent comme modèle l'empathie, approche intégrant la théorie de l'esprit (processus cognitif permettant à un individu de ressentir les états mentaux d'autrui). Cette dimension est appuyée par la découverte récente en sciences cognitives du système des neurones miroirs. Il s'agit de neurones moteurs qui gouvernent l'exécution d'actions dirigées vers une cible et s'activant également lors de l'observation de cette même action effectuée par un autre individu. Des études ciblant une approche anthropologique et sociologique permettraient d'évaluer l'effet de l'attitude du groupe social sur l'évaluation émotionnelle.

Dans cette étude, le rôle du placebo semble également important. Une prise de conscience scientifique sur ses mécanismes est retrouvée depuis plusieurs années. Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'effet placebo ont surtout été étudiés dans le contexte des traitements pharmacologiques. Ils sont multiples et imparfaitement élucidés ; ils comportent des facteurs psychologiques (anxiété, suggestibilité...), une attente positive consciente d'une réponse au traitement, un conditionnement inconscient par les traitements antérieurs¹⁷³, ainsi qu'une libération de neurotransmetteurs dont les plus étudiés ont été les opioïdes endogènes¹⁷⁴ et la dopamine^{175, 176}. Une étude récente, portant sur l'effet antalgique de la SMTr sur le cortex moteur¹⁷⁷, a montré que l'effet antalgique d'une séance de SMTr placebo était significativement accru lorsque la séance placebo était précédée par une séance de SMTr active et efficace sur la douleur. Cet effet placebo différentiel semble lié à un phénomène de conditionnement inconscient qui pourrait contribuer à la grande variabilité interindividuelle des résultats. L'effet placebo est donc le reflet de mécanismes neurobiologiques, y compris de type cognitif, complexes impliquant probablement l'activation d'un vaste réseau neuronal, au sein duquel le lobe préfrontal semble jouer un rôle capital^{178, 179}. Par ailleurs, les études de l'effet placebo en imagerie fonctionnelle ont montré que celui-ci emprunte des réseaux proches de ceux de la thérapeutique active à laquelle il est comparé. Ainsi, l'effet placebo antalgique se traduit en tomographie par émission de positons (TEP) par une augmentation d'activité du cortex cingulaire antérieur, de façon similaire à l'analgésie obtenue par les opioïdes, et semble impliquer la sécrétion d'opioïdes endogènes¹⁷⁴ alors que dans les études sur l'amélioration de la fonction motrice par la SMTr, l'effet placebo fait intervenir la sécrétion de dopamine endogène¹⁷⁵. L'éventail de neurotransmetteurs dont la sécrétion peut être modifiée par les séances « placebo » reste inconnu, mais des études TEP suggèrent une concomitance des effets sur la dopamine et sur les endorphines. L'efficacité du placebo

retrouvé dans cette étude pourrait donc être lié à un effet cognitivo-comportemental. Cet effet agirait au niveau des structures sous-corticales et permettrait de réguler les interactions entre les systèmes cognitifs et limbiques. Ces signaux étant ensuite partagés au CPF qui module ses afférences notamment concernant les aires corticales impliquées dans la motricité volontaire.

Les SNF représentent un défi pour les neurologues et les psychiatres, tant sur leur diagnostic que sur leur prise en charge. Il s'agit de manifestations diverses (motrices, sensitives, sensorielles) pouvant s'associer, mais partageant certaines caractéristiques cliniques permettant d'établir un diagnostic fondé des éléments positifs et non plus comme un diagnostic d'élimination, retenu après la normalité des examens paracliniques. Les paralysies fonctionnelles font l'objet d'une littérature internationale accrue, témoignant d'un intérêt récent pour ces troubles jusqu'alors stigmatisés. Il s'agit d'un trouble fréquent, associé à un coût socio-économique important, qui présente un risque élevé de chronicisation du handicap fonctionnel. L'étiologie la plus probable concerne des facteurs déclenchants de nature psychiatrique (épisode traumatique ou stress psychique, comorbidité de troubles anxiodépressifs) qui peuvent à leur tour engendrer des modifications du fonctionnement cérébral, dont le corrélat neurobiologique exact reste encore à déterminer, même si de nombreuses pistes ont récemment été suggérées par l'imagerie cérébrale. Des facteurs pronostiques positifs ont été décrits, dont l'importance d'un traitement instauré de manière précoce à la survenue du déficit. Au sein de cette démarche thérapeutique, la SMT apparaît comme une alternative efficace, indolore, d'accès rapide, de neuromodulation non invasive permettant de restaurer une connectivité fonctionnelle cérébrale, ce d'autant qu'elle est réalisée précocement à la survenue du déficit. Ces résultats doivent être confirmés dans des essais contrôlés randomisés en double aveugle contre placebo portant sur des effectifs importants de patients pour apporter des preuves scientifiques à cette technique dans cette indication. De plus l'intégration des données d'imagerie fonctionnelle à cette technique permettra d'élucider les mécanismes physiopathologiques impliqués.

Les données scientifiques récentes ont accru la compréhension des mécanismes neurobiologiques impliquées dans la survenue et le maintien des SNF. La modélisation de l'impact des émotions, leur lien à la cognition et au circuit de la motricité volontaire, annonce un changement de paradigme indispensable à une prise en charge efficace, combinée entre la neurologie et la psychiatrie, de ces patients.

V. Conclusion

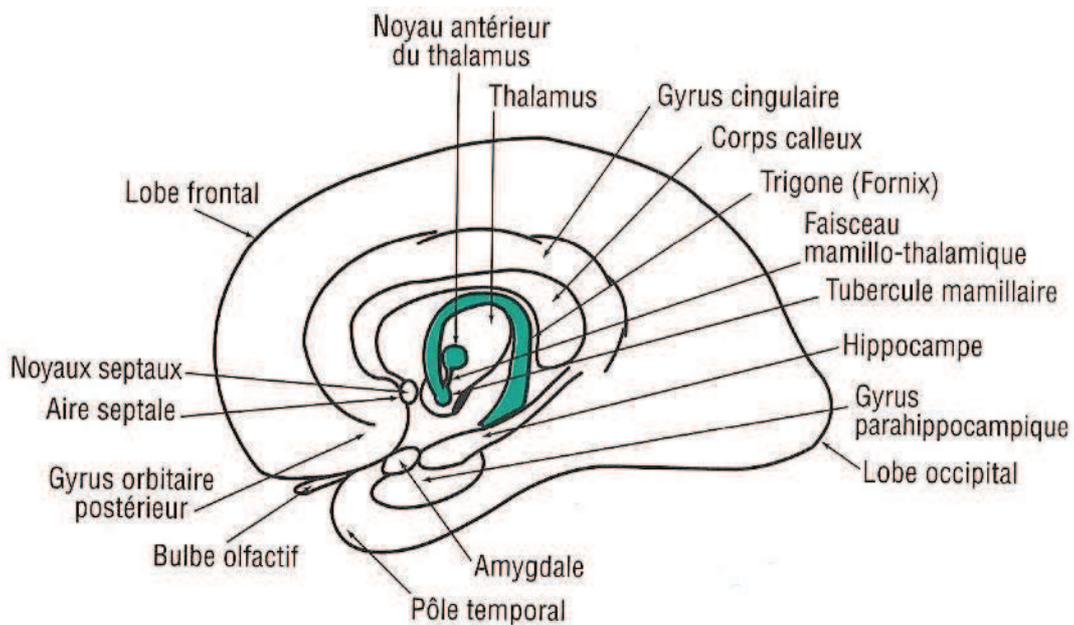
La stimulation magnétique trans-crânienne est donc une technique efficace dans le traitement des paralysies fonctionnelles, sûre, bien tolérée, non invasive, de réalisation simple et rapide, et semble d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocément par rapport à l'installation du déficit.

VI. Annexes

Critères diagnostiques de Fahn et Williams révisées par Gupta et Lang (S. Drapier, M. Vérin. *Psychogenic movement disorders. Revue Neurologique* 2012 662-667).

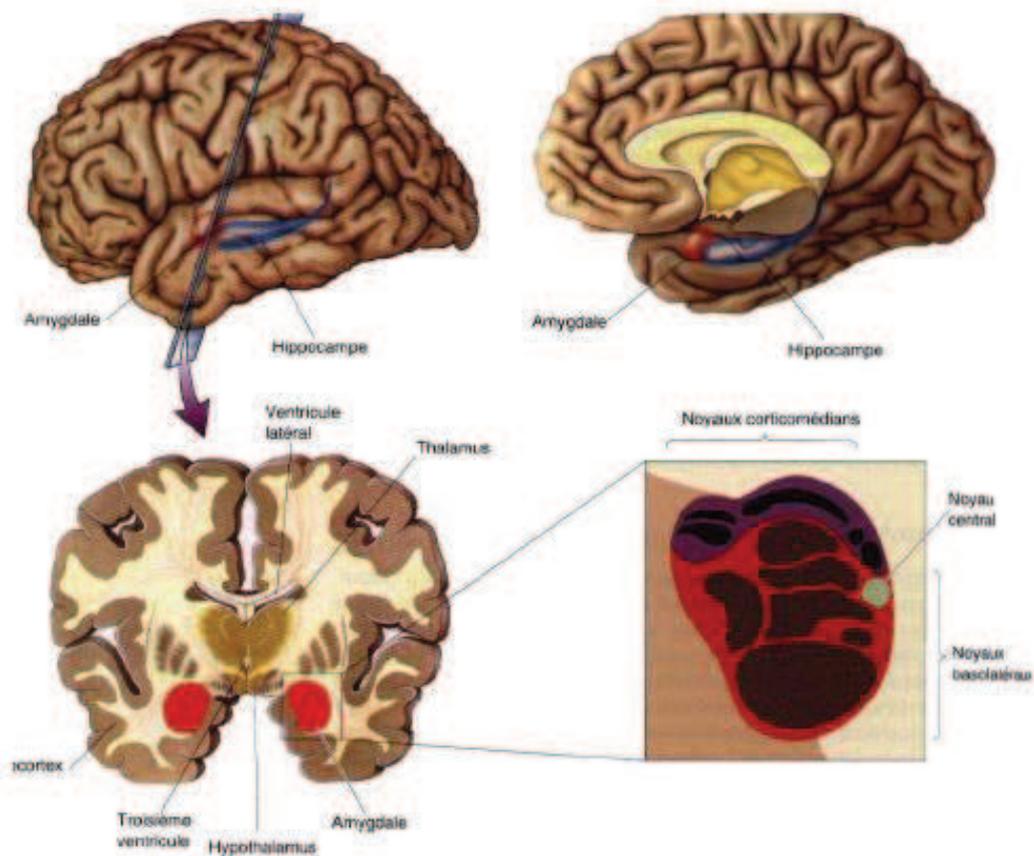
Classification de Fahn et Williams (1988)	Classification révisée Gupta et Lang (2009)
<p>1. Documenté Symptômes disparaissant par la suggestion, la physiothérapie, la psychothérapie, un placebo</p>	<p>1. Documenté Symptômes disparaissant par la suggestion, la physiothérapie, la psychothérapie, un placebo</p>
<p>2. Défini cliniquement Faisceaux d'arguments cliniques (inconstant dans le temps, incongru) associés à un trouble psychiatrique avéré ou des antécédents de somatisation ou d'autres « faux » signes cliniques</p>	<p>2a. Défini cliniquement Faisceaux d'arguments cliniques (inconstant dans le temps, incongru) associé à un trouble psychiatrique avéré ou des antécédents de somatisation ou d'autres « faux » signes cliniques</p> <p>2b. Défini cliniquement Faisceaux d'arguments cliniques sans signes associés. Absence d'ambiguïté des signes cliniques et incompatibilité avec un trouble organique. Pas d'éléments faisant évoquer une pathologie sous-jacente ou un trouble psychiatrique</p>
<p>3. Probable Inconstant/incongru sans signe additionnel Constant/congru + signes neurologiques « factices » Constant/congru + multiple somatisations</p>	<p>3. Défini par des tests de laboratoire Signes électrophysiologiques formels de troubles psychogènes (notamment pour le tremblement et les myoclonies)</p>
<p>4. Possible Constant/congru + troubles émotionnels</p>	

Système limbique (*Neuropsychologie. 5^{ème} édition. Roger Gil. Collection Masson*)



Le système limbique proprement dit comprend : l'appareil olfactif (bulbe olfactif , bandelettes olfactives, aire olfactive corticale : aire entorhinal au niveau de l'uncus de l'hippocampe), la formation hippocampique (hippocampe et fornix), l'amygdale, la région septale (noyaux du septum), le striatum ventral, le cortex limbique (circonvolution parahippocampique, circonvolution du corps calleux, cortex rétrosplénial, aire septale), des aires corticales dérivées du paléocortex (cortex orbito-frontal, insula, pôle temporal). Les régions connexes sont : l'hypothalamus (recevant des afférences néocorticales limbiques (hippocampe et amygdale), thalamiques, mésencéphaliques), l'aire limbique du mésencéphale (substance réticulée mésencéphalique), les noyaux limbiques du thalamus (noyau antérieur, noyau dorso-médian).

Amygdale (coupes anatomiques)



VII. Références bibliographiques

1. Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarrat J. Non invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985 ;2 :1106-7
2. Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS : calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol* 2004 ;115 :1697-708
3. Amassian V, Cracco R, Maccabee P. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil : a comparison with electrical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989 ;74 :401-16
4. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, et al. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001 ;138 :268-73 .
5. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res* 2003 ;25 :143-50
6. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann Em, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994 ;117 :847-58
7. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P. et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004 ;115 :255-66
8. Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 2004 ;15 :253-66
9. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997 ;48 :1398-403
10. Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses ? *Clin Neurophysiol* 2001 ;112 :2138-45
11. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 1997 ;8 :2787-91
12. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992 ;453 :525-46
13. Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001 ;531 :849-59
14. Gerschlager W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001 ;57 :449-55
15. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage* 2005 ;28 :22-9.
16. Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlager W, Rothwell JC, et al. Patients with focal dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003 ;126 :2710-25
17. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino-acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000 ;12 :3713-20.
18. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus.

J Neurosci 2001 ;21 :RC157

19. Mickael N, Gosling M, Reutemann M, Kersting , Heindel W, Arolt V, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex : a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003 ;17 :2462-8
20. Sibon I, Strafella AP, Gravel P, Ko JH, Booij L, Soucy JP, et al. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers : effects on brain 11c-alphaMtrp trapping. *Neuroimage* 2007 ;34 :1658-64
21. Avery DH, Holtzheimer 3rd PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006 ;59 :187-94
22. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, et al. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2007;150(2):181-6.
23. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348(9022):233-7.
24. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(2):179-86
25. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders : positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997 ;42 :467-75
26. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001 ;14 :1405-11
27. Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Kozel FA, et al. Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000 ;12 :144-56
28. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1536-44
29. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008 ;136 :380-7.
30. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006 ;7 :281-9)
31. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated « voices ». *Biol Psychiatry* 1999 ;46 :130-2
32. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999 ;46 :1603-13
33. Silvanto J, Pascual-Leone A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2008 ;21 :11-10
34. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder : a

- comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment . J Clin Psychiatry 2008 ;69 :222-32.*
35. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 ;11 :131-47
 36. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Jr., Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007
 37. Satow T, Mima T, Hara H, Oga T, Ikeda A, Hashimoto N, et al. Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. *Clin Neurophysiol* 2002;113(9):1441-3
 38. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 ;108 :1-16
 39. Conca A, Konig P, Hausmann A. Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(3):246-8; discussion 248-9.
 40. Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, et al. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1998;50(1):175-81
 41. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105(6):415-21
 42. Anderson B, Mishory A, Nahas Z, Borckardt JJ, Yamanaka K, Rastogi K, et al. Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. *J Ect* 2006;22(1):49-53
 43. Garcia-Toro M. Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression. *Br J Psychiatry* 1999;175:491.
 44. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001;49(5):468-70
 45. Kendler K.S. Toward a scientific psychiatric nosology : strengths and limitations *Arch Ge Psychiatry* 1990 ; 47 :969-973
 46. *DSM-IV-TR Case Book Washington DC : American Psychiatric Association (2002). 512-516*
 47. Vuilleumier P., Chicherio C., Assal F., Schwartz S., Slosman D., Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss *Brain* 2001 ; 124 (Pt 6) : 1077-1090
 48. Stone J, Coyler M. « Psychosomatic » : a systematic review of its meaning in newspaper articles. *Psychosomatics* 2004 ;45 :287-90
 49. Dimsdale J., Creed F. The proposed diagnosis of somatic symptom disorders in DSM-V to replace somatoform disorders in DSM-IV: a preliminary report *J Psychosom Res* 2009 ; 66 (6) : 473
 50. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification internationale des maladies. Paris :Masson ;2000*
 51. Reed G.M. Incorporating service user and carer perspectives in the development of a new classification of mental and behavioural disorders for the ICD-11 *Session de travail pour le développement de la CIM-11(2014)*
 52. Stone J, Carson A, Duncan R, et al Who is referred to neurology clinics ? The diagnosis made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010 ;112 :747-51

53. Timothy R J Nicholson, Jon Stone, Richard A A Kanaan. *Conversion Disorder : a problematic diagnosis. J Neurol neurosurg Psychiatry* 2011 ;82 :1267-1273
54. Hallett M, Cloninger CR, Fahn S, et al. *Psychogenic movement disorders. Philadelphia : Lippincot Walliams and Wilkins and the American Academy of neurology, 2005*
55. Stone J., Warlow C., Sharpe M. *The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients Brain* 2010 ; 133 (Pt 5) : 1537-1551
56. Binzer M, Andersen PM, Kullgren G. *Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder : a prospective control group study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 ;63 :83-8
57. Stone J, Carson A, Duncan R, Coleman R, Roberts R, Warlow C et al. *Symptoms unexplained by organic disease in 1144 new neurology outpatients : how often does the diagnosis change ? Brain* 2009 ;132 :2878-88
58. Carson A, Stone J, Hibberd C, et al. *Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms « unexplained by organic disease ». J Neurol neurosurg Psychiatry* 2011 ;82 :810-13
59. Teasell and shapiro. *Diagnosis of conversion disorders in a rehabilitation setting. NeuroRehabilitation* 1997;8(3):183_92. 1997
60. Grattan-Smith P, Fairley M, Procopis P. *Clinical features of conversion disorder. Arch Dis Child.* 1988 Apr;63(4):408-14.
61. Zhang MQ. *Exact results on the steady state of a hopping model. Phys Rev A.* 1987 Mar 1;35(5):2266-2275.
62. Heruti JP, Reznik J, Adunski A, Levy A, Weingarden H, Ohry A. *Conversion motor paralysis disorder: analysis of 34 consecutives referrals. Spinal Cord* 2002 Jul;40(7):335-40.
63. Nazir FS, Lees KR, Bone I. *Clinical features associated with medically unexplained stroke-like symptoms presenting to an acute stroke unit. Eur J Neurol* 2005 Feb;12(2):81-5
64. Ehrbar R, Waespe W. *Functional gat disorders. Schweiz Med Wochenschr* 1992 May30 ;122(22) :833-41
65. Stone J, Zeman A, Sharpe M. *Functional weakness and sensory disturbance. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Sep;73(3):241-5
66. Feinstein A., Stergiopoulos V., Fine J., Lang A.E. *Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001 ; 14 (3) : 169-176
67. Roelofs K, Spinhoven P, Sandijck P, et al. *The impact of early trauma and recent life-events on symptom severity in patients with conversion disorder. J Nerv Men Dis* 2005 ;193 :508-14
68. Creed F, Firth D, Timol M, et al. *Somatization and illness behaviour in a neurology ward. J Psychosom Res* 1990 ;34 :427-37
69. Ford CV, Folks DG. *Conversion disorder : an overview. Psychosomatics* 1985 ; 26 : 371 – 383. *American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994*
70. Roy A. *Hysteria : a case note study. Can J Psychiatry.* 1979 Mar 24(2) :157-60
71. Ewald H, Rogne T, Ewald K, Fink P. *Somatization in patients admitted to a neurological department. Acta Psychiatr* 1994 Mar ,89(3) :174-9
72. Crimlsik HL, Bhatia K, Cope H, David A, Marsden CD, Ron MA. 1998. *Slater revisited : 6 year follow-up of patients with medically unexplained motor symptoms. Br Med J.* 316 :582-586
73. Martin RL, Yutzy SH. *Somatoform disorders. In : Textbook of Psychiatry. Washington : Amercian Psychiatric Press ; 1994 :591-622*
74. Rabhi M, ennibi K, Chaari J, Toloune F. *Les syndromes somatiques fonctionnels. Rev*

Med Int 2010 ;31 :17-22

75. Stone J, Smyth R, Carson A, Lewis S, Prescott R, Warlow C, Sharpe M. Systematic review of misdiagnosis of conversion symptom and hysteria. *BMJ* 2005 ;29 :989
76. Jon Stone, Jo Perthen, Alan J Carson. « A Leg to Stand On » by Oliver Sacks : a unique autobiographical account of functional paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ;83 :864-867
77. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy ? *Neurology* 2001 ;57 :915-17
78. Benaderette S, Zanotti Fregonara P, Apartis E, Nguyen C, Trocello JM, Remy P, et al. Psychogenic parkinsonism : a combination of clinical, electrophysiological, and 123-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy. *Mov Disord.* 2006 ;21 :310-7
79. Gould R, Miller BL, Goldberg MA and Benson DF. 1986. The validity of hysterical signs and symptoms. *J Nerv Ment Dis* ;174 :593-597
80. Nicolson R, Feinstein A. 1994. Conversion, dissociation, and multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* ;182 :668-669.
81. Devinsky O, Gordon E. 1998. Epileptic seizures progressing into nonepileptic conversion seizures. *Neurology* ;51 :1293-1296
82. Fekete R, Jankovic J. Psychogenic chorea associated with family history of Huntington disease. *Mov Disord.* 2010 ;25 :503-504
83. Kozłowska K, Williams LM. Self-protective organization in children with conversion and somatoform disorders. *J Psychosom Res* 2009 ;67(3):233-33
84. Gupta V, Singh A, Upadhyay S, Bhatia B. Clinical profile of somatoform disorders in children. *Indian J pediatr* 2011 ;78(3) :283-6
85. Cramer B. Changes in the investment of the body : conversion symptoms during puberty. *Psychiatr Infant* 1977 ;20(1) :11-27
86. Krishnakumar P, Sumesh P, Mathews L. Temperamental traits associated with conversion disorder. *Indian Pediatr* 2006 ;43(10) :895-9)
87. Chernyshev O, Martin-Shild S, Albright KC, et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. *Neurology* 2010 ;74 :1340-5
88. Ziv I, Djaldetti R, Zoldan Y, Avraham M, Mehamed E. Diagnosis of non-organic limb paresis by a novel objective motor assessment : the quantitative Hovver's test. *J Neurol* 1998 ;245 :797-802
89. Dennis A. Nowak, Gereon R. Fink. Psychogenic movement disorders : aetiology, phenomenology, neuroanatomical correlates and therapeutic approaches. 2009. 1015-1025
90. Carson A.J., Ringbauer B., Stone J., McKenzie L., Warlow C., Sharpe M. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68 (2) : 207-210 ;
91. Factor S.A., Podskalny G.D., Molho E.S. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 59 (4) : 406-412
92. Hinson V.K., Haren W.B. Psychogenic movement disorders *Lancet Neurol* 2006 ; 5 (8) : 695-700)
93. Gupta A., et Lang A.E. Psychogenic movement disorders *Curr Opin Neurol* 2009 ; 22 (4) : 430-436
94. Fahn S., Williams D.T. Psychogenic dystonia *Adv Neurol* 1988 ; 50 : 431-455
95. Carter AB. The prognosis of certain hysterical symptoms. *BMJ* 1949 ;1 :1076-9.
96. Stone J, Sharpe M, Rothwell PM, et al. The 12 years prognosis of unilateral functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2003 ;74 :591-6.
97. Knutsson E, Martensson A. Isokinetic measurements of muscle strength in hysterical paresis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985 ;61 :370-4.
98. Binzer M, Kullgren G. Motor conversion disorder. A prospective 2 to 5 year follow-up

study. *Psychosomatics* 1998 ;39 :519-27

99. Thomas M, Vuong KD, Jankovic J. Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2006 ;12 :382-7.

100. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol* 1995 ;65 :231-57.

101. Gelauff J, Stone J, Edwards M, Carson A. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms : a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ;85 :220-226

102. Ibrahim NM, Martino D, Van de Warrenburg BP, et al. The prognosis of fixed dystonia : a follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ;15 :592-7.

103. Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia : an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004 ;127 :2360-72

104. Jankovic J, Vuong KD, Thomas M. Psychogenic tremor : long-term outcome. *CNS Spect* 2006 ;11 :501-8.

105. McKeon A, Ahlskog JE, Bower JH, et al. Psychogenic tremor : long-term prognosis in patients with electrophysiologically confirmed disease. *Mov Disord* 2009 ;24 :72-6

106. Couprie W, Wijdicks E-FM, Rooijmans H-GM, et al. Outcome in conversion disorder : A follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ;58 :75-2

107. Durrant J, Rickards H, Cavanna AE. Prognosis and outcome predictors in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Research and Treatment* 2011 ;2011 :27 :274736

108. Jacques Dayan, Bertrand Olliac. Hysteria and shell shock to posttraumatic stress disorder: Comments on psychoanalytic and neuropsychological approaches., doi:10.1016/j.jphysparis.2010.09.003

109. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006 Jul;16(7):916-28.

110. Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Semin Neurol* 2000;20(4):427-37.

111. Westerberg CE, Miller BB, Reber PJ, Cohen NJ, Paller KA. Neural correlates of contextual cueing are modulated by explicit learning. *Neuropsychologia* 2011;Oct(12):3439-47

112. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 2007 Jun;11(6):229-35.

113. Pandya DN, Yeterian EH. Comparison of prefrontal architecture and connections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996 Oct 29;351(1346):1423-32

114. Cojan Y, Waber L, Carruzzo A, Vuilleumier P. Motor inhibition in hysterical conversion paralysis. *Neuroimage* 2009 ;47(3) :1026-37

115. De Lange FP, Toni I, Roelofs K. Altered connectivity between prefrontal and sensorimotor cortex in conversion paralysis. *Neuropsychologia* 2010 ;48 :1782-8

116. Van Beilen M, De Jong BM, Gieteling EW, Renken R, Leenders KL. Abnormal parietal function in conversion paralysis. *PLoS ONE* 2011 ;10 :1-19

117. Tiihonen J, Kuikka J, Viinamaki H, Lehtonen J, Partanen J. Altered cerebral blood flow during hysterical paresthesia. *Biol Psychiatry* 1995 Jan 15 ;37(2) :134-5

118. Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, et al. Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 2006;29(4):1336-43.

119. Geraldles R, Coelho M, Rosa MM, Severino L, Castro J, de Carvalho M. Abnormal transcranial magnetic stimulation in a patient with presumed psychogenic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1412-3.

120. Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackowiak RS. The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition* 1997;64(1):B1-8 23

121. Mailis-Gagnon A, Giannoylis I, Downar J, Kwan CL, Mikulis DJ, Crawley AP, et al.

- Altered central somatosensory processing in chronic pain patients with "hysterical" anesthesia. Neurology 2003;60(9):1501-7*
122. Vuilleumier P. *The Neurophysiology of Self-Awareness Disorders in Conversion Hysteria. In the Neurology of Consciousness Cognitive Neuroscience and Neuropathology. Edited by Laureys S and Tononi G. Academic Press ; 2009 :282-302*
123. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, et al. *Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss ; Brain. 2011 ;124 :1077-90*
124. Voon V, Breing C, Gallea C, Hallett M, *Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. Mov Disord 2011 ;26 :2396-403*
125. Thomas –Anterion C, Guedj E, Decousus M, et al. *Can we see personal identity loss ? A functional imaging study of typical « hysterical amnesia ». J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010 ;81 :468-9*
126. Geraldès R, Coelho M, Rosa MM, et al. *Abnormal transcranial magnetic stimulation in a patient with presumed psychogenic paralysis. J neurol Neurosurg Psychiatry 2008 ;79 :1412-13*
127. Jarbo K, Verstynen TD. *Converging structural and functional connectivity of orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and posterior parietal cortex in the human striatum. J Neurosci. 2015 Mar 4;35(9):3865-78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2636-14.2015.*
128. Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, Frith CD. *How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. Science. 2007 May 11;316(5826):904-6*
129. Mogenson GJ, Yang CR. *The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. Adv Exp Med Biol. 1991;295:267-90*
130. Martínez D, Slifstein M, Broft A, Mawlawi O, Hwang DR, Huang Y, Cooper T, Kegeles L, Zarahn E, Abi-Dargham A, Haber SN, Laruelle M. *Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. J Cereb Blood Flow Metab. 2003 Mar;23(3):285-300.*
131. Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. *Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. Mov Disord 2011 ;26 :2396 :403*
132. Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. *Emotional stimuli and motor conversion disorder. Brain. 2010 ;133 :1526-36*
133. Ballmaier M, Schmidt R. *Conversion disorder revisited. Funct Neurol. 2005 Jul-Sep;20(3):105-13.*
134. Werring DJ, Weston L, Bullmore ET, Plan GT, Ron MA. 2004. *Functional magnetic resonance imaging of the cerebral response to visual stimulation in medically unexplained visual loss. Psychol Med ;34 :583-589*
135. Kranick SM, Ellenstein A, Hallett M. *Psychiatric comorbidities and risk factors in psychogenic movement disorders : a biopsychosocial approach. European neurological Journal. 2010 ;2 :1-7*
136. Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. *The syndrome of fixed dystonia : an evaluation of 103 patients. Brain 2004 ;127 :2360-72.*
137. Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, et al. *Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorders in a tertiary clinic in Turkey. Mov Disord 2009 ;24 :759-62.*
138. Munhoz RF, Zavala JA, Becker N, et al. *Cross-cultural influences on psychogenic movement disorders – a comparative review with a brazilian series of 83 cases. Clin Neurol Neurosurg 2011 ;113 :115-18.*
139. Binzer M., Andersen P.M., Kullgren G. *Clinical characteristics of patients with motor*

- disability due to conversion disorder: a prospective control group study J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 ; 63 (1) : 83-88
140. Roelofs K., Keijsers G.P., Hoogduin K.A., Naring G.W., Moene F.C. *Childhood abuse in patients with conversion disorder Am J Psychiatry* 2002 ; 159 (11) : 1908-1913
141. Ball JS, Links PS. *Borderline personality disorder and childhood trauma : evidence for a causal relationship. Curr Psychiatry Rep* 2009 ;11 :63-8
142. Johnson CF. *Child sexual abuse. Lancet* 2004 ;364 :462-70
143. Xie P, Kranzler HR, Pooling J, et al. *Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporters 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independant populations. Arch Gen Psychiatry* 2009 ;66 :1201-9
144. Aybek S, Hubschmid M, Vuilleumier P, Burkhard PR, Berney A, Vingerhoets FJ. *Hysteria: an historical entity, a psychiatric condition or a neurological disease? Rev Med Suisse.* 2008 May 7;4(156):1151-2, 1154-6.
145. Kompoliti K, Wilson B, Stebbins G, Bernard B, Hinson V. *Immediate vs delayed treatment of psychogenic movement disorders with short term psychodynamic psychotherapy : randomized clinical trial. Parkinsonism Relat Disord* (2014) 20(1) :60-3.
146. Czarnecki K, Thompson JM, Seime R, Geda YE, Duffy JR, Ahlskog JE. *Functional movement disorders : successful treatment with a phsical therapy rehabilitation protocol. Parkinsonism Relat Disord* (2012) 18(3) :247-51.
147. Dallochio C, Arbasino C, Klersy C, Marchioni E. *The effects of physical activity on psychogenic movement disorders. Mov Disord* (2010) 25(4) :421-5
148. Bain KE, Beatty S, Lloyd C. *Non-organic visual loss in children. Eye* 2000;14 Pt 5:770-2.
149. Beatty S. *Non-organic visual loss. Postgrad Med J* 1999;75(882):201-7.
150. Kroenke K, Swindle R. *Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: a critical review of controlled clinical trials. Psychother Psychosom* 2000;69(4):205-15.
151. O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K. *Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. J Fam Pract* 1999;48(12):980-90.
152. Zhang ZY, Yuan YM, Yan BW, Tian YQ, Wang W, Fan LM. *An observation of 1316 cases of hysterical paralysis treated by acupuncture. J Tradit Chin Med* 1987;7(2):113-5.
153. Moene FC, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. *A randomised controlled clinical trial on the additional effect of hypnosis in a comprehensive treatment programme for in-patients with conversion disorder of the motor type. Psychother Psychosom* 2002;71(2):66-76.
154. Jellinek DA, Bradford R, Bailey I, Symon L. *The role of motor evoked potentials in the management of hysterical paraplegia: case report. Paraplegia* 1992;30(4):300-2.
155. Chastan N, Parain D, Verin E, Weber J, Faure MA, Marie JP. *Psychogenic aphonia: spectacular recovery after motor cortex transcranial magnetic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(1):94.
156. Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Viviani R, Spitzer M, Herwig U. *Transcranial magnetic stimulation in motor conversion disorder: a short case series. J Clin Neurophysiol* 2006;23(5):472-5.
157. Chastan N, Parain D. *Psychogenic paralysis and recovery after motor cortex transcranial magnetic stimulation. Mov Disord* 2010 ;25 :1501-4
158. Thomas A Pollak, Timothy R Nicholson, Mark J Edwards, Anthony S David. *A systematic review of transcranial magnetic stimulation in the treatment of functional (conversion) neurological symptoms. J neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ;85 :191-197
159. Cantello R, Boccagni C, Comi C, Civardi C, Monaco F. *Diagnosis of psychogenic*

- paralysis: the role of motor evoked potentials. *J Neurol* 2001;248(10):889-97.
160. Pillai JJ, Markind S, Streletz LJ, Field HL, Herbison G. Motor evoked potentials in psychogenic paralysis. *Neurology* 1992;42(4):935-6.
161. Schwingenschuh P, Pont-Sunyer C, Surtees R, Edwards MJ, Bhatia KP. Psychogenic movement disorders in children: a report of 15 cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2008;23(13):1882-8.
162. Chastan N, Parain D, Verin E, Weber J, Faure MA, Marie JP. Psychogenic aphonia: spectacular recovery after motor cortex transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(1):94
163. Shah BB, Zurowski M, Chen R, et al. Failure of motor cortex repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with suggestion in the treatment of chronic psychogenic movement disorders (PMDs) : a pilot study. 15th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders, toronto, ON, Canada, 2011
164. Tsuji T, Rothwell JC. Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory inputs on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 2002 ;540 :367-76
165. Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, et al. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2001 ;112 :2154-8
166. Caspi A, Hairi AR, Holmes A, et al. Genetic sensitivity to the environment : the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010, 167 :509-527), corticotrophin-releasing hormone-binding protein
167. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry : joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2006 ;7 :583-90), a glucocorticoid receptor-regulating gene
168. Hallet M, Lang AE, Jankovic J, et al. Psychogenic movement disorders and other conversion disorders. Cambridge : Cambridge University Press ; 2011
169. Kranick SM, Ellenstein A, Hallett M. Psychiatric comorbidities and risk factors in psychogenic movement disorders : a biopsychosocial approach. *European Neurological journal.* 2010 ;2 :1-7.
170. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci.* 2009 ;10 :446-57
171. Zhou Z, Zhu G, Hairi AR, et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature.* 2008 ;452 :997-1001
172. Hairi AR. The neurobiology of individual differences in complex behavioral traits. *Annu rev Neurosci.* 2009 ;32 :225-47
173. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006 ;124 :126-33
174. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 2002 ;295 :1737-40
175. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005 ;25 :10390-402
176. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003 ;126 :2609-15
177. Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Ain* 2011 ;152 :1233-7
178. Benedetti F. No prefrontal control, no placebo response. *Pain* 2010 ;148 :357-8
179. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010 ;148 :368-74.

VIII. Résumé

Titre : Effet de la stimulation magnétique trans-crânienne dans le traitement des paralysies fonctionnelles.

Introduction : Les paralysies fonctionnelles sont un diagnostic fréquent, associées à un risque de chronicisation et de handicap fonctionnel importants. Il n'existe pas de consensus concernant leur prise en charge. La stimulation magnétique trans-crânienne (SMT), par son effet neuromodulateur, pourrait constituer une alternative prometteuse.

Objectifs : Evaluer l'efficacité de la SMT dans le traitement des paralysies fonctionnelles en comparant les effets d'une SMT effective à une SMT placebo.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude prospective, randomisée contre placebo, en aveugle, au CHU de Rouen. Les patients atteints de paralysies fonctionnelles selon les critères du DSM-IV R étaient randomisés dans le bras SMT effective à faible fréquence ou dans le bras SMT placebo. Les séances de SMT (60 stimulations par jour) étaient réalisées sur 2 jours (J0 et J1). L'évaluation du déficit moteur était réalisée à J2. Le recueil des effets indésirables était également réalisé.

Résultats : De septembre 2010 à mars 2015, 38 patients ont participé à cette étude. La population était constituée de 30 adultes (21 F, 9 M), et 8 enfants de moins de 18 ans (5 F, 3 M). L'âge était de $36,2 \pm 13,7$ ans (min – max : 12 – 64 ans). Les déficits moteurs les plus fréquents étaient une hémiparésie (n = 15) et une paraparésie (n = 12). La durée du déficit était de $724 \text{ jours} \pm 2286 \text{ jours}$ (min – max : 1 - 10950). La durée du déficit moteur était classée en aigue si le délai de prise en charge était inférieur ou égal à 30 jours après leur survenue. Au moins un facteur déclenchant a été identifié chez 76 % de la population (n = 29). Dix huit patients ont été randomisés dans le bras SMT effective et 20 dans le bras SMT placebo. Une amélioration significative du déficit moteur était retrouvée dans le bras SMT effective (p = 0,002) et dans le bras SMT placebo (p = 0,016). Chez les patients ayant présenté un déficit aigu il existait une différence significative à J2 entre le bras SMT effective et SMT placebo (p = 0,004) contrairement aux patients ayant un déficit chronique (> 30 jours) (p = 0,43). Chez les patients ayant été randomisés dans le bras SMT placebo et n'ayant pas eu d'amélioration significative à J2 (n = 14) la réalisation d'une SMT effective retrouvait une amélioration significative de 61 % de l'état moteur entre ces deux traitements (p = 0,0028). Il n'existait pas de différence significative de survenue d'effets indésirables entre les 2 groupes (p = 1), principalement représentés par des céphalées et des cervicalgies.

Conclusion : La SMT à faible fréquence dans les paralysies fonctionnelles est donc un traitement efficace et bien toléré, et semble d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement par rapport à l'installation du déficit.

Mots clés : paralysies fonctionnelles, stimulation magnétique trans-crânienne, étude prospective.