



HAL
open science

Effet de la stimulation magnétique transcranienne répétée sur les symptômes négatifs et le déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie

Nicolas Paquin

► **To cite this version:**

Nicolas Paquin. Effet de la stimulation magnétique transcranienne répétée sur les symptômes négatifs et le déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01286581

HAL Id: dumas-01286581

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01286581>

Submitted on 11 Mar 2016

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 NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

**EFFET DE LA STIMULATION MAGNETIQUE
TRANSCRANIENNE REPETEE SUR LES SYMPTOMES
NEGATIFS ET LE DEFICIT EN THEORIE DE L'ESPRIT
DANS LA SCHIZOPHRENIE**

THESE

présentée et soutenue publiquement
à la Faculté de Médecine de Nice le 7 septembre 2015

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

Nicolas PAQUIN

Né le 2 janvier 1987 à Mulhouse

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY	Président du jury
Monsieur le Professeur Michel BENOIT	Assesseur
Monsieur le Professeur Philippe ROBERT	Assesseur
Monsieur le Docteur David SZEKELY	Assesseur et co-directeur de thèse
Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA	Assesseur et co-directeur de thèse

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

**EFFET DE LA STIMULATION MAGNETIQUE
TRANSCRANIENNE REPETEE SUR LES SYMPTOMES
NEGATIFS ET LE DEFICIT EN THEORIE DE L'ESPRIT
DANS LA SCHIZOPHRENIE**

THESE

présentée et soutenue publiquement
à la Faculté de Médecine de Nice le 7 septembre 2015

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

Nicolas PAQUIN

Né le 2 janvier 1987 à Mulhouse

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY	Président du jury
Monsieur le Professeur Michel BENOIT	Assesseur
Monsieur le Professeur Philippe ROBERT	Assesseur
Monsieur le Docteur David SZEKELY	Assesseur et co-directeur de thèse
Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA	Assesseur et co-directeur de thèse

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au 1^{er} décembre 2014 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. HARTER Michel
M. BLAIVE Bruno	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BOQUET Patrice	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTE Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CHATEL Marcel	M. LOUBIERE Robert
M. COUSSEMENT Alain	M. MARIANI Roger
M. DAR COURT Guy	M. MASSEYEFF René
M. DELLAMONICA Pierre	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FRANCO Alain	M. ORTONNE Jean-Paul
M. FREYCHET Pierre	M. SCHNEIDER Maurice
M. GERARD Jean-Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TOUBOL Jacques
M. GRELLIER Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
	M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mme ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mme CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNE Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIREE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TRAN Albert	Hépto-Gastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M. FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mme GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)

Mme HINAULLT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme LANDRAUD Luce	Bactériologie – Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M. PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. DARMON David	Médecine Générale
M. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur PRINGUEY,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury.

Je vous remercie pour le partage de votre savoir, la transmission de votre curiosité scientifique et votre disponibilité tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BENOIT,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour le regard bienveillant que vous portez à l'égard de ce travail.

Je vous souhaite mes vœux de réussite dans vos nouvelles fonctions dans la poursuite d'un enseignement de qualité.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur ROBERT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour l'attention que vous témoignez à l'égard de ce travail, ainsi que pour la transmission de votre rigueur scientifique.

Veillez trouver ici l'assurance de ma haute considération.

A Monsieur le Docteur SZEKELY,

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail.

Je te remercie pour ton aide et ton soutien dans la réalisation de ce travail. J'ai beaucoup appris à tes côtés et bénéficié de ton sens clinique et ton savoir scientifique. J'espère que nous aurons l'occasion de collaborer à nouveau ensemble.

Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GIORDANA,

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail.

Je te remercie pour ton soutien et ton enthousiasme sans faille pour mener à bien cette étude. Ce fut pour moi un plaisir d'échanger nos réflexions et de bénéficier de ton expérience et ta pertinence clinique.

Je te témoigne ici de ma sincère gratitude.

A mes chefs, pour la transmission de vos connaissances et pour votre confiance au cours de mes différents stages :

A Sainte-Marie, au Dr Jean-Yves Giordana, au Dr Lucie Mazière et aux psychiatres du CHS, pour votre accompagnement à mes débuts d'internat et notre collaboration future pleine de promesses.

A Monaco, au Dr Valérie Aubin, au Dr Jean-François Goldbroch et au Dr Ségolène Moulhierac, pour vos compétences cliniques et vos qualités humaines, en espérant un jour travailler à vos côtés.

Au CAP St-Roch, au Dr Frédéric Jover, au Dr Virginie Buissé et au Dr Catherine Thiery, pour votre bienveillance et votre enseignement de la psychiatrie d'urgence.

Au CHU Pasteur, au Dr Cateline Clad, au Dr Myriam Siefert-Boukaidi, au Dr Magalie Hamm, au Dr Claire Rometti et au Dr Laurent Gugenheim, pour vos conseils et vos qualités pédagogiques.

A Antibes, au Dr Michel Boubilil, au Dr Françoise Goudard et au Dr Mélodie Beaumont pour vos qualités d'écoute et votre approche de la pédopsychiatrie.

Aux équipes, pour le partage de vos expériences, l'esprit de solidarité et les bons moments passés à vos côtés :

A l'équipe de psychiatrie du CHPG, pour tout ce que vous m'avez apporté,

Aux équipes de St-Jean et Ste-Lucie, à Mme France Toesca,

Aux équipes du CAP St-Roch et du M2A Pasteur,

A l'équipe de pédopsychiatrie d'Antibes.

Au Dr Margherita Popolo-Blondeau et à Nelly Darmon pour leur contribution dans ce travail.

A mes co-internes, actuels et passés, pour leur solidarité et leur soutien dans ce long apprentissage qu'est l'internat de psychiatrie.

A ma marraine Delphine, Claire, Ambre, Laure, Audrey, Mathilde, Dumé, Anne, Léna, Marie, Aurélie, Alexandru, Christian et les autres...

A ma famille, mes parents, mes frères, mes grands-parents,

Par ces quelques lignes, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude, car vous avez toujours été présents pour moi. Tout au long de mon parcours, j'ai pu compter sur votre soutien sans faille, vos encouragements dans les moments plus difficiles et vos sentiments les plus sincères lors des moments de réussite. Parce que ces occasions sont souvent trop rares, je souhaite ici vous exprimer, avec la pudeur que vous me connaissez, tout l'amour que je vous porte et l'importance de la place que vous occupez dans mon cœur,

A mes amis, Delphine, Sylvain, Claire, Anaïs, Maxime, Ambre, Margaux, Renaud et les autres,

Je tiens à exprimer ma plus grande reconnaissance à mes amis, d'ici et d'ailleurs, de m'avoir accompagné dans cette si belle région et permis de m'y sentir bien dès le début. Pour certains d'entre vous, compagnons de médecine, je vous souhaite un épanouissement complet dans la voie que vous avez choisie,

A mon filleul Maxime,

A Marion,

Merci pour ta patience et tes encouragements tout au long de mes études.

J'admire ta force de caractère et de conviction, celle qui t'a façonnée à travers les épreuves, celle qui t'habite aujourd'hui et qui ne te fait jamais renoncer.

A cette année riche en émotions et en évènements, nos projets personnels et nos perspectives professionnelles. Chaque étape renforce la solidité de notre couple.

Merci d'être à mes côtés chaque jour pour que demain soit encore meilleur.

Table des matières

Liste des abréviations.....	16
Introduction	17
Première partie : Revue de la littérature	19
I. Les symptômes négatifs de la schizophrénie.....	19
A. Historique.....	19
1. Symptômes négatifs en neurologie	19
2. Fondements des symptômes négatifs dans la schizophrénie	19
3. Approche contemporaine des symptômes négatifs.....	20
B. Définition et caractéristiques cliniques	21
1. Symptômes négatifs dans la schizophrénie.....	21
2. Sous-dimensions cliniques des symptômes négatifs.....	22
3. Symptômes négatifs primaires et secondaires	25
4. Liens entre les symptômes négatifs et les autres dimensions cliniques.....	26
5. Distinction entre l'anhédonie anticipatoire et l'anhédonie consommatoire	27
6. D'une approche catégorielle à une approche plus dimensionnelle.....	28
C. Physiopathologie des symptômes négatifs.....	28
1. Apports de l'imagerie structurale.....	29
a) Lobes temporaux	29
b) Lobes frontaux.....	29
2. Apports de l'imagerie fonctionnelle	30
3. Apports neurobiologiques	31
a) Hypothèse dopaminergique.....	31
b) Hypothèse glutamatergique.....	32
c) Hypothèse sérotoninergique	32
d) Hypothèse noradrénergique.....	32

D.	Evaluation des symptômes négatifs	33
E.	Pronostic fonctionnel, retentissement des symptômes négatifs	37
F.	Prise en charge des symptômes négatifs	38
1.	Pharmacologie.....	38
a)	Neuroleptiques de première génération.....	38
b)	Antipsychotiques atypiques.....	39
2.	Autres types de prises en charge	40
3.	Techniques de stimulation non invasives	40
II. La cognition sociale dans la schizophrénie		42
A.	Introduction	42
B.	La Théorie de l'esprit	42
1.	Définition et historique	42
2.	Liens entre la théorie de l'esprit et les autres dimensions cliniques	43
3.	Marqueur trait ou état ?.....	43
C.	Composante cognitive et affective	44
1.	Le paradigme des fausses croyances, marqueur de la composante cognitive.....	45
2.	La reconnaissance des émotions faciales, marqueur de la composante affective..	46
D.	Liens entre cognition sociale et neurocognition.....	47
1.	Déficit en reconnaissance des émotions faciales et déficit attentionnel	47
2.	Théorie de l'esprit et fonctions exécutives	47
E.	Bases neuroanatomiques de la théorie de l'esprit	48
1.	Les lobes préfrontaux.....	48
2.	Autres régions cérébrales impliquées	49
F.	Retentissement des troubles de la cognition sociale	50

G.	Prise en charge des troubles de la cognition sociale	50
1.	Traitements pharmacologiques	51
2.	Interventions non médicamenteuses	51
III.	La Stimulation Magnétique Transcrânienne.....	53
A.	Principes et mécanismes d'action	53
1.	Effet inhibiteur ou excitateur	55
2.	Variabilité importante, plasticité cérébrale	55
3.	Persistance des effets	56
4.	Effets à distance	56
B.	Applications thérapeutiques en psychiatrie.....	58
1.	Traitement de la dépression	58
2.	Traitement de la schizophrénie	60
a)	Hallucinations auditives	60
b)	Symptômes négatifs	61
3.	Cognition sociale et rTMS	62
	Deuxième partie : Travail de recherche.....	64
I.	Justification de l'étude.....	64
II.	Objectifs	65
III.	Matériel et méthodes.....	65
A.	Population.....	65
1.	Description de la population	65
2.	Critères d'inclusion.....	66
3.	Critères de non inclusion	66
4.	Critère d'exclusion.....	66

B.	Déroulement de l'étude	67
1.	Cadre de l'étude	67
2.	Etablissements.....	67
3.	Procédure	67
C.	Outils d'évaluation	69
1.	Données épidémiologiques	69
2.	Echelles cliniques.....	69
a)	PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale).....	69
b)	SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)	70
c)	CGI-S (Clinical Global Impression Scale).....	70
d)	CDSS (Echelle de dépression de Calgary).....	70
e)	IS (Insight Scale) Birschwood.....	70
3.	Echelles de fonctionnement	71
a)	S-QOL 18 (Questionnaire de qualité de vie pour la schizophrénie)	71
b)	Echelle d'Autonomie Sociale (EAS).....	71
4.	Echelles neuro-cognitives	71
a)	TOM-15 (épreuve de fausses croyances)	71
b)	Reading The Mind in the Eyes (test de reconnaissance des émotions faciales) 72	
IV.	Résultats	73
A.	Caractéristiques de la population	73
B.	Patient 1 : Monsieur Pl.	73
C.	Patient 2 : Monsieur S.	78
D.	Patient 3 : Monsieur Z.	84
E.	Patient 4 : Monsieur Pa.	88
F.	Patient 5 : Monsieur L.	92

V. Discussion et perspectives	96
A. Discussion concernant le patient 1 : Monsieur Pl.	96
B. Discussion concernant le patient 2 : Monsieur S.	97
C. Discussion concernant le patient 3 : Monsieur Z.	99
D. Discussion concernant le patient 4 : Monsieur Pa.....	101
E. Discussion concernant le patient 5 : Monsieur L.	102
F. Discussion générale des résultats	103
1. Un travail préliminaire sur une population de schizophrènes déficitaires	103
2. Difficultés de recrutement.....	103
3. Effet de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.....	104
4. Facteurs limitants	105
a) Méthode de repérage	105
b) Paramètres de stimulation	107
c) Méthode d'évaluation.....	107
d) Caractéristiques cliniques des patients	107
e) Absence de sujet contrôle, importance des effets placebo et nursing	110
5. Effet de la rTMS sur le déficit en TdE et les troubles attentionnels	110
6. Retentissement sur l'autonomie sociale, la qualité de vie et l'insight	112
G. Perspectives.....	112
Conclusion.....	114
Références bibliographiques	115
Annexes	139
Résumé	155

Liste des abréviations

CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

MATRICES : Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

NIMH : The National Institute of Mental Health

PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

tDCS : Transcranial Direct Current Stimulation

TdE : Théorie de l'esprit

Introduction

La schizophrénie est une pathologie fréquente (1% de la population), sévère et invalidante. Parmi les différentes dimensions cliniques de cette pathologie, les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale sont parmi les plus invalidants. Ils ont des conséquences majeures en termes de pronostic fonctionnel.

L'efficacité des traitements pharmacologiques antipsychotiques est établie sur les symptômes positifs de la schizophrénie mais reste très partielle sur les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale.

La place des techniques de stimulation non invasive dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition est en plein essor. La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS en anglais, « repetitive Transcranial Magnetic Stimulation ») est une technique qui a déjà montré son efficacité dans le traitement de certains troubles neurologiques et psychiatriques comme la dépression et certains symptômes positifs persistants de la schizophrénie, comme les hallucinations auditives.

Depuis quelques années, un nombre croissant d'études s'intéresse à l'effet de la rTMS haute fréquence au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Les premiers résultats ont montré une efficacité modérée de la rTMS sur les symptômes négatifs en général, mais sans en préciser les caractéristiques et les spécificités dimensionnelles.

D'autre part, très peu d'études se sont intéressées à l'effet de la rTMS sur les troubles de la cognition sociale, notamment la théorie de l'esprit.

Dans ce travail, nous présenterons dans une première partie, une revue exhaustive de la littérature concernant les symptômes négatifs de la schizophrénie. Après un rappel historique, nous montrerons comment leur définition et leurs caractéristiques cliniques ont évolué au cours du temps, nous détaillerons leur physiopathologie et leur retentissement fonctionnel, ainsi que les méthodes d'évaluation et les moyens thérapeutiques à notre disposition.

Nous aborderons, ensuite, le champ de la cognition sociale, en particulier la notion de théorie de l'esprit, ses composantes cognitive et affective, leurs bases neuro-anatomiques, leur retentissement fonctionnel, les outils d'évaluation et leur prise en charge actuelle.

Enfin, nous nous intéresserons à la technique de rTMS, son principe, ses mécanismes d'action et ses applications thérapeutiques en psychiatrie.

Dans une seconde partie, nous présenterons notre étude portant sur l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs et le déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie. Il s'agit d'une étude ouverte, prospective, interventionnelle, longitudinale, d'une série de cas présentant une schizophrénie à prédominance de symptômes négatifs, bénéficiant d'une cure de rTMS haute fréquence (10 Hz) pendant deux semaines au niveau du CPFDL gauche et suivis jusqu'à 6 mois. Nous présenterons les observations cliniques de ces patients et nous discuterons des résultats, des limites de l'étude et des perspectives qui en découlent.

Première partie : Revue de la littérature

I. Les symptômes négatifs de la schizophrénie

A. Historique

1. Symptômes négatifs en neurologie

Reynolds (1858) introduit pour la première fois la distinction entre les symptômes positifs et négatifs pour décrire les manifestations de l'épilepsie. Il conceptualise les symptômes négatifs comme la perte de propriétés vitales (paralysie ou anesthésie), tandis que les symptômes positifs sont un excès de propriétés vitales (spasmes, douleurs, convulsions). Bien que les deux puissent être observés en même temps, Reynolds croit que les symptômes positifs et négatifs sont indépendants les uns des autres.

Jackson (1904) considère au contraire que les symptômes positifs et négatifs sont des manifestations différentes d'un même processus. Il propose une conception évolutionniste du fonctionnement cérébral et neurologique, hiérarchisée en fonctions mentales de niveaux supérieur et inférieur. Les symptômes négatifs ne sont pas l'image miroir des symptômes positifs. Les symptômes négatifs sont la physiopathologie primaire et l'expression de lésions qui permettent aux symptômes positifs d'émerger et de s'exprimer cliniquement.

2. Fondements des symptômes négatifs dans la schizophrénie

En 1931, Jackson applique son modèle à la schizophrénie et emploie pour la première fois le terme de symptômes négatifs dans la schizophrénie, qu'il définit comme la perte ou diminution du niveau normal de fonctionnement concernant le mouvement, la cognition et l'état émotionnel, tandis que les symptômes positifs seraient une exacerbation de l'activité mentale habituelle.

Ce sont ensuite les psychiatres européens étudiant la psychopathologie de la schizophrénie qui ont adopté cette distinction entre les classes de symptômes (Bleuler, 1908, Jaspers, 1913, Ey, 1962).

En parlant de « démence précoce » (le terme précurseur de la schizophrénie), Kraepelin (1896) met déjà en évidence des caractéristiques cliniques comme l'émoussement affectif et la perte de volonté (Zec, 1995).

Bleuler (1908) introduit la notion de symptômes primaires et secondaires. Il différencie les symptômes fondamentaux, nécessaires pour faire le diagnostic, des symptômes accessoires.

Henri Ey (1962) combine l'évolutionnisme de Jackson avec la catégorisation de Bleuler et les théories de Freud pour proposer un modèle « organo-dynamique ».

Les éléments cliniques de la schizophrénie peuvent être divisés en deux groupes de symptômes : la première classe représente la manifestation directe du processus psychopathologique, tandis que la seconde classe de symptômes représente des manifestations psychologiques réactives et compensatoires.

Avec l'avènement des neuroleptiques en 1950, les psychiatres orientent davantage leurs travaux sur les symptômes positifs pendant plusieurs décennies.

3. Approche contemporaine des symptômes négatifs

En 1974, Strauss réintroduit la notion de symptômes négatifs et distingue trois dimensions : les symptômes négatifs (qui incluent l'émoussement des affects, l'apathie et certains types de troubles de la pensée), les symptômes positifs et les troubles des relations interpersonnelles.

On observe un regain d'intérêt pour les symptômes négatifs, notamment l'émoussement affectif ou l'appauvrissement de la parole et du langage (Andreasen, 1982).

Carpenter (1988) met en évidence la distinction entre les symptômes négatifs primaires liés à la physiopathologie de la maladie et les symptômes négatifs secondaires qui peuvent être liés

à un effet secondaire des médicaments, une réaction à la maladie ou des réponses à d'autres symptômes (comme l'isolement secondaire à la persécution).

La nature des symptômes négatifs et leur relation avec les symptômes positifs restent un sujet controversé (Winograd-Gurvich *et al.*, 2006). Néanmoins les auteurs s'accordent à dire que les symptômes négatifs représentent un processus psychopathologique distinct des symptômes positifs, qu'ils peuvent coexister avec des symptômes positifs et qu'ils sont associés à des indicateurs de maladies plus graves, y compris une mauvaise réponse au traitement.

Aujourd'hui, ils sont reconnus comme l'une des dimensions de la psychopathologie de la schizophrénie et ont une place prépondérante dans le DSM-5 (Messinger *et al.*, 2011, Barch *et al.*, 2013, Tandon *et al.*, 2013). En 2005, la NIMH-MATRICES, conférence de consensus réunissant les experts des symptômes négatifs, a proposé une classification des différents domaines dysfonctionnels : l'affect émoussé, l'alogie, le retrait social, l'avolition et l'anhédonie (Kirkpatrick *et al.*, 2006).

Comme déjà évoqué par Kirkpatrick (2005) et Blanchard et Cohen (2006), les études ultérieures distinguent deux sous-groupes de symptômes négatifs : la diminution de l'expression émotionnelle et les troubles de la volition (Mehta *et al.*, 2011, Foussias *et al.*, 2014).

B. Définition et caractéristiques cliniques

1. Symptômes négatifs dans la schizophrénie

Les critères diagnostiques de la schizophrénie tels que définis dans le DSM-5 sont un ensemble de symptômes hétérogènes qui peuvent être regroupés en 5 dimensions cliniques : les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, le comportement désorganisé (dysfonction psycho-motrice) et les symptômes négatifs.



Figure 1 : Les symptômes négatifs comme l'un des cinq axes de diagnostic de la schizophrénie dans le DSM-5 (Millan et al., 2014)

Le diagnostic de schizophrénie inclut des symptômes positifs et négatifs. Les symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations) sont définis comme des excès ou distorsions des fonctions normales, alors que les symptômes négatifs se réfèrent à « une absence de niveau normal d'activation, d'initiative et d'affects » (définition toujours actuelle d'Andreasen datant de 1989).

Les symptômes négatifs sont donc une caractéristique essentielle de la schizophrénie et doivent être considérés comme une dimension clinique distincte (Blanchard et Cohen, 2006, Liddle, 1987).

2. Sous-dimensions cliniques des symptômes négatifs

L'émergence de l'Institut national de la santé mentale (NIMH) et de sa conférence de consensus sur les symptômes négatifs (MATRICS) souligne l'importance de ces symptômes, leur impact sur l'évolution de la maladie et l'absence de traitement efficace sur cette catégorie de symptômes (Kirkpatrick et al., 2006, Marder et al., 2011). Bien que les définitions des symptômes qui composent cette dimension clinique aient varié au cours des dernières décennies (Fenton et McGlashan, 1992), le consensus qui se dégage de la NIMH a identifié

les symptômes négatifs comme regroupant l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition, le retrait social et l'anhédonie (Kirkpatrick *et al.*, 2006).

Sous-domaines	Caractéristiques
Emoussement affectif	Réduction du nombre de catégories émotionnelles : réduction des modes vocaux et non verbaux de communication, prosodie, expressions faciales, gestuelle du corps
Alogie	Pauvreté du discours : diminution de la quantité de parole et de la spontanéité du discours, brièveté des réponses
Avolition, amotivation	Perte de volonté, de motivation, déficit dans l'initiation et le maintien de comportements dirigés vers un but, comme le travail, les études, le sport, l'hygiène personnelle et les tâches quotidiennes, surtout quand cela nécessite un effort (cognitif ou physique) et une organisation importante. Déficits dans le désir d'entreprendre de telles activités. Lié à l'apathie et au manque d'énergie.
Anhédonie	Réduction de la capacité à éprouver du plaisir ou à anticiper le plaisir. Contrairement à la dépression, dans la schizophrénie, l'anhédonie anticipatoire est plus marquée que l'anhédonie consommatoire (cf. chapitre dédié).
Retrait social	Diminution de l'intérêt dans les interactions sociales avec les autres, comme la famille ou les amis. Peu d'intérêt dans les relations intimes (sexuelles).

Tableau 1 : Les différentes sous-dimensions cliniques des symptômes négatifs de la schizophrénie (Kirkpatrick, 2006).

Il existe aujourd'hui un consensus, tacitement reconnu dans le DSM-5, de deux sous-groupes de symptômes négatifs. Ils comprennent d'une part la diminution de l'expression émotionnelle (intégrant l'émoussement affectif et l'alogie) et d'autre part les troubles de la volition (englobant l'amotivation, l'anhédonie anticipatoire et le retrait social) (Foussias *et al.*, 2014, Malaspina *et al.*, 2014, Marder et Kirkpatrick, 2014). Ces deux sous-domaines sont

considérés comme interdépendants et leurs mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement établis.

On peut également noter que les symptômes d'inattention, la pauvreté du contenu du discours et l'affect inapproprié, traditionnellement inclus dans des mesures de symptômes négatifs, sont considérés aujourd'hui comme liés plus étroitement avec la désorganisation psychique (Peralta et Cuesta, 1995, Peralta et Cuesta, 1999).

Ces notions sont résumées selon le modèle suivant :

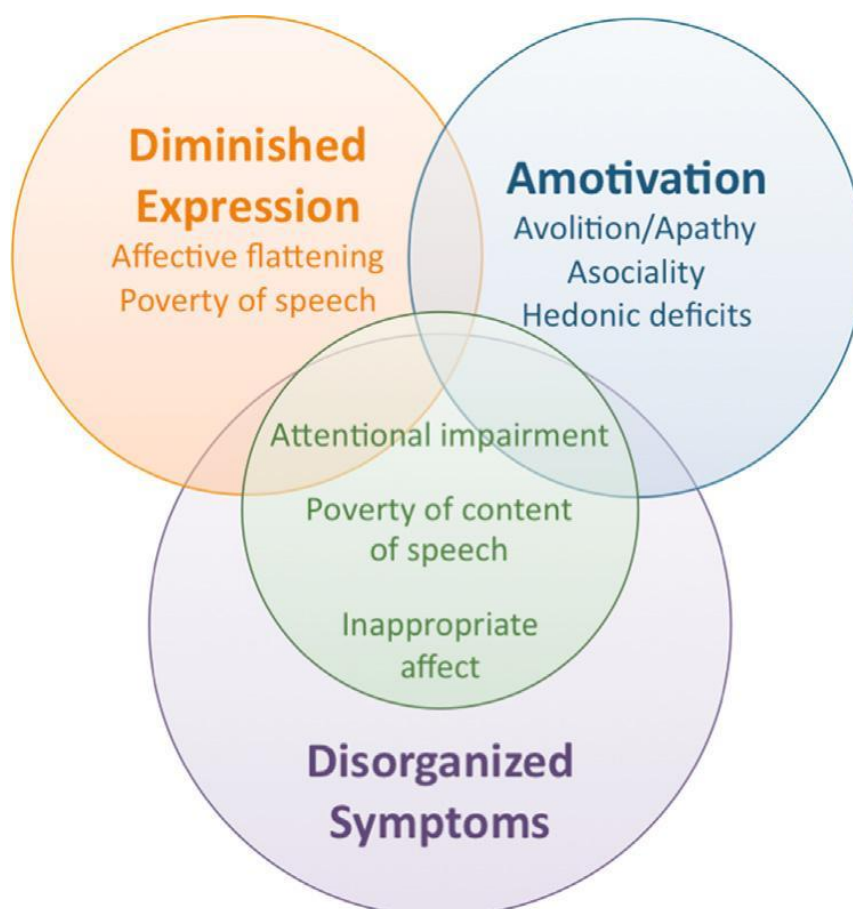


Figure 2 : La conceptualisation actuelle des symptômes négatifs de la schizophrénie (Foussias et al., 2014)

3. Symptômes négatifs primaires et secondaires

Carpenter (1988) souligne l'importance de distinguer les symptômes négatifs primaires liés à la physiopathologie de la maladie et les symptômes négatifs secondaires qui peuvent être une conséquence de l'exclusion sociale, du manque de stimulation de l'environnement ou liés à un syndrome extrapyramidal secondaire au traitement ou à des comorbidités comme la dépression et la prise de toxiques (Kirkpatrick *et al.*, 2006, Kaiser *et al.*, 2010, Foussias *et al.*, 2014). Ces symptômes chroniques prédominent chez près d'un tiers des schizophrènes et la prise en charge n'est pas la même selon la nature des troubles. Les études menées chez des patients naïfs de traitement médicamenteux et présentant des symptômes négatifs primaires au moment de l'admission permettent de mieux explorer les substrats neurobiologiques des symptômes négatifs et leur contrôle potentiel (Carpenter *et al.*, 1988, Carpenter *et al.*, 1999, Kirkpatrick *et al.*, 2001, Peralta et Cuesta, 2004, Buchanan 2007, Nakaya et Ohmori, 2008, Kaiser *et al.*, 2010, Beck *et al.*, 2013, Kanahara *et al.*, 2013, Peralta *et al.*, 2014).

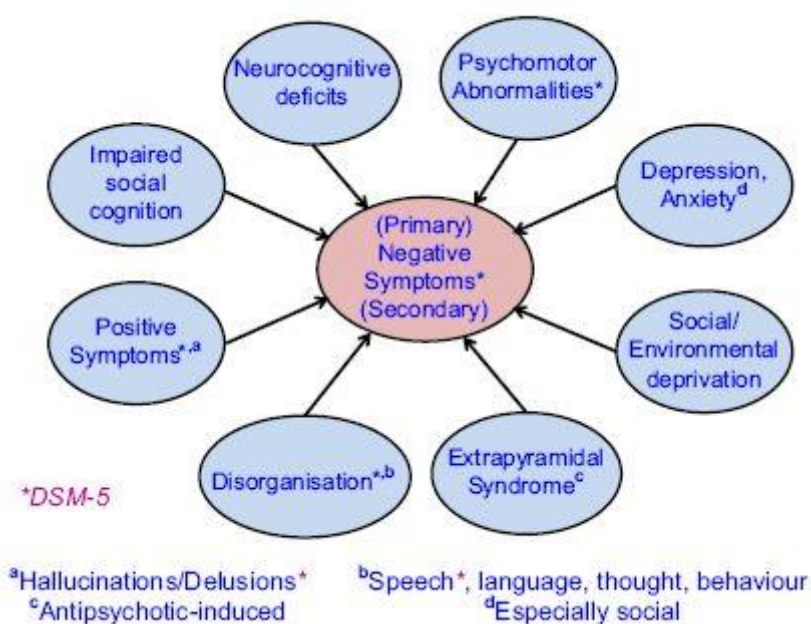


Figure 3 : Induction et aggravation des symptômes négatifs par divers facteurs liés à la schizophrénie (Millan *et al.*, 2014)

4. Liens entre les symptômes négatifs et les autres dimensions cliniques

Le modèle suivant met en évidence les interactions entre les différents domaines dysfonctionnels de la schizophrénie. Les troubles cognitifs, les symptômes positifs, le déficit en cognition sociale, l'anxiété et la dépression ont tous un impact sur les symptômes négatifs. Réciproquement, les symptômes négatifs peuvent aggraver d'autres dimensions de la schizophrénie.

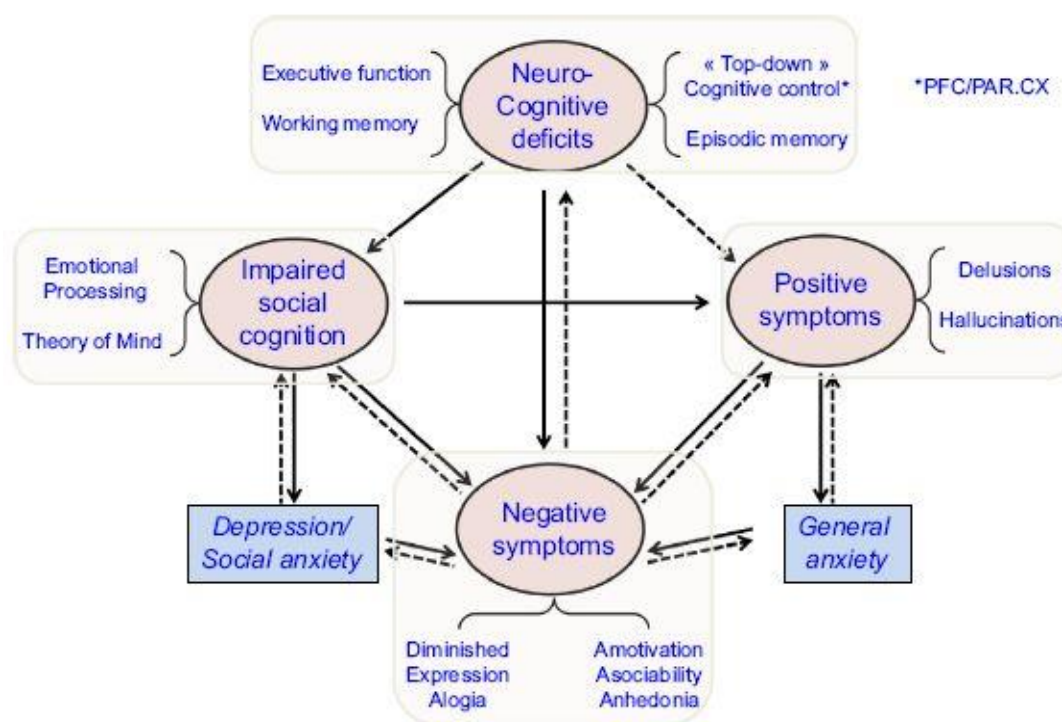


Figure 4 : La « boussole » de la schizophrénie : corrélation entre les symptômes négatifs et d'autres aspects fondamentaux de la maladie (Millan, 2014)

Dans ce contexte, le déficit en cognition sociale et les symptômes négatifs sont étroitement liés. Par exemple, le retrait social est à la fois un symptôme négatif et une conséquence d'un déficit en cognition sociale. D'autre part, un manque de motivation pour engager des contacts sociaux renforcera les déficits en cognition sociale. Les troubles neurocognitifs, en particulier concernant les opérations de niveau supérieur, tels que les mécanismes nécessaires pour l'acquisition de récompense vont aggraver les symptômes négatifs. Un syndrome délirant de persécution peut également provoquer des symptômes négatifs secondaires. L'anxiété est

souvent une comorbidité de la schizophrénie : elle est également provoquée par les symptômes positifs et peut aggraver les symptômes négatifs. D'autre part, l'anxiété sociale a un impact directement sur le retrait social. La dépression est associée à des déficits dans les comportements liés à l'effort, qui, conjointement à l'anhédonie, vont diminuer la motivation. On peut également noter que l'altération de la cognition sociale peut aggraver, voire provoquer des symptômes positifs (délires, persécution) dus à une mauvaise interprétation des actions et des intentions d'autrui.

5. Distinction entre l'anhédonie anticipatoire et l'anhédonie consommatoire

L'anhédonie est définie comme la perte de la sensibilité à éprouver du plaisir. Elle peut s'observer dans la schizophrénie, comme dans la dépression. De nombreux travaux ont mis en évidence une distinction entre l'anhédonie consommatoire (absence de plaisir directement lié à la réalisation de l'activité hédonique) et l'anhédonie anticipatoire (absence de plaisir lié à l'anticipation du plaisir).

Sur le plan neurobiologique, le plaisir consommatoire fait référence au comportement de goût (« liking »), tandis que le plaisir anticipatoire fait référence au comportement de manque (« wanting »). Contrairement à ce qu'on pourrait penser, les travaux de recherches montrent que la transmission dopaminergique, impliquée dans la médiation du plaisir, serait davantage corrélée au plaisir anticipatoire (« wanting ») qu'au plaisir consommatoire (« liking ») (Berridge *et al.*, 2003, Berridge *et al.*, 2007).

Sur le plan de l'imagerie fonctionnelle, le plaisir consommatoire s'accompagne d'une absence d'activation au niveau du noyau accumbens et de l'activation du cortex préfrontal, alors que c'est l'inverse pour le plaisir anticipatoire.

Sur le plan psychopathologique, un déficit dans la capacité à générer des comportements motivés à partir d'expériences agréables a été mis en évidence chez des patients atteints de schizophrénie (Heerey et Gold, 2007). En revanche, plusieurs études ont montré que les sujets schizophrènes présentaient une capacité à éprouver du plaisir normale lors de situations expérimentales hédoniques, comparativement à des sujets témoins sains (Treméau, 2006, Kring et Moran, 2008, Treméau *et al.*, 2009, Cohen et Minor, 2010).

Ces observations suggèrent l'hypothèse d'une anhédonie anticipatoire dans la schizophrénie, sous-tendue par un défaut d'activation et une hypodopaminergie du cortex préfrontal, alors que le plaisir consommatoire est conservé.

6. D'une approche catégorielle à une approche plus dimensionnelle

Dans un premier temps, certains auteurs ont proposé, dans une approche catégorielle, de regrouper les symptômes négatifs sous la notion controversée de « syndrome déficitaire », considérant des formes de schizophrénie déficitaire et non déficitaire et opposant les symptômes négatifs aux symptômes positifs (Crow, 1980, Andreasen et Olsen, 1982, Carpenter *et al.*, 1988). Les travaux suivants renforcent la validité d'une classification catégorielle en ce qui concerne le syndrome déficitaire (Kirkpatrick *et al.*, 2001, Blanchard *et al.*, 2005, Buchanan *et al.*, 2007, Strauss *et al.*, 2010, Hovington *et al.*, 2012). En revanche, la présence de symptômes négatifs dans d'autres troubles, la notion de symptômes atténués chez les personnes à risque, les parents de premier degré ainsi que dans la population générale et surtout l'évolution des troubles au cours du temps sont des arguments en faveur d'une vision plus dimensionnelle des symptômes négatifs (Strauss *et al.*, 1974, Kaiser *et al.*, 2011). En ce qui concerne leurs rôles prédictifs dans le pronostic fonctionnel, on a vu émerger un soutien pour les deux points de vue catégoriel et dimensionnel (Blanchard *et al.*, 2005, Strauss *et al.*, 2010 et Galderisi *et al.*, 2013).

L'abandon des sous-types de schizophrénie comme l'hébéphrénie dans le DSM-5 laisse place à une perspective plus dimensionnelle de la pathologie. Les sous-types n'ont pas eu d'impact dans les décisions de traitement ou l'évolution des troubles. L'objectif de ce changement dans le DSM-5 est de mieux prendre en charge les domaines psychopathologiques spécifiques des patients pour optimiser les résultats individuels (Malaspina *et al.*, 2014).

C. Physiopathologie des symptômes négatifs

De nombreuses études ont comparé des patients présentant des symptômes négatifs persistants et prédominants à d'autres dépourvus de symptômes négatifs, afin de repérer les circuits principaux touchés (Carpenter *et al.*, 1988, Carpenter *et al.*, 1999, Kirkpatrick *et al.*, 2001, Buchanan, 2007, Kaiser *et al.*, 2010). Différentes techniques ont été utilisées :

l'imagerie structurale par résonance magnétique (IRM) a permis de visualiser les modifications de volume de la substance grise des structures cérébrales spécifiques, l'IRM de diffusion d'examiner les perturbations de la substance blanche, et la neuro-imagerie fonctionnelle, principalement l'IRM fonctionnelle (IRMf) et la tomographie à émission à photon (SPECT), de montrer les modifications de l'activité neuronale de régions cérébrales impliquées dans les symptômes négatifs.

1. Apports de l'imagerie structurale

a) Lobes temporaux

L'imagerie structurale a montré une association entre les symptômes négatifs et une diminution du volume de la substance grise au niveau du lobe temporal, en particulier le gyrus temporal supérieur (Sanfilipo *et al.*, 2000, Yamasue *et al.*, 2004, Galderisi *et al.*, 2008, Cascella *et al.*, 2010, Benoit *et al.*, 2012, Fischer *et al.*, 2012, Fusar-Poli *et al.*, 2012, Hovington et Lepage, 2012, Vita *et al.*, 2012, Fusar-Poli *et al.*, 2013). Le lobe temporal est fortement interconnecté avec le lobe frontal et deux études structurales de la substance blanche (Thoma *et al.*, 2005, Kim *et al.*, 2014) suggèrent que la perturbation de cette connexion est liée à la genèse des symptômes négatifs.

b) Lobes frontaux

Une réduction de volume de la substance grise a été trouvée dans différentes sous-régions frontales (Hovington et Lepage, 2012), incluant (1) le gyrus frontal inférieur, composante essentielle de la cognition sociale (Adolphs, 2009, Millan *et al.*, 2012), et (2) le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur, en lien avec les circuits de la récompense (Sanfilipo *et al.*, 2000, Yamasue *et al.*, 2004, Stip *et al.*, 2005, Galderisi *et al.*, 2008, Schobel *et al.*, 2009, Takayanagi *et al.*, 2010, Bergé *et al.*, 2011, Nakamura *et al.*, 2013, Nestor *et al.*, 2013, Takayanagi *et al.*, 2013, Filippi *et al.*, 2014).

A l'inverse et de manière inattendue, le cortex préfrontal dorsolatéral n'a montré que des modifications modestes et variables de volume, malgré son implication dans le déficit de comportement orienté vers la récompense (Kring et Barch, 2014). Toutefois, il a été montré que ces changements de volume ne sont pas nécessairement corrélés aux symptômes négatifs,

mais plutôt à un dysfonctionnement cognitif (Baaré *et al.*, 1999, Stip *et al.*, 2005, Galderisi *et al.*, 2008, Schobel *et al.*, 2009, Takayanagi *et al.*, 2010, Benoit *et al.*, 2012, Fischer *et al.*, 2012, Hovington et Lepage, 2012, Volpe *et al.*, 2012, Behere, 2013).

Par contre, la réduction de volume de la substance blanche a été corrélée avec la gravité des symptômes négatifs et suggère une connectivité réduite : (1) entre les sous-territoires du cortex préfrontal, (2) entre le cortex préfrontal et d'autres régions corticales comme les cortex temporaux, insulaire et occipital et (3) de structures sous-corticales comme le striatum (Galderisi *et al.*, 2008, Zetzsche *et al.*, 2008, Cascella *et al.*, 2010, Hoe *et al.*, 2012, Lee *et al.*, 2013, Voineskos *et al.*, 2013, Bracht *et al.*, 2014).

2. Apports de l'imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle a permis de visualiser les anomalies des lobes temporaux liées aux symptômes négatifs, notamment une hypoactivité prédominante à droite. En outre, les symptômes négatifs sont corrélés avec une connectivité réduite du gyrus temporal supérieur aux régions corticofrontales comme le cortex cingulaire antérieur (Potkin *et al.*, 2002, Cohen *et al.*, 2007, Ke *et al.*, 2010, Benoit *et al.*, 2012, Millan *et al.*, 2012).

En ce qui concerne le cortex préfrontal, plusieurs études suggèrent qu'un dysfonctionnement du cortex préfrontal ventromédian est corrélé avec les symptômes négatifs (Park *et al.*, 2009, Mazza *et al.*, 2013, Orliac *et al.*, 2013). D'autre part, on observe des rapports d'activité anormale dans le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Stip *et al.*, 2005, Kanahara *et al.*, 2013). Des changements semblables ont été observés dans l'insula et son interaction avec le cortex cingulaire antérieur semble être perturbée dans la schizophrénie (Gradin *et al.*, 2013, Manoliu *et al.*, 2013).

Une hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral gauche est également associée aux symptômes négatifs (Semkovska *et al.*, 2001, Dlabac de Lange, 2010), même si son implication et les mécanismes physiopathologiques sous-tendus restent encore à explorer.

En conclusion, d'après les données structurelles et fonctionnelles disponibles, les symptômes négatifs sont liés à une hypoactivité de divers sous-territoires du lobe temporal et du cortex

préfrontal, ainsi qu'à des défauts de communication entre le cortex préfrontal, notamment le CPFDL, avec les lobes temporaux et probablement insulaire, pariétal et occipital.

3. Apports neurobiologiques

Les études en spectroscopie par résonance magnétique ont montré que ces anomalies structurales et fonctionnelles pourraient avoir un substrat biochimique. En effet, les réductions des taux de N-Acétyl Aspartate (Tanaka *et al.*, 2006) ou du glutathion (Do *et al.*, 2000) qui reflètent la densité et le fonctionnement neuronal, sont corrélées avec la sévérité des symptômes négatifs (Brunelin, 2009).

Les bases neurobiologiques des symptômes négatifs ont été modélisées selon une réduction de disponibilité des neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine, noradrénaline, sérotonine) (Winograd-Gurvich, 2006).

a) Hypothèse dopaminergique

L'hypothèse dopaminergique a été la plus développée dans la schizophrénie pour expliquer les différentes dimensions cliniques. Elle suggère qu'il existe une hypodopaminergie tonique (mésocorticale) associée aux symptômes négatifs et une hyperdopaminergie phasique (mésolimbique) associée aux symptômes positifs (Goto et Grace, 2007).

Cette hypothèse a été sous-tendue par le fait que l'augmentation de dopamine, induite notamment par les amphétamines et la cocaïne, entraîne des symptômes psychotiques alors que le blocage des récepteurs D2 par les traitements antipsychotiques réduit les symptômes psychotiques. Mais cette hypothèse s'est confrontée à plusieurs limites, notamment la résistance de certains patients aux traitements antipsychotiques et l'efficacité limitée de ces derniers sur les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs.

L'hyperactivation dopaminergique mésolimbique n'apporte qu'une explication partielle sur l'étiologie des symptômes positifs de la schizophrénie et pourrait représenter une voie finale commune de dysrégulation avec d'autres neurotransmetteurs ou récepteurs ou voies neuronales.

Certains auteurs suggèrent que les symptômes négatifs seraient dus à un défaut de transmission synaptique au niveau des récepteurs dopaminergiques D1 des aires de projections mésocorticales, comme le cortex préfrontal (Seeman *et al.*, 1994, Okubo *et al.*, 1997) et plus particulièrement le CPFDL, responsable d'un déficit en dopamine (Stahl, 2004).

b) Hypothèse glutamatergique

Le système glutamatergique est un système ubiquitaire et excitateur. Cinq voies glutamatergiques seraient impliquées dans la schizophrénie : la voie cortex préfrontal-tronc cérébral, la voie cortex préfrontal-striatum, la voie cortex préfrontal-thalamus, la voie thalamus-cortex et la voie cortex préfrontal-cortex préfrontal. Un hypofonctionnement des récepteurs NMDA au glutamate serait à l'origine d'une activité glutamatergique excessive qui pourrait être impliquée dans les symptômes négatifs de la schizophrénie (Javitt, 2002, Tsai, 2002, Sendt, 2012).

c) Hypothèse sérotoninergique

Sur le même modèle, on évoque un déséquilibre cortico-sous-cortical mettant en jeu un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal et une hyperactivité sérotoninergique sous-corticale.

Les observations concernant une association entre un taux faible de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien et une atrophie corticale, ainsi qu'une réduction de la densité des récepteurs 5-HT₂ et des sites de recapture au niveau du cortex frontal, pourraient être en faveur d'un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal responsable des symptômes négatifs (Rao *et al.*, 1994).

d) Hypothèse noradrénergique

Une hypoactivité du système noradrénergique a également été suggérée par Yamamoto (2004).

Un taux plasmatique élevé du MHPG, métabolite principal de la noradrénaline, ainsi que des taux plus faibles d'HVA ont été retrouvés chez des schizophrènes déficitaires.

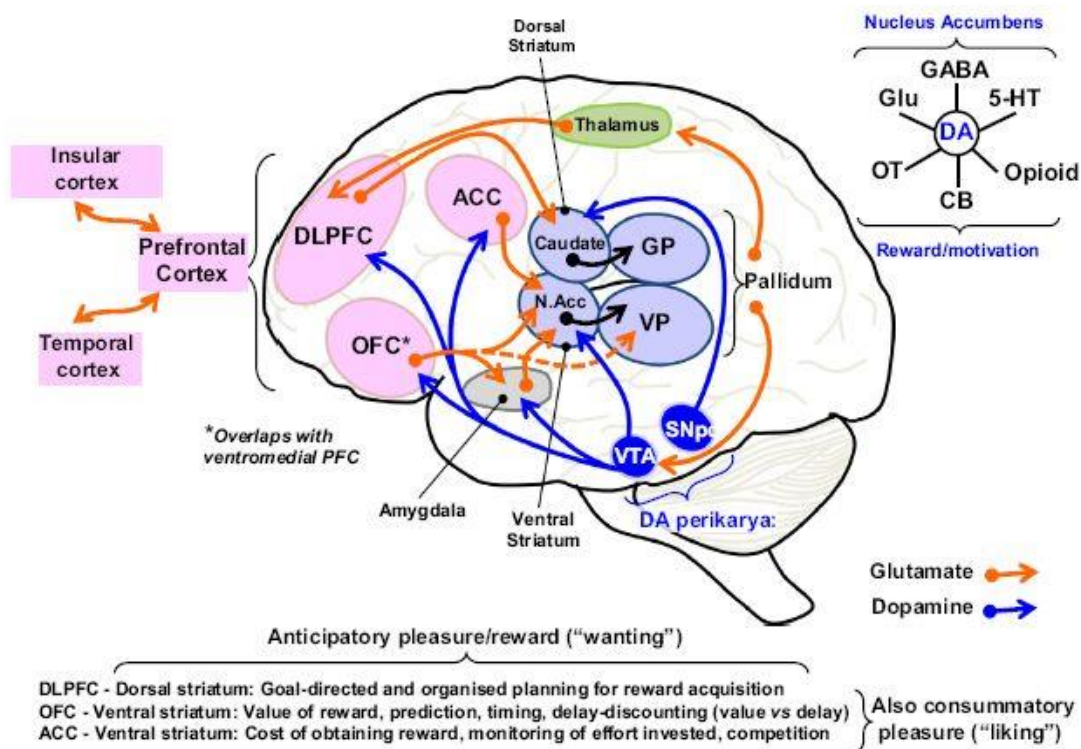


Figure 5 : Représentation schématique des circuits cérébraux impliqués dans les symptômes négatifs, en particulier dans l'anhédonie anticipatoire (Millan, 2014)

Les symptômes négatifs sont reliés à des perturbations des réseaux cortico-fronto-temporaux. L'amotivation et l'anhédonie anticipatoire impliquent une rupture de boucle cortico-striatale. Ces sous-domaines de symptômes négatifs suggèrent des voies de transmission, anatomiquement et fonctionnellement distinctes bien qu'interdépendantes, allant du cortex préfrontal au striatum dorsal ou ventral.

D. Evaluation des symptômes négatifs

Différentes échelles de mesure ont été proposées pour évaluer les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Les deux plus anciennes et communément utilisées sont la PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale) (Kay *et al.*, 1987) et la SANS (Scale of the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen, 1982).

La PANSS a été conçue pour une évaluation globale de la psychopathologie de la schizophrénie (Kay *et al.*, 1987) dont les symptômes négatifs autour de 7 items : l'émoussement de l'expression émotionnelle, le retrait affectif, un mauvais contact, le repli social passif / apathique, les difficultés d'abstraction, l'absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation et les pensées stéréotypées.

La SANS est l'une des premières échelles à évaluer spécifiquement les symptômes négatifs à travers cinq sous-échelles : l'affect émoussé ou inapproprié, l'alogie, l'avolition-apathie, l'anhédonie-retrait social et l'attention. Le dernier item (attention) a été écarté des symptômes négatifs par la suite, l'anhédonie et le retrait social ont été séparés en deux entités distinctes et l'affect inapproprié a été détaché comme étant plus proche de la désorganisation psychique (Miller *et al.*, 1993).

D'autres échelles sont retrouvées dans la littérature : NSA (Negative Scale Assessment) (Alphs *et al.*, 1989), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall *et al.*, 1962), SDS (Schedule for the Deficit Syndrome) (Kirkpatrick *et al.*, 1989), Krawiecka-Manchester Scale (Krawiecka *et al.*, 1977), NSS (Negative Symptoms Scale) (Lewine *et al.*, 1983), NSS Pogue-Geile et Harrow (1985), EBS (Emotional Blunting Scale) (Abrams *et al.*, 1978). Ces nombreux outils ont révélé le manque de consensus sur les caractéristiques des symptômes négatifs et leurs méthodes d'évaluation.

La déclaration de consensus NIMH (Kirkpatrick *et al.*, 2006) a permis de préciser les cinq sous-domaines de symptômes négatifs reconnus actuellement que sont : l'affect émoussé, l'alogie, le retrait social, l'anhédonie et l'avolition. D'autre part, comme développé précédemment, les auteurs actuels séparent deux dimensions cliniques distinctes (la diminution de l'expression émotionnelle et les troubles de la volition), sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques différents et suggèrent qu'elles devraient être examinées séparément (Blanchard et Cohen, 2006).

Deux nouvelles échelles ont été développées dans ce contexte :

La BNSS (Brief Negative Symptoms Scale) a été conçue pour distinguer ces deux entités (motivation et plaisir d'une part, expression émotionnelle d'autre part). Elle permet également de distinguer l'anhédonie anticipatoire de l'anhédonie consommatoire (Kirkpatrick, 2011).

La CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) a été développée par la NIMH et propose également d'évaluer séparément l'expression et la motivation / plaisir. La sous-échelle motivation / plaisir est associée à tous les aspects du fonctionnement et la sous-échelle expression est associée à l'autonomie et au fonctionnement familial. Ces deux échelles sont actuellement en cours de traduction et d'évaluation.

Nous proposerons dans notre étude de considérer les différentes dimensions cliniques dans les considérations actuelles à travers l'interprétation de la PANSS et de la SANS.

Domaine des symptômes	SANS	PANSS	BNSS	CAINS
Affect émoussé	Expression du visage immuable	Affect émoussé	Expression du visage	Expression du visage
	Diminution des mouvements spontanés		Expression de la voix	Expression de la voix
	Manque de gestes expressifs		Gestes expressifs	Gestes expressifs
	Mauvais contact visuel			
	Absence de réponse affective			
	Manque d'inflexions vocales			
	Affect inapproprié			
Alogie	Pauvreté du discours	Manque de spontanéité et de flux de la conversation	Quantité de discours	Quantité de discours
	Pauvreté du contenu du discours		Élaboration spontanée	
	Barrages			
	Augmentation de la latence de réponse			
Retrait social	Intérêt et activité sexuelle	Retrait émotionnel	Retrait social : comportement	Motivation pour les relations de couple et la famille
	Capacité à sentir l'intimité et la proximité	Mauvais contact	Retrait social: expérience interne	Motivation pour les relations amicales et amoureuses
	Relations avec les amis et les pairs	Retrait social passif / apathique		
Avolition	Toilette et hygiène		Avolition: comportement	
	Maintien au travail, à l'école		Avolition: expérience interne	Motivation pour l'école et le travail
	Anergie physique			Motivation pour les activités récréatives
Anhédonie	Intérêts et activités de loisirs		Intensité du plaisir lors des activités	Fréquence des activités de loisirs agréables - la semaine dernière
				Fréquence des activités de loisirs agréables attendues - la semaine prochaine
			Fréquence des activités agréables	Fréquence des activités sociales agréables - la semaine dernière
			Intensité du plaisir attendu des activités futures	Fréquence des activités sociales agréables attendues - la semaine prochaine
				Fréquence des activités de travail et d'études agréables attendues - la semaine prochaine
Autre	Inattention sociale	Difficulté dans la pensée abstraite	Absence de réaction adaptée au stress	
	Inattention lors des essais de l'état mental	Pensée stéréotypée		

Tableau 2 : Items de la SANS, la PANSS, la BNSS et la CAINS (Marder et Kirkpatrick, 2014)

E. Pronostic fonctionnel, retentissement des symptômes négatifs

La schizophrénie est généralement marquée par un retentissement sévère sur le plan fonctionnel (McGlashan, 1988, Jobe et Harrow, 2005). De nombreuses études ont montré que la gravité des symptômes négatifs est corrélée à de moins bons résultats fonctionnels dans la schizophrénie. Plus les symptômes négatifs sont sévères, plus le retentissement est important sur le plan de l'insertion professionnelle, l'intégration familiale, le fonctionnement social, la participation à des activités récréatives et la qualité de vie (Ho *et al.*, 1998, Blanchard *et al.*, 2005, Malla et Payne, 2005, Milev *et al.*, 2005, Rosenheck *et al.*, 2006, Leifker *et al.*, 2009, Hunter et Barry, 2012, Rabinowitz *et al.*, 2012, Verma *et al.*, 2012).

Parmi les sous-dimensions des symptômes négatifs, l'amotivation est particulièrement impliquée dans les résultats fonctionnels dans la schizophrénie (Sayers *et al.*, 1996, Green *et al.*, 2012). De nombreux travaux ont montré une corrélation entre les troubles de la motivation et le pronostic fonctionnel, dès le premier épisode psychotique comme dans les formes chroniques (Nakagami *et al.*, 2008, Faerden *et al.*, 2010, Foussias *et al.*, 2010, Konstantakopoulos *et al.*, 2011, Evensen *et al.*, 2012, Kring *et al.*, 2013).

Les autres sous-dimensions ont été explorées. L'anhédonie (Gard *et al.*, 2007, Strauss *et al.*, 2011) et la diminution de l'expression émotionnelle (Sayers *et al.*, 1996, Foussias *et al.*, 2009, Green *et al.*, 2012, Kring *et al.*, 2013) semblent impliquées bien que les études soient contradictoires.

Le dysfonctionnement cognitif, comprenant à la fois les fonctions neurocognitives et la cognition sociale, joue un rôle important dans la détermination des résultats fonctionnels dans la schizophrénie (Green *et al.*, 2000, Schmidt *et al.*, 2011).

Des questions émergent sur les interactions possibles entre les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Les études montrent que les symptômes négatifs et les troubles cognitifs sont liés de façon significative aux résultats fonctionnels ; toutefois les symptômes négatifs semblent jouer un rôle supplémentaire en étant médiateurs au moins partiellement entre neurocognition et fonctionnement (Lipkovich *et al.*, 2009, Ventura *et al.*, 2009, Ojeda *et al.*, 2012). D'autres explorations de ce rôle de médiation des symptômes négatifs ont révélé que les déficits de motivation semblent être particulièrement importants pour expliquer la relation

entre les troubles cognitifs (neurocognition et cognition sociale) et les résultats fonctionnels dans la schizophrénie (Nakagami *et al.*, 2008, Gard *et al.*, 2009, Green *et al.*, 2012).

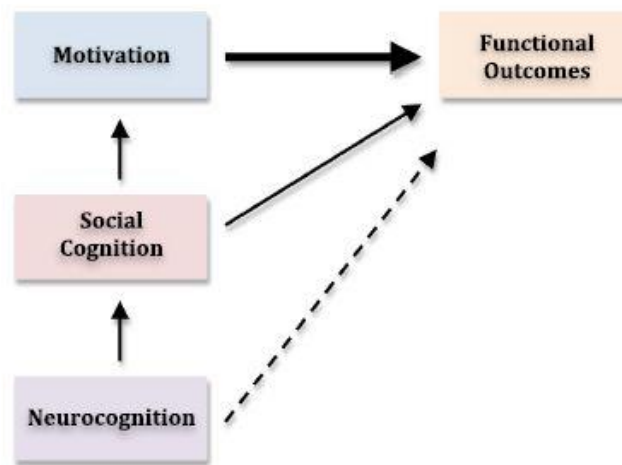


Figure 6 : Neurocognition, cognition sociale et motivation (Foussias, 2014)

F. Prise en charge des symptômes négatifs

1. Pharmacologie

a) Neuroleptiques de première génération

Les traitements neuroleptiques ont une efficacité établie sur les symptômes positifs de la schizophrénie par leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2, mais leur efficacité n'est pas démontrée sur les symptômes négatifs.

Les études pharmacologiques des antipsychotiques de première génération (la chlorpromazine, la fluphénazine et l'halopéridol) dans les années 1980 n'ont pas montré d'efficacité sur les symptômes négatifs (Meltzer *et al.*, 1986). De plus, ces molécules induisent des effets indésirables (troubles de la motricité, dépression) pouvant mimer des symptômes négatifs, en réalité secondaires aux neuroleptiques (effet iatrogène).

b) Antipsychotiques atypiques

Lors de l'introduction des antipsychotiques de deuxième génération ou antipsychotiques atypiques à la fin des années 1980, il a d'abord été suggéré que les symptômes négatifs pouvaient être traités efficacement pharmacologiquement (Moller, 1998). En plus de leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2, ils possèdent également des affinités différentes pour d'autres neurotransmetteurs et leurs récepteurs, pouvant contribuer à des effets thérapeutiques sur les symptômes psychotiques et thymiques. Plus précisément, l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine ainsi que les sous-types de récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques ont été impliqués dans le mode d'action des antipsychotiques atypiques (Horacek *et al.*, 2006).

Cependant, les études sur l'efficacité des antipsychotiques atypiques sont contrastées. Alors que certaines méta-analyses ont montré la supériorité statistique des antipsychotiques de deuxième génération sur les antipsychotiques de première génération (l'halopéridol le plus souvent) dans le traitement des symptômes négatifs, d'autres n'ont trouvé aucune différence en termes d'efficacité clinique (Leucht *et al.*, 2009, Hartling *et al.*, 2012).

Les nouveaux traitements antipsychotiques ont permis de diminuer les effets secondaires de type extrapyramidaux mais leur efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs reste très partielle (Keefe, 2004, Ehrhart *et al.*, 2006, Lecrubrier *et al.*, 2006, Stahl *et al.*, 2007).

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont beaucoup plus résistants aux traitements pharmacologiques actuels que les symptômes positifs (Ehrhart *et al.*, 2006). Il n'y a pas à ce jour d'agent pharmacologique ayant une indication dans le traitement des symptômes négatifs, à l'exception de l'amisulpride dans certains pays (comme le Royaume-Uni ou l'Australie). Les symptômes négatifs sont corrélés à un mauvais pronostic fonctionnel à long terme (Ventura *et al.*, 2009), d'où l'importance de développer de nouveaux traitements.

La FDA (Food and Drug Administration) a ainsi conclu qu'aucun traitement actuel n'a d'action spécifique sur les symptômes négatifs et qu'il est nécessaire de promouvoir des études pharmacologiques spécifiques sur cette cible clinique (Laughren, 2006, Laughren et Levin, 2011). L'Agence européenne des médicaments a également proposé des recommandations dans la recherche sur les symptômes négatifs.

Il apparaît donc que la prise en charge médicamenteuse seule ne suffit pas et qu'il est nécessaire de développer des thérapies complémentaires qu'elles soient psycho-sociales ou biologiques.

Les études publiées à ce jour avec d'autres molécules (antidépresseurs, antiépileptiques, agonistes NMDA ou nicotiques) restent décevantes (Tsai, 2010). Les inhibiteurs de la recapture de la glycine ont été une piste de recherche intéressante mais les essais de phase III n'ont pas montré de différence significative par rapport au placebo (Arango *et al.*, 2014, Blatter *et al.*, 2014, Bugarski-Kirola *et al.*, 2014)

2. Autres types de prises en charge

Plusieurs types d'interventions non médicamenteuses existent, mais les publications concernant ce type de prise en charge sont peu nombreuses. On peut noter que les thérapies cognitives et comportementales ont montré une efficacité modérée dans la prise en charge des symptômes négatifs (Wykes *et al.*, 2008). La remédiation cognitive a sa place dans la prise en charge des troubles cognitifs associés ou non aux symptômes négatifs, de même que la réhabilitation psychosociale, incluant la formation aux habiletés sociales et la réadaptation par le travail qui améliore les troubles cognitifs, les symptômes négatifs et la qualité de vie (Bio et Gattaz, 2011). On peut également évoquer la psychoéducation et notamment l'éducation thérapeutique qui a fait l'objet de recommandations (Xia *et al.*, 2011).

3. Techniques de stimulation non invasives

Deux techniques de stimulation cérébrale non invasives sont actuellement en plein essor : la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et plus récemment la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS).

La rTMS est maintenant utilisée dans une gamme variée de troubles neurologiques et psychiatriques (douleurs neuropathiques, dépression, hallucinations auditives dans la schizophrénie...). Comme nous le verrons plus loin, cette technique pourrait également être indiquée dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

La tDCS est utilisée dans le but d'étudier et de traiter (dans le traitement de) plusieurs pathologies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la réhabilitation post-AVC, la dépression et la mémoire de travail chez les sujets sains. Son efficacité sur les symptômes négatifs est en cours d'évaluation.

Nous développerons plus loin ces techniques prometteuses dans un chapitre dédié.

Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes négatifs déterminent le pronostic fonctionnel de la schizophrénie et sont susceptibles d'être améliorés par la rTMS. Nous nous intéressons maintenant à une autre dimension psychopathologique de la schizophrénie également importante au niveau du retentissement fonctionnel : les troubles de la cognition sociale.

II. La cognition sociale dans la schizophrénie

A. Introduction

La cognition sociale est définie comme l'ensemble des opérations mentales qui sous-tendent les interactions sociales. Elle comprend quatre domaines principaux (Green *et al.*, 2008) : la théorie de l'esprit, le traitement émotionnel (perception et production), la perception et les connaissances sociales, et le style d'attribution.

En 2006, le comité de recherche MATRICS a placé la cognition sociale comme un des domaines prioritaires de recherche dans la schizophrénie.

De nombreux travaux ont mis en évidence un déficit majeur en cognition sociale chez les patients souffrant de schizophrénie (Penn, 1997, Green *et al.*, 2005, Penn, 2008, Green *et al.*, 2008), ainsi que son retentissement sur le fonctionnement social, professionnel et interpersonnel (Couture *et al.*, 2006, Fett *et al.*, 2011).

L'altération du fonctionnement social affecte l'habilité à avoir des relations sociales satisfaisantes, la capacité à garder un emploi et à accomplir ses besoins personnels en interaction avec l'environnement. Elle peut persister malgré l'instauration d'un traitement antipsychotique et a tendance à rester stable ou à s'aggraver au cours du temps.

Nous nous concentrerons sur les processus cognitifs et émotionnels de la théorie de l'esprit qui sont directement impliqués dans l'altération du fonctionnement social.

B. La Théorie de l'esprit

1. Définition et historique

Premack et Woodruff (1978), primatologues, ont défini pour la première fois le concept de la théorie de l'esprit comme « la capacité à se représenter les états mentaux d'autrui et à utiliser ces représentations pour comprendre, prédire et juger leurs comportements ».

De nombreux travaux ont tenté d'étudier la psychopathologie et l'impact de la théorie de l'esprit sur le fonctionnement social. Frith (1992) est l'un des premiers à montrer un déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie.

2. Liens entre la théorie de l'esprit et les autres dimensions cliniques

Frith (1992) rapproche certains symptômes cliniques de la schizophrénie et des troubles du spectre autistique, notamment le retrait social et l'émoussement affectif. Il postule que les performances en théorie de l'esprit seraient les plus altérées chez les patients présentant des symptômes négatifs (retrait social, émoussement des affects) et une désorganisation psychique, étant donné leur incapacité à se représenter les états mentaux d'autrui, alors que chez les patients dont les symptômes paranoïdes prédominent, le déficit en théorie de l'esprit serait lié aux difficultés spécifiques de représentation des intentions d'autrui. Il suggère également que les capacités en théorie de l'esprit seraient relativement préservées avant l'entrée en schizophrénie (marqueur état).

Une autre approche, le modèle de Versailles, suggère que les capacités en théorie de l'esprit seraient davantage corrélées à la désorganisation psychique. Les troubles de la pensée, du langage et de la communication rendraient plus difficiles le traitement des informations contextuelles et de sélection de la réponse appropriée (Hardy Baylé, 1994).

Abu-Akel (1999) a proposé une autre approche en évoquant une « hyper théorie de l'esprit » chez les patients présentant des symptômes positifs au premier plan, responsables d'hypothèses erronées concernant les états mentaux d'autrui.

3. Marqueur trait ou état ?

Le déficit de la théorie de l'esprit doit-il être envisagé comme un état, c'est-à-dire fluctuant avec la symptomatologie, ou un trait, c'est-à-dire un marqueur de vulnérabilité prédisposant au développement de la schizophrénie et stable dans le temps ?

La majorité des études sur la théorie de l'esprit dans la schizophrénie met en évidence une corrélation entre la sévérité des symptômes et les résultats aux tests de théorie de l'esprit. Des liens entre déficit en théorie de l'esprit et les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie ont été établis, concernant les symptômes délirants (Frith et Corcoran, 1996, Corcoran *et al.*, 1997), la désorganisation psychique (Sarfati *et al.*, 1997) et la symptomatologie négative (Pickup et Frith, 2001, Mazza *et al.*, 2012). Ces éléments sont en faveur d'un déficit secondaire, dépendant la symptomatologie clinique et donc susceptible d'évoluer (état).

D'autres travaux suggèrent une stabilité du déficit en théorie de l'esprit, et ce indépendamment de l'évolution des troubles (Herold *et al.*, 2002, Fiszdon *et al.*, 2012). D'autre part, la présence d'un déficit en théorie de l'esprit chez des sujets avec des traits schizotypiques (Pickup *et al.*, 2006, Chung *et al.*, 2008) ou présentant d'autres diagnostics psychiatriques pouvant se manifester par des symptômes positifs et négatifs (Corcoran *et al.*, 2008, Wang *et al.*, 2008) est en faveur d'un marqueur trait.

Green *et al.* (2012) ont montré que le déficit en théorie de l'esprit et son retentissement sur le fonctionnement social peuvent être observés aux différents stades de la maladie, chez des patients à haut risque clinique, lors d'un premier épisode schizophrénique, à un an d'évolution de la maladie et après une évolution chronique. Ils évoquent donc la notion de marqueur de vulnérabilité. La méta-analyse de Biederman *et al.* (2012) soutient l'hypothèse d'un marqueur trait concernant le déficit en théorie de l'esprit.

Aujourd'hui, on peut donc considérer le déficit en théorie de l'esprit comme étant un marqueur trait de la schizophrénie pouvant être modulé par la symptomatologie clinique (état).

C. Composante cognitive et affective

On distingue deux sous-domaines de théorie de l'esprit : une composante cognitive et une composante affective, sous-tendues par des processus cérébraux distincts (Shamay-Tsoory *et al.*, 2007, Kalbe *et al.*, 2010). La composante cognitive est définie comme la capacité à se représenter les états épistémiques des autres individus (qui renvoient aux connaissances qu'ils

ont sur le monde). Elle permet de comprendre, d'inférer ou de raisonner sur leurs pensées, leurs croyances ou encore leurs intentions, indépendamment de toute connotation émotionnelle. La composante affective correspond à la capacité à se représenter les états affectifs des autres, à comprendre et déduire leurs émotions et sentiments. Elle permet d'interpréter la valence et la signification émotionnelle des actions et des intentions des autres dans un contexte social (Coricelli, 2005).

Dans la schizophrénie, la théorie de l'esprit affective apparaît plus déficiente que la théorie de l'esprit cognitive. Des études d'activation en neuro-imagerie chez les sujets sains révèlent une certaine indépendance fonctionnelle entre théories de l'esprit cognitive et affective, avec une implication du cortex préfrontal dorsolatéral pour la théorie de l'esprit cognitive et du cortex préfrontal ventromédian dans la prise de perspective émotionnelle, comme développé plus loin.

1. Le paradigme des fausses croyances, marqueur de la composante cognitive

La théorie de l'esprit est caractérisée par deux niveaux de complexité : une théorie de l'esprit de premier ordre (ou premier degré) qui concerne les représentations qu'a une personne sur le monde (Je pense que...) et une théorie de deuxième ordre (ou deuxième degré) qui se rapporte aux représentations d'une première personne sur les états mentaux d'une seconde (Je sais qu'il pense que...) (Perner et Wimmer, 1985, Happé *et al.*, 1994, Frith et Corcoran, 1996).

Les épreuves de fausses croyances comme la TOM-15 permettent d'évaluer ces deux niveaux. Il s'agit de vignettes illustrant des histoires où le sujet doit inférer l'état mental d'une personne qui a une croyance erronée de la situation.

De nombreux travaux ont mis en évidence des échecs à ces tâches de fausses croyances de premier et de second ordre chez les patients schizophrènes (Frith et Corcoran, 1996, Corcoran *et al.*, 1997, Mazza *et al.*, 2001, Mazza *et al.*, 2012).

La méta-analyse de Sprong *et al.* (2007) a montré que le déficit en théorie de l'esprit était plus sévère chez les patients schizophrènes avec une désorganisation psychique par rapport aux autres dimensions cliniques et que les patients avec une symptomatologie négative

prédominante avaient de moins bons résultats en théorie de l'esprit par rapport aux sujets en rémission.

La méta-analyse de Bora *et al.* (2009) confirme que les patients schizophrènes ont de moins bonnes performances dans tous les domaines de cognition sociale comparativement à des sujets témoins.

2. La reconnaissance des émotions faciales, marqueur de la composante affective

Depuis plusieurs années, de nombreux travaux se sont intéressés à la reconnaissance des émotions faciales. L'évaluation de la reconnaissance d'états mentaux complexes faisant intervenir la perception émotionnelle est un bon moyen d'évaluer la composante affective de la théorie de l'esprit.

Dans la schizophrénie, un déficit en reconnaissance des émotions faciales a été montré comparativement à des sujets sains contrôles (Morrisson *et al.*, 1988, Kohler *et al.*, 2000, Edwards *et al.*, 2002, Baudoin *et al.*, 2006).

La reconnaissance de l'ensemble des émotions faciales est altérée dans la schizophrénie, avec des variations d'intensité selon les émotions (Chambon *et al.*, 2006). Ce déficit serait un facteur trait de la maladie (Wölwer, 1996), c'est-à-dire qu'il serait présent dès le début des troubles, mais aussi durant toutes les phases de la maladie (Edwards, 2001).

L'intensité du déficit de reconnaissance des émotions faciales est corrélée aux symptômes positifs et à la durée de la maladie (Kohler *et al.*, 2010). Sachs (2004) a montré une corrélation positive entre l'importance de l'atteinte de reconnaissance émotionnelle et l'importance des symptômes négatifs. Gur (2006) a montré que l'importance du l'émoussement affectif était un facteur prédictif du déficit de reconnaissance émotionnelle.

Pourtant, le déficit en reconnaissance des émotions reste peu sensible aux traitements antipsychotiques.

D. Liens entre cognition sociale et neurocognition

Plusieurs travaux ont montré que le déficit en théorie de l'esprit est au moins partiellement indépendant du fonctionnement cognitif (Brüne, 2005, Harrington *et al.*, 2005), même si la participation de certains processus cognitifs dans les performances en théorie de l'esprit reste discutée.

Fanning *et al.* (2012) se sont intéressés à une association possible entre les perturbations des fonctions neurocognitives et la cognition sociale dans la schizophrénie. Ils ont conclu qu'avoir un bon fonctionnement cognitif est une condition nécessaire, mais non suffisante, pour de bonnes performances dans le domaine de la cognition sociale.

1. Déficit en reconnaissance des émotions faciales et déficit attentionnel

Plusieurs travaux ont montré une corrélation entre le déficit en reconnaissance des émotions faciales et un déficit attentionnel, touchant notamment les processus permettant une extraction précoce de l'information (Addington *et al.*, 1998, Kohler, 2000, Combs 2004). Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse d'une origine attentionnelle du déficit en reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie s'appuie sur l'hypofonctionnement du cortex frontal mis en évidence par les études de neuro-imagerie (Mitchell, 2001) et son implication dans les fonctions exécutives et les capacités attentionnelles, mais également dans les tâches de reconnaissance des émotions faciales (Marinkovic, 2000). Cette hypothèse ne permet pas d'expliquer à elle seule le déficit en reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie, mais souligne la complexité des processus impliqués dans la théorie de l'esprit.

2. Théorie de l'esprit et fonctions exécutives

Il est légitime de s'intéresser aux relations entre la théorie de l'esprit et les fonctions exécutives, étant donné l'implication des régions frontales dans ces processus cognitifs (Glahn *et al.*, 2005).

Dans la schizophrénie, on observe un déficit en théorie de l'esprit et des troubles des fonctions exécutives, mais les études contrôlées ont permis de les discriminer (Langdon *et al.*, 2001, Janssen *et al.*, 2013).

La méta-analyse de Pickup *et al.* (2008) a conclu que la théorie de l'esprit et les fonctions exécutives constituent des domaines distincts de la cognition même si les dysfonctionnements exécutifs peuvent avoir un impact sur la théorie de l'esprit.

E. Bases neuroanatomiques de la théorie de l'esprit

Plusieurs régions cérébrales sont sollicitées dans l'élaboration de la théorie de l'esprit : les régions préfrontales, la région de l'amygdale et les régions de la jonction temporopariétale (Abu-Akel, 2003, Gallagher et Frith, 2003, Amadio et Frith, 2006, Decety et Lamn, 2007).

1. Les lobes préfrontaux

La contribution des régions préfrontales est le plus souvent mise en évidence dans l'élaboration de la théorie de l'esprit.

Plusieurs études ont montré de moins bonnes performances en théorie de l'esprit chez les patients ayant une atteinte préfrontale comparativement aux patients ayant une atteinte plus postérieure et aux sujets sains (Stone *et al.*, 1998, Blair et Cipolotti, 2000, Channon *et al.*, 2000, Rowe *et al.*, 2001, Stuss *et al.*, 2001, Apperly *et al.*, 2004, Shamay-Tsoory *et al.*, 2005, Shamay-Tsoory *et al.*, 2006, Shamay-Tsoory *et al.*, 2007).

On observe chez les sujets sains une augmentation d'activité du cortex préfrontal médian dans les tests de fausses croyances de premier et de deuxième niveau, comparativement à des tests contrôles (Gallagher *et al.*, 2000, Vogeley *et al.*, 2001, Gobbini *et al.*, 2007, Sommer *et al.*, 2007, Wakusawa *et al.*, 2007).

L'étude de patients avec des atteintes cérébrales préfrontales spécifiques permet d'observer des déficits sélectifs en théorie de l'esprit. On constate que les patients avec des atteintes du cortex préfrontal ventromédian et du cortex orbitofrontal font plus d'erreurs dans les tests avec

une composante affective, alors que les patients avec une atteinte du cortex dorsolatéral préfrontal font plus d'erreurs dans les tests avec une composante cognitive (Shamay-Tsoory *et al.*, 2006, Shamay-Tsoory *et al.*, 2007).

Les deux composantes, cognitive et affective, de la théorie de l'esprit seraient donc soutenues par des systèmes cérébraux en partie distincts. Les régions préfrontales joueraient *a priori* un rôle général dans la théorie de l'esprit cognitive, dite de base, alors que le cortex préfrontal ventromédian et le cortex orbitofrontal auraient un rôle plus spécifique dans la théorie de l'esprit affective.

2. Autres régions cérébrales impliquées

L'amygdale, impliquée dans la reconnaissance et la valence émotionnelle des stimuli sensoriels, apparaît jouer différents rôles selon le cours du développement de la théorie de l'esprit, en particulier sur la composante affective. La contribution des régions de la jonction temporo-pariétale est également souvent mise en évidence dans l'élaboration de la théorie de l'esprit, conjointement avec les régions préfrontales (Saxe *et al.*, 2003, Saxe *et al.*, 2005, Ciaramidaro *et al.*, 2007, Gobbini *et al.*, 2007, Kobayashi *et al.*, 2007, Sommer *et al.*, 2007, Lissek *et al.*, 2008).

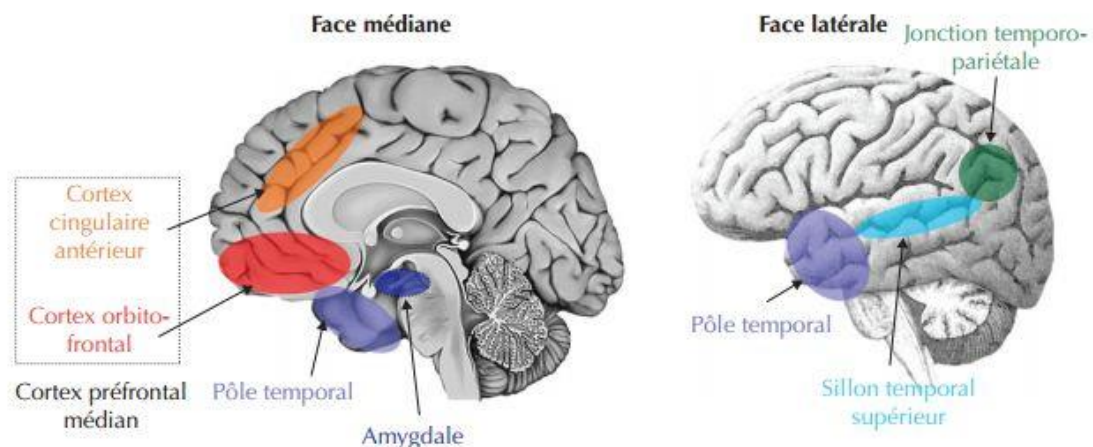


Figure 7 : Bases anatomiques de la théorie de l'esprit (Duval *et al.*, 2011)

F. Retentissement des troubles de la cognition sociale

La cognition sociale joue un rôle majeur dans le fonctionnement social, professionnel et interpersonnel (Couture *et al.*, 2006). Plusieurs travaux majeurs ont mis en évidence l'importance des troubles de la cognition sociale dans le pronostic fonctionnel des patients souffrant de schizophrénie (Penn *et al.*, 1991, Penn *et al.*, 1996, Green *et al.*, 2000, Kee *et al.*, 2003, Choi *et al.*, 2009, Fett *et al.*, 2011, Schmidt *et al.*, 2011). Comme l'ont montré plusieurs études, la cognition sociale joue un rôle de médiateur clé entre les processus neurocognitifs et le fonctionnement social (Vauth *et al.*, 2004, Allen *et al.*, 2007, Sergi *et al.*, 2007).

Pour certains auteurs, ce sont les performances en théorie de l'esprit (Brüne *et al.*, 2007), et notamment la théorie de l'esprit de second ordre (Roncone *et al.*, 2002), qui apparaissent comme le meilleur facteur prédictif du fonctionnement social global.

Pour d'autres, la reconnaissance des émotions apparaît comme un facteur indépendant au sein de la cognition sociale, soit comme modérateur (Nienow *et al.*, 2006), soit comme médiateur (Addington *et al.*, 2006).

L'altération du fonctionnement social est corrélée aux déficits en théorie de l'esprit affective et cognitive. Il a été montré que les déficits des processus émotionnels et de la perception sociale sont corrélés aux statuts professionnels et sociaux des patients schizophrènes (Hooker *et al.*, 2002, Kee *et al.*, 2003).

L'amélioration des troubles de la cognition sociale permettrait donc de diminuer le retentissement de la schizophrénie sur l'insertion sociale des personnes qui en souffrent (Peyroux *et al.*, 2013).

G. Prise en charge des troubles de la cognition sociale

Le retentissement des troubles de la cognition sociale sur le pronostic fonctionnel dans la schizophrénie justifie qu'on s'intéresse à leur prise en charge.

1. Traitements pharmacologiques

Les antipsychotiques de seconde génération n'ont pas montré d'amélioration sur les troubles de la cognition sociale, que ce soit sur la théorie de l'esprit (Sergi *et al.*, 2007) ou sur la reconnaissance des émotions faciales (Hempel *et al.*, 2010). De plus, les effets secondaires des traitements antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^{ème} génération peuvent majorer les troubles cognitifs, notamment les troubles attentionnels, et par conséquent les troubles de la cognition sociale.

D'autres traitements sont en cours d'étude sur le plan expérimental comme l'injection d'ocytocine. En effet, l'ocytocine est une hormone qui serait impliquée dans les comportements sociaux, en modulant l'activation de circuits liés à des compétences sociales de haut niveau. Dans la schizophrénie, plusieurs études ont montré que l'injection d'ocytocine intra-nasale pourrait avoir une efficacité clinique en diminuant les symptômes positifs et en améliorant la théorie de l'esprit (Pedersen *et al.*, 2011, Churchland *et al.*, 2012).

2. Interventions non médicamenteuses

D'autre part, le développement de la recherche en neurocognition ces dernières années a permis de concevoir des programmes de remédiation cognitive en ciblant spécifiquement certains troubles cognitifs.

Des interventions dites ciblées se sont développées, notamment dans le champ de la cognition sociale. Nous pouvons citer les programmes Tom Remed, le TAR (Training of Affect Recognition) et le METT (Micro Expression Training Tool).

D'autres interventions plus globales comme le SCIT (Social Cognition and Interaction Training) ont également été étudiées.

Les résultats sont prometteurs sur les troubles de la cognition sociale mais demandent à être validés et traduits à plus grande échelle.

Ce type d'approche semble donc d'un grand intérêt pour la prise en charge des difficultés des patients atteints de schizophrénie dans le champ de la cognition sociale. Le fait que la recherche sur cette thématique soit actuellement très active et que de nombreux programmes aient vu le jour ces dernières années, permet d'envisager un enrichissement futur des possibilités de prise en charge (Peyroux *et al.*, 2013).

Après avoir exploré les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie, voyons à présent la technique de rTMS et ses perspectives thérapeutiques dans la schizophrénie.

III. La Stimulation Magnétique Transcrânienne

A. Principes et mécanismes d'action

La technique de stimulation magnétique repose sur la loi d'induction électromagnétique découverte par Faraday en 1831 : l'application d'un champ magnétique très bref est capable d'induire un courant électrique dans un milieu conducteur situé à proximité du champ magnétique.

Un siècle et demi plus tard, Anthony Barker, un ingénieur anglais a développé en 1985 le premier appareil de stimulation magnétique transcrânienne permettant des applications cliniques et thérapeutiques (Barker *et al.*, 1985).

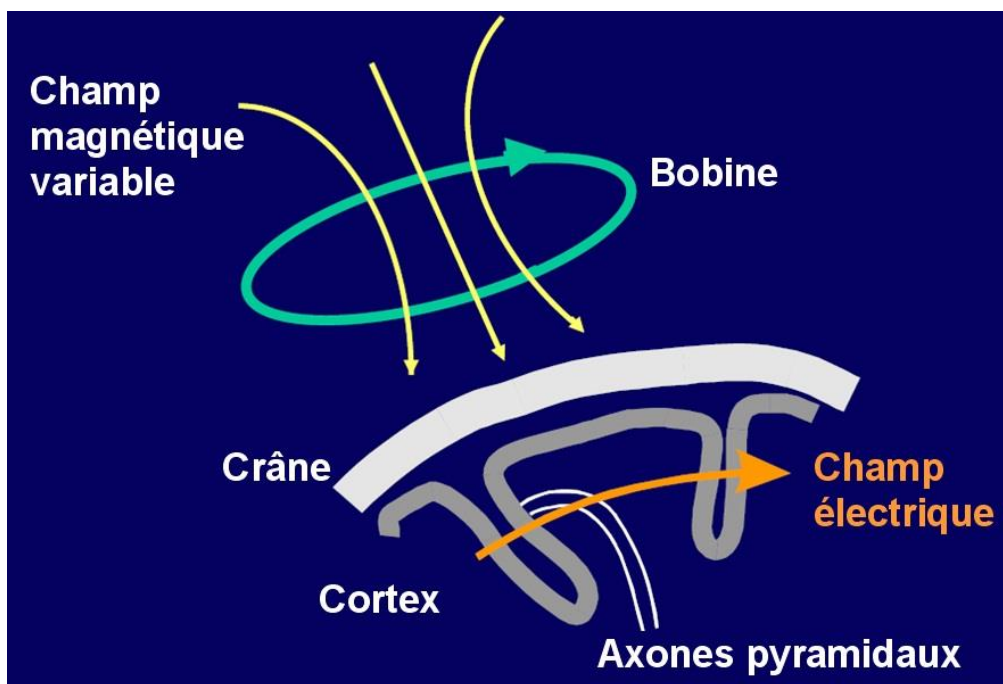


Figure 8 : Loi de Faraday appliquée à la stimulation magnétique transcrânienne

Le principe de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) consiste à délivrer une impulsion de courant électrique brève et puissante, libérée de façon intermittente par la décharge de condensateurs à travers une bobine circulaire ou en « forme de huit » dirigée vers le scalp. Le champ magnétique ainsi créé en regard du scalp ne subit que peu d'atténuation au niveau des structures extra-cérébrales (cuir chevelu, os du crâne, méninges et liquide céphalo-

rachidien) et permet d'induire un champ électrique suffisant pour dépolariser les axones superficiels et activer les réseaux de neurones du cortex cérébral sous-jacent ciblé. Plus les neurones sont de gros calibres et présentent des angulations, plus leur dépolarisation sera ample (Lefaucheur *et al.*, 2011).

Le principe de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) consiste à émettre une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné de façon à modifier durablement l'activité de la zone cible. Les résultats dépendent de différents paramètres : l'intensité de la stimulation, la région cérébrale à stimuler, la fréquence des trains d'impulsions délivrées, le nombre de trains de stimulation et leur durée.

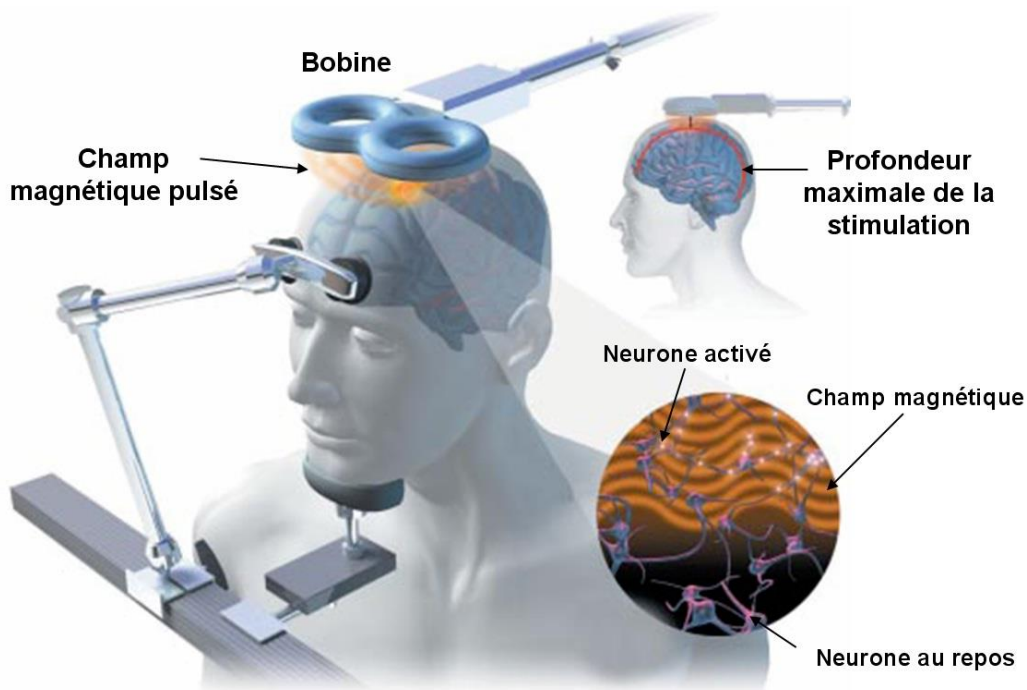


Figure 9 : Principe de la stimulation magnétique transcrânienne

Les effets de la TMS et de la rTMS ont été évalués principalement pour des stimulations du cortex moteur, à partir de la modulation de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM) chez des sujets sains, et leur extrapolation doit être extrêmement prudente pour des régions corticales autres que le cortex moteur, qui plus est, dans des conditions pathologiques (Lefaucheur *et al.*, 2014). Des travaux peu nombreux visent à étudier l'effet de la TMS et de la rTMS sur le cortex visuel chez l'homme ou l'animal (déclenchement de phosphène,

perturbation type lesion-like chez le chat) (Valero-Cabré, 2011), et plus récemment sur les potentiels évoqués dans d'autres aires cérébrales (Wozniak *et al.*, 2014).

1. Effet inhibiteur ou excitateur

La fréquence des trains d'impulsions est variable, de 0,1 à 100 Hz, sur une durée de quelques secondes à quelques minutes, avec une alternance de périodes de repos. Il est généralement admis que les stimulations à des fréquences inférieures à 5 Hz ont un effet rémanent inhibiteur sur la zone ciblée, tandis que celles ayant une fréquence supérieure à 5 Hz ont un effet excitateur (Siebner et Rothwell, 2003). Ces deux effets présentent un intérêt sur le plan thérapeutique en fonction de l'orientation de l'effet recherché sur le réseau cérébral stimulé.

Par exemple, dans le traitement de la dépression, on recherche un effet excitateur au niveau du CPFDL gauche et/ou un effet inhibiteur au niveau du CPFDL droit.

2. Variabilité importante, plasticité cérébrale

L'intensité du courant généré sur la zone cible dépend de nombreux paramètres physiques et biologiques, tels que le type et l'orientation de la bobine, la distance entre la bobine et le cerveau, la forme d'onde d'impulsion magnétique, l'intensité, la fréquence de stimulation et l'orientation respective dans le cerveau des champs de courant et des réseaux neuronaux.

Il existe une importante variabilité inter- et intra-individuelle des effets de la rTMS qui dépendrait également du niveau d'excitabilité corticale au moment de la stimulation. Cette notion fait référence au concept de plasticité cérébrale (Bienenstock *et al.*, 1982, Abraham et Tate, 1997, Turrigiano et Nelson, 2004).

L'impact de la plasticité cérébrale liée à la pathologie et aux traitements pharmacologiques doit également être pris en compte dans la variabilité des réponses à la rTMS. En outre, l'âge, le sexe et les aspects génétiques peuvent aussi modifier les effets biologique et clinique de la rTMS (Lefaucheur *et al.*, 2011, Lefaucheur *et al.*, 2014).

3. Persistance des effets

Les effets de la stimulation magnétique peuvent être observés bien au-delà de la durée de la stimulation. La durée de ce post-effet est corrélée au nombre de chocs délivrés et celui-ci peut persister plusieurs minutes après l'arrêt d'un train unique de stimulation. Cette dissociation entre la durée de la stimulation et celle de l'effet biologique a déjà été retrouvée dans les données de l'expérimentation animale faisant état d'une augmentation durable de l'efficacité synaptique après stimulation par trains répétitifs à haute fréquence (Lefaucheur *et al.*, 2011, Lefaucheur *et al.*, 2014). Dans un objectif thérapeutique, il est nécessaire de réaliser des séances rapprochées pendant plusieurs jours à plusieurs semaines pour obtenir un effet cliniquement significatif et durable. Ainsi, certains auteurs proposent des séances de près de 40 minutes, et 6 000 impulsions par séance (George *et al.*, 2010), d'autres prônent pour la « combative TMS » en proposant 4 à 5 séances quotidiennes (Holtzheimer *et al.*, 2010, Zeeuws *et al.*, 2011, Baeken *et al.*, 2013).

4. Effets à distance

En fonction des propriétés et de l'orientation des fibres nerveuses de la région corticale stimulée, un stimulus magnétique peut activer des circuits inter-neuronaux localement, mais aussi à distance par l'intermédiaire des fibres de projection sur des structures éloignées (Fox *et al.*, 1997, Siebner *et al.*, 2008, Di Lazzaro *et al.*, 2011, Lefaucheur, 2012). On sait par exemple qu'un stimulus au niveau du cortex moteur peut entraîner, quelques millisecondes plus tard, un effet inhibiteur ou facilitateur au niveau de l'aire motrice controlatérale par interaction inter-hémisphérique entre les réseaux homologues du cortex moteur primaire.

Plusieurs travaux ont également montré que la stimulation magnétique pouvait augmenter la libération de neurotransmetteurs et modifier la sensibilité des récepteurs. Ainsi, la stimulation haute fréquence du cortex frontal peut entraîner une augmentation du relargage de dopamine au niveau striatal (Strafella *et al.*, 2001, Strafella *et al.*, 2003).

On peut résumer les mécanismes d'action suivants:

Sur le plan neurophysiologique

- Activation locale des circuits inter-neuronaux
- Modification de connexions au sein du circuit neuronal (plasticité synaptique)
- Activation des fibres de projection vers des structures à distance (réseaux)
- Dépolarisation des axones (principalement les interneurons) vers des circuits neuronaux avec un effet biologique possiblement induit très à distance du site de stimulation



Conséquences sur le plan biologique

- Modification de l'excitabilité corticale et par conséquent du débit sanguin cérébral régional dont le sens dépend de la fréquence de stimulation (Kimbrell *et al.*, 1999)
- Augmentation libération de dopamine (Strafella, 2001, Keck, 2002, Khedr, 2007) et de sérotonine (Lisanby, 2000)
- Diminution de la libération de vasopressine
- Modification de la production de facteurs de neuroprotection
- Modification de la sensibilité des récepteurs aux neurotransmetteurs



Conséquences sur le plan clinique en psychiatrie

- Effet antidépresseur (effet stimulateur des hautes fréquences sur le CDLPFG, effet inhibiteur des basses fréquences sur le CDLPFD)
- Action sur les hallucinations auditives (effet inhibiteur des basses fréquences sur le cortex temporo-pariétal gauche)
- Action sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (effet stimulateur des hautes fréquences sur le CDLPF)

Tableau 3 : Résumé des mécanismes d'action de la rTMS

B. Applications thérapeutiques en psychiatrie

Les recommandations européennes parues en 2014 dans *Clinical Neurophysiology* ont permis une revue de la littérature concernant les applications thérapeutiques de la rTMS (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont suggéré que la rTMS pouvait être efficace dans le traitement de la dépression (niveau de preuve de rang A pour les hautes fréquences, rang B pour les basses fréquences) et d'autres troubles psychiatriques (notamment les hallucinations auditives et les symptômes négatifs de la schizophrénie).

La place de cette technique dans les moyens thérapeutiques à notre disposition est une question importante, compte tenu de son efficacité potentielle et de sa facilité d'utilisation.

Plusieurs pays (Etas-Unis, Canada, Brésil, Australie, Israël, Allemagne) ont déjà approuvé son utilisation dans plusieurs indications psychiatriques, principalement la dépression (Rossi, 2013) et une prise en charge par l'assurance maladie et/ou les mutuelles de santé est effective. Les récentes recommandations européennes vont également dans ce sens (Lefaucheur *et al.*, 2014).

1. Traitement de la dépression

La littérature concernant la rTMS dans le traitement de la dépression est très riche.

Au départ, un effet latéralisé sur l'humeur des lésions du lobe frontal a été observé et conforté par l'imagerie fonctionnelle, révélant que les patients dépressifs présentent une réduction de l'activité du cortex préfrontal gauche (Cummings, 1993).

Le CPFDL a été une cible privilégiée car il est accessible à la stimulation et son atteinte fonctionnelle ou lésionnelle entraîne des modifications de l'humeur. Les études de stimulation chez les volontaires sains ont montré une augmentation de la perception subjective de tristesse après stimulation du lobe préfrontal gauche, et à l'inverse une diminution de la perception dépressive après stimulation du lobe préfrontal droit (Bickford *et al.*, 1987).

Durant ces dernières années, de nombreux travaux ont évalué l'efficacité de la rTMS dans le traitement de la dépression et discuté des différentes modalités de cette thérapie.

Une méta-analyse récente a identifié 29 études contrôlées versus placebo, évaluant l'efficacité de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche, totalisant 1371 patients (Berlim *et al.*, 2014). Elle rapporte 26 études positives et 14 études négatives. Les deux études avec la plus haute qualité méthodologique étaient positives, soutenant l'efficacité de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche dans le traitement de la dépression unipolaire, qui n'a pas répondu à au moins un antidépresseur, avec un effet de taille de 0,87 (O'Reardon *et al.*, 2007, George *et al.*, 2010). Les recommandations européennes ont indiqué un niveau A de recommandation pour l'efficacité de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche dans la dépression (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Les études contrôlées versus placebo sont moins nombreuses concernant la rTMS basse fréquence au niveau du CPFDL droit. Une méta-analyse récente a identifié 8 études, totalisant 263 patients (Berlim *et al.*, 2013). Du fait des échantillons plus petits, l'effet antidépresseur de la rTMS basse fréquence au niveau du CPFDL droit peut être défini seulement comme probable (recommandation de niveau B) (Brunelin, 2014).

Plusieurs études comparatives, rTMS haute fréquence à gauche versus rTMS basse fréquence à droite, ont montré une efficacité similaire dans le traitement de la dépression (Fitzgerald *et al.*, 2003, Höppner *et al.*, 2003, Chistyakov *et al.*, 2005, Isenberg *et al.*, 2005, Fitzgerald *et al.*, 2007, Stern *et al.*, 2007, Fitzgerald *et al.*, 2009, Rossini *et al.*, 2010). Une méta-analyse récente (Chen *et al.*, 2013), qui a identifié 8 essais randomisés comparant les deux approches, regroupant un total de 249 patients, a confirmé qu'elles étaient aussi efficaces (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Plusieurs points font encore l'objet de discussions :

- La question de la résistance aux traitements antidépresseurs

Le niveau de résistance (nombre d'échecs de traitement au moment de l'épisode actuel) est très variable entre les études et peut influencer sur la réponse au traitement rTMS. Il semble qu'un niveau de résistance trop élevé soit en défaveur d'une réponse thérapeutique.

- La question de l'association des traitements antidépresseurs à la rTMS et la potentialisation des effets thérapeutiques

Ces aspects doivent être pris en compte dans le choix et le développement de stratégies thérapeutiques dans le traitement de la dépression. Ainsi, dans une étude française multicentrique (170 patients) à trois bras en double aveugle (rTMS actif ou placebo + VENLAFAXINE active ou placebo), l'association rTMS basse fréquence au niveau du CDLPF droit et VENLAFAXINE semble moins efficace que rTMS seule ou VENLAFAXINE seule (Brunelin, 2014).

- La question du maintien de l'efficacité clinique et la définition d'un protocole d'entretien

La variabilité des résultats n'a pas encore permis de consensus sur un protocole d'entretien bien établi comme c'est le cas pour l'électroconvulsivothérapie (Richieri *et al.*, 2013).

À ce jour, la rTMS au niveau du CPFDL peut être proposée comme une technique utile dans le traitement de la dépression résistante aux traitements pharmacologiques, raisonnablement en troisième ligne de traitement après échec de 2 antidépresseurs bien conduits, en dehors de la dépression avec caractéristiques psychotiques pour laquelle l'électroconvulsivothérapie reste un traitement de 1^{ère} intention.

2. Traitement de la schizophrénie

a) Hallucinations auditives

La physiopathologie des hallucinations auditives dans la schizophrénie a été étayée par les études de neuro-imagerie qui ont montré une hyperactivité pathologique des zones cérébrales impliquées dans la perception de la parole (cortex auditif primaire et aires associatives du langage dans l'hémisphère gauche) (Silbersweig *et al.*, 1995, Shergill *et al.*, 2000).

Par analogie avec le traitement de la dépression, plusieurs travaux ont recherché une efficacité potentielle de la rTMS basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives résistantes aux traitements antipsychotiques (Hoffman *et al.*, 1999).

Bien que les études aient montré des résultats controversés, plusieurs méta-analyses ont clairement conclu à une efficacité de la rTMS basse fréquence au niveau du cortex temporo-

pariétal gauche (Aleman *et al.*, 2007, Tranulis *et al.*, 2008, Freitas *et al.*, 2009, Slotema *et al.*, 2010, Demeulemeester *et al.*, 2012).

Les recommandations européennes ont conclu à une recommandation de niveau C de la rTMS basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétal gauche comme traitement d'appoint aux traitements pharmacologiques dans les hallucinations auditives persistantes. (Lefaucheur *et al.*, 2014). Ces données sont cependant en contradiction avec d'autres recommandations qui classent en rang A cette thérapeutique dans cette indication (Lefaucheur, 2011).

b) Symptômes négatifs

L'hypothèse d'une hypofrontalité dans la schizophrénie a conduit à proposer un traitement rTMS à haute fréquence dans le but d'augmenter l'activité corticale frontale et améliorer les symptômes négatifs. La rTMS pourrait être bénéfique sur les symptômes négatifs par une augmentation de la libération dopaminergique dans le striatum ventral (Paus, 1999, Brunelin, 2011).

À ce jour, trois méta-analyses ont été menées pour examiner spécifiquement les effets thérapeutiques de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (Freitas *et al.*, 2009, Dlabac-de Lange *et al.*, 2010, Shi *et al.*, 2014).

Freitas *et al.* (2009) ont conclu qu'il y avait des effets significatifs et modérés de la rTMS sur les symptômes négatifs quand on compare les scores de symptômes négatifs avant et après traitement. Cependant, lorsque l'analyse a été limitée à cinq études contrôlées versus placebo, les résultats sont devenus non significatifs, suggérant que l'effet placebo doit être pris en compte.

Dlabac-de Lange *et al.* (2010) ont comparé les variations moyennes des scores des symptômes négatifs en pré- et post-traitement entre les groupes actifs et placebo dans neuf études et ont rapporté une efficacité modérée mais significative de la rTMS sur les symptômes négatifs.

Shi *et al.* (2014), en observant les résultats des études contrôlées, ont confirmé l'efficacité de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie, avec un effet de taille modéré, en raison du faible nombre de patients inclus.

Une revue de la littérature récente (Lefaucheur *et al.*, 2014) a retrouvé 11 études contrôlées versus placebo du traitement aigu des symptômes négatifs de la schizophrénie par rTMS au niveau du CPFDL. Cela correspond à 315 patients inclus. Un effet significatif sur les symptômes négatifs par rapport à la stimulation placebo a été observé dans 7 des 11 études. Plus particulièrement, concernant la rTMS haute fréquence (10 Hz) au niveau du CPFDL gauche, paramètre le plus fréquemment utilisé, 6 des 7 études avaient des résultats positifs.

Lefaucheur *et al.* (2014) ont conclu à une recommandation de niveau B pour l'efficacité probable de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

3. Cognition sociale et rTMS

Nous avons vu précédemment que le cortex préfrontal était impliqué dans l'élaboration de la théorie de l'esprit. Il paraît légitime de s'interroger sur l'action potentielle de la rTMS au niveau du CPFDL gauche dans le champ de la cognition sociale. A notre connaissance, très peu de travaux se sont intéressés à ce domaine.

On peut évoquer une étude de Berlim *et al.* (2012) qui a montré que la rTMS à haute fréquence au niveau du CPFDL gauche était en mesure d'influencer la théorie de l'esprit chez des patients souffrant de dépression. Il s'agissait d'un essai pilote naturalistique dans lequel 14 sujets atteints d'épisode dépressif majeur recevaient quotidiennement une séance de rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche pendant 4 semaines. Les résultats montraient une absence de différence significative entre les scores de RMET avant et après traitement, mais une corrélation entre le changement d'humeur et les scores de RMET, suggérant une amélioration de la théorie de l'esprit proportionnelle à la réponse au traitement antidépresseur.

On peut également citer l'étude de Wölwer *et al.* (2014) qui a montré une amélioration de la reconnaissance des émotions faciales après un protocole de rTMS haute fréquence au niveau

du CPFDL gauche chez des patients schizophrènes stabilisés. Il s'agissait d'une étude contrôlée versus placebo chez 36 patients hospitalisés stables sous traitement antipsychotique qui recevaient un protocole de rTMS haute fréquence (10Hz) à 110% du seuil moteur au niveau du CPFDL gauche pour un total de 10 séances sur 2 semaines. La reconnaissance des émotions faciales était considérablement améliorée dans le groupe rTMS par rapport au groupe placebo. Il n'y avait pas de corrélation retrouvée avec une amélioration clinique.

Dans notre première partie, nous avons présenté une revue de la littérature concernant les symptômes négatifs, les troubles de la cognition sociale et la technique de rTMS.

A présent, nous présentons notre étude portant sur l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs et le déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie.

Deuxième partie : Travail de recherche

I. Justification de l'étude

La schizophrénie est une pathologie fréquente (1% de la population), sévère et invalidante. Parmi les différentes dimensions cliniques de cette pathologie, les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale sont parmi les plus invalidants. Ils ont des conséquences majeures en termes de pronostic fonctionnel (réinsertion socio-professionnelle, relations interpersonnelles, isolement socio-familial, autonomie, stigmatisation, etc.). Ces troubles sont à l'origine d'une augmentation du nombre et de la durée des hospitalisations et génèrent un coût social important.

Sur le plan physiopathologique, les symptômes négatifs sont corrélés à des anomalies structurales et fonctionnelles des lobes frontaux, notamment au niveau du CPFDL gauche. Ils comportent deux sous-dimensions cliniques, la diminution de l'expression émotionnelle et les troubles de la volition, qui mettent en jeu des voies de transmission, anatomiquement et fonctionnellement distinctes bien qu'interdépendantes. Les troubles de la cognition sociale, plus particulièrement les déficits en théories de l'esprit cognitive et affective, font intervenir de manière complexe un ensemble de structures cérébrales dont le cortex préfrontal. La composante cognitive impliquerait le cortex dorsolatéral préfrontal alors que la composante affective impliquerait le cortex préfrontal médial.

Sur le plan thérapeutique, les traitements antipsychotiques y compris de dernière génération sont peu efficaces sur les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale. Dans ce contexte, il est nécessaire de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques.

La rTMS est une technique de stimulation non invasive qui a déjà montré son efficacité dans le traitement de la dépression et des symptômes positifs persistants de la schizophrénie, notamment les hallucinations auditives.

A ce jour, on observe un intérêt croissant pour l'étude de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Les premiers résultats ont montré une efficacité modérée de la rTMS

haute fréquence sur les symptômes négatifs en général, sans en préciser les spécificités. Nous n'avons recensé que très peu d'études dans la littérature concernant l'effet de rTMS sur les troubles de la cognition sociale, en particulier les déficits en théorie de l'esprit cognitive et affective.

Dans ce travail, nous émettons d'une part l'hypothèse que la rTMS haute fréquence appliquée sur le CPFDL gauche pourrait améliorer spécifiquement certaines sous-dimensions cliniques de la symptomatologie négative (diminution de l'expression émotionnelle, troubles de la volition). Nous formulons d'autre part l'hypothèse d'une action potentielle de la rTMS sur les déficits des composantes affective et cognitive de la théorie de l'esprit dans la schizophrénie du fait de l'implication du CPFDL dans ces processus.

II. Objectifs

Objectif principal : Evaluer l'effet de la rTMS sur les différentes sous-dimensions cliniques des symptômes négatifs de la schizophrénie à travers une série de cas

Objectif secondaire : Evaluer l'effet potentiel de la rTMS sur les tâches de théories de l'esprit cognitive et affective dans la schizophrénie à prédominance de symptômes négatifs, ainsi que sur le fonctionnement (qualité de vie, autonomie et insight)

III. Matériel et méthodes

A. Population

1. Description de la population

Patients adultes âgés de 18 à 45 ans présentant un diagnostic de schizophrénie (critères DSM-4) avec une prédominance de symptômes négatifs, une stabilité clinique de plus de 3 mois, malgré un traitement antipsychotique bien suivi.

2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Diagnostic de schizophrénie selon le DSM-4
- Patients âgés de 18 à 45 ans
- Traitement ambulatoire
- Stabilité clinique depuis au moins 3 mois, absence de modification du traitement depuis 3 mois
- Prédominance des symptômes négatifs définie par un score PANSS négatif > 20, dont 2 items > 4
- Consentement éclairé du patient

3. Critères de non inclusion

- Autres diagnostics psychiatriques sur l'axe I du DSM-4 ou diagnostic de dépression caractérisée par un score à l'échelle de Calgary > 9
- Présence d'items à la PANSS positif > 5 et score positif total > 20
- Contre indication à la pratique de la rTMS : antécédents personnels ou familiaux de crise convulsive ; antécédents de pathologies neurologiques ou neurochirurgicales ; matériel prothétique ou corps étrangers contre-indiquant la rTMS (pacemaker, matériel prothétique oculaire, etc.)
- Pathologie neurologique comorbide
- Retard mental (QI < 70)
- Femmes enceintes

4. Critère d'exclusion

- Patient ne donnant pas son consentement pour participer à l'étude

B. Déroulement de l'étude

1. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude ouverte, interventionnelle, prospective, longitudinale, bi-centrique (Nice et Monaco) décrivant une série de cas de patients présentant une schizophrénie à prédominance de symptômes négatifs et traités par rTMS à haute fréquence (10Hz) au niveau du CPFDL gauche selon un protocole de 10 séances sur 2 semaines.

2. Etablissements

Cette étude s'est déroulée au Centre Hospitalo-Universitaire Pasteur de Nice et au Centre Hospitalier Princesse Grace de Monaco.

Afin de recruter les patients, plusieurs établissements ont été sollicités :

- Les services de psychiatrie du CHPG de Monaco
- Les services de psychiatrie du CHU de Nice
- L'équipe mobile de psychiatrie de la Roseraie à Monaco
- Les équipes des centres médico-psychologiques (CMP) de Nice et le Centre Ressource Schizophrénie (CHS Ste-Marie) de Nice

3. Procédure

Les patients adressés à la visite de sélection ont été reçus en consultation. Une note d'information écrite était remise au patient afin de lui expliquer l'intérêt de l'étude et s'assurer de sa bonne compréhension. Le consentement libre et éclairé était recueilli après un délai de réflexion. Cette visite permettait de vérifier l'obtention des critères d'inclusion :

- Evaluation clinique
- Recueil de données sociodémographiques
- Passation de la PANSS et de l'échelle de Calgary

Au terme de cet entretien, pour les patients correspondant aux critères d'inclusion et ayant signé le consentement éclairé, un second rendez-vous était pris pour réaliser un bilan avant la réalisation du protocole de rTMS.

Au cours des bilans, nous avons effectué pour tous les sujets inclus :

- Une passation d'échelles cliniques : PANSS, SANS, Calgary, CGI
- Une passation d'échelles psychosociales : insight (IS), qualité de vie (SQOL 18 version courte), fonctionnement social (EAS)
- Une passation d'échelles de cognition sociale : TOM-15, RMET

Les patients ont été évalués avant le protocole, à 3 mois et jusqu'à 6 mois en fonction de la réponse clinique. Un patient a également été évalué à 15 jours et à 1 mois.

Calendrier de l'étude

	Sélection	Inclusion V1	rTMS	Visite V2	Visite V3
Date	J-30	J-3	J1 à J15	M3	M6
rTMS			x		
Evaluations cliniques	X	x		x	x

Tableau 4 : Calendrier de l'étude

Le protocole de rTMS a été réalisé au sein d'unités spécialisées dans ce domaine avec des équipes de professionnels formés à la pratique de la rTMS (équipe du CHPG Monaco, dirigée par le Dr Szekely, équipe du CHU Nice, dirigée par le Dr Popolo-Blondeau).

Les paramètres de stimulation haute fréquence étaient adaptés en fonction des données les plus récentes, en accord avec les recommandations. Le traitement était localisé en regard du CPFDL gauche (repère F3 selon le système international 10/20). Le nombre de séances total était fixé à 10 (1 séance quotidienne pendant 10 jours du lundi au vendredi sur 2 semaines).

Afin de déterminer les critères d'intensité thérapeutique, il était nécessaire, lors de la première séance, de réaliser une titration du seuil moteur pour délivrer une intensité minimale permettant d'obtenir une réponse motrice par stimulation du cortex moteur : l'intensité

minimale permet dans 50% des cas de produire une extension du pouce controlatéral selon la méthode de Rossini (1994).

C. Outils d'évaluation

1. Données épidémiologiques

Age, sexe, latéralisation, niveau d'instruction, niveau socioéconomique, durée d'évolution de la maladie, nombre d'hospitalisations, traitement en cours.

2. Echelles cliniques

Nous avons utilisé les évaluations cliniques standardisées suivantes au cours des bilans :

a) PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale)

La PANSS est une échelle d'hétéro-évaluation en 30 items, cotés de 1 à 7, des symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, en particulier schizophréniques. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions syndromiques : positive, négative et de psychopathologie générale, dans une perspective à la fois catégorielle et dimensionnelle. Son utilisation permet de déterminer un profil psychopathologique, de rechercher des éléments pronostiques d'une évolution et d'évaluer les efficacités respectives de diverses stratégies thérapeutiques. Les mesures de la PANSS sont obtenues en observant le comportement du patient au cours de l'entretien, ainsi qu'à partir d'un entretien clinique semi-structuré et des rapports du personnel de soins primaires ou des membres de la famille. Les mesures aboutissent à des scores sommaires sur une échelle de 7 items positifs, 7 items négatifs et 16 items de psychopathologie générale. Les mesures de la PANSS reposent sur les renseignements concernant une période spécifique, normalement la semaine précédente.

b) SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)

La SANS est une échelle d'hétéro-évaluation publiée par Andreasen (1982). Elle comporte 25 items, répartis en cinq sous-dimensions : émoussement affectif, alogie, avolition-apathie, anhédonie-repli social, attention. Chaque item est coté de 0 à 5, avec des scores croissants en fonction de la sévérité de la psychopathologie. Elle reste une échelle clinique de référence d'évaluation des symptômes négatifs, même si elle a subi quelques modifications au cours du temps : la sous-échelle « attention » est séparée des symptômes négatifs, de même que l'affect inapproprié, davantage corrélé à la désorganisation psychique, alors que les dimensions « anhédonie » et « retrait social » sont considérées comme deux entités distinctes (Miller *et al.*, 1993).

c) CGI-S (Clinical Global Impression Scale)

Cette échelle permet une évaluation clinique globale de la pathologie. Les Impressions Cliniques Globales, au nombre de trois, concernent l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale ainsi que la mesure de l'index thérapeutique. Elles donnent une idée de l'état clinique général du patient et du rapport bénéfice/risque du traitement étudié. Ces Impressions Cliniques Globales ne sont pas réservées à un type spécifique de pathologie mais ont l'avantage de s'adresser à la majorité des troubles mentaux.

d) CDSS (Echelle de dépression de Calgary)

L'échelle de dépression de Calgary pour patients schizophrènes (CDSS) est une échelle de 9 items, simple, rapide et facile d'emploi. Elle a été élaborée pour évaluer la dépression chez les patients schizophrènes. Elle mesure la gravité de symptômes tels que l'humeur déprimée, le désespoir, la culpabilité, l'insomnie et le suicide (Addington *et al.*, 1993).

e) IS (Insight Scale) Birchwood

L'échelle d'Insight est une échelle d'auto-évaluation, développée par Birchwood *et al.* (1994). Elle comporte une liste de huit affirmations à propos desquelles le participant doit répondre s'il est d'accord, en désaccord ou incertain avec leur contenu. Elle permet de mesurer le score à trois sous-échelles : la conscience des symptômes, la conscience de la maladie et le besoin de traitement.

3. Echelles de fonctionnement

De plus, nous avons utilisé les échelles de fonctionnement suivantes :

a) S-QOL 18 (Questionnaire de qualité de vie pour la schizophrénie)

La S-QOL 18 est la version courte d'une échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie. Elle est constituée de 18 items cotés de 1 à 5 sur une échelle de type Likert. Elle comporte 8 facteurs : estime de soi, résilience, autonomie, bien-être physique, relations familiales, relations avec les amis, vie sentimentale, bien-être psychologique, ainsi qu'un index global. Son temps de passation court (moins de 5 minutes) et ses qualités métrologiques lui confèrent une excellente utilité pour la pratique clinique ou la recherche.

b) Echelle d'Autonomie Sociale (EAS)

L'Echelle d'Autonomie Sociale est une échelle d'hétéro-évaluation, conçue en langue française, qui explore le niveau d'autonomie sociale des personnes présentant des troubles psychiatriques sévères. Elle explore cinq dimensions de la vie quotidienne, en dix-sept items. De passation simple et rapide, elle présente d'excellentes qualités métrologiques. Elle est utile pour mesurer l'efficacité des stratégies thérapeutiques mises en œuvre, médicamenteuses ou de réhabilitation, ou pour envisager les mesures nécessaires à la compensation du handicap psychique.

4. Echelles neuro-cognitives

Enfin, nous avons utilisé les tâches de cognition sociale suivantes :

a) TOM-15 (épreuve de fausses croyances)

Il s'agit d'une épreuve de fausses croyances comportant quinze histoires : huit de premier ordre et sept de deuxième ordre.

L'épreuve est composée d'une tâche de fausses croyances et d'une tâche de compréhension utilisant les mêmes histoires mais des questions différentes. Les histoires proposées montrent des situations quotidiennes, qui engendrent pour l'un des personnages une croyance erronée sur l'état effectif du monde.

Deux scores sont calculés, le premier correspond au nombre de bonnes réponses aux questions de premier ordre (maximum 8) et le second au nombre de bonnes réponses aux questions de deuxième ordre (maximum 7). Une fois la tâche de fausses croyances réalisée, les quinze histoires sont à nouveau présentées au participant qui doit répondre, pour chaque histoire, à une question permettant de s'assurer de sa bonne compréhension. Cette tâche permet de calculer un score total de compréhension correspondant au nombre de bonnes réponses (maximum 15).

Cette épreuve permet d'évaluer la composante cognitive de la théorie de l'esprit.

b) Reading The Mind in the Eyes (test de reconnaissance des émotions faciales)

Ce test comprend 36 images de regards d'hommes et de femmes. Les images sont présentées une à la fois au patient. Le patient doit choisir entre quatre émotions proposées, celle qui correspond le mieux à l'état d'esprit exprimé par le regard.

Ce test a été développé par l'équipe de Baron-Cohen *et al.* (2001) en vue de détecter les déficits subtils de la théorie de l'esprit chez une population adulte avec un trouble envahissant du développement. Ce test mesure l'habileté à attribuer un état d'esprit, mais sans impliquer d'en inférer le contenu. Ce test a permis de discriminer des sujets schizophrènes de sujets témoins (Kington *et al.*, 2000, Craig *et al.*, 2004, Irani, 2006, Uhlhass *et al.*, 2006, Bora *et al.*, 2008, Kettle *et al.*, 2008, Shur *et al.*, 2008).

Il permet d'évaluer la composante affective de la théorie de l'esprit.

IV. Résultats

A. Caractéristiques de la population

Les participants ont été inclus entre le 15 octobre 2014 et le 15 avril 2015. 7 patients ont été reçus en visite de sélection, 1 patient a refusé de participer au protocole après réflexion, 1 patient a arrêté en cours de protocole à l'issue de la 1^{ère} séance de rTMS, 5 patients ont complété l'étude sur une période de 3 mois à 6 mois :

- Patient 1 : Monsieur Pl. (CHPG)
- Patient 2 : Monsieur S. (CHU)
- Patient 3 : Monsieur Z. (CHPG)
- Patient 4 : Monsieur Pa. (CHU)
- Patient 5 : Monsieur L. (CHPG)

B. Patient 1 : Monsieur Pl.

Monsieur Pl. est un homme de 44 ans, qui présente une schizophrénie depuis l'âge de 21 ans. Il a été hospitalisé à 3 reprises pour décompensation psychotique au cours de sa vie, il est actuellement stable depuis 2009 sous traitement antipsychotique retard (Risperdal CONSTA 25mg/14j), mais présente une symptomatologie négative prédominante avec un retentissement fonctionnel important.

Il est d'origine vietnamienne et a été adopté à l'âge de 4 ans. Il est célibataire, sans enfant et vit dans un appartement des domaines à Monaco. Sa mère est la principale personne ressource. Elle l'étaye au quotidien (entretien partiel du logement, stimulation par rapport à l'hygiène, repas, etc.). Il est pris en charge dans une structure de réhabilitation psycho-sociale, où il se rend trois fois par semaine pour participer à des activités thérapeutiques. En dehors de cette structure, il a très peu d'initiatives et de contacts sociaux.

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion, l'évaluation clinique montre une symptomatologie déficitaire au premier plan (Score négatif de PANSS à 35, score de SANS à 78), touchant les différents sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle d'insight montre un pauvre insight sur la conscience des symptômes et de la maladie, mais un bon insight sur la nécessité de traitement.

L'échelle d'autonomie sociale montre une altération de l'autonomie (59) avec des difficultés dans les différents domaines explorés : soins personnels (6/18), gestion de la vie quotidienne (8/24), gestion des ressources (17/18), relations avec l'extérieur (12/24), vie affective et relations sociales (16/18).

L'échelle S-QOL 18 montre une qualité de vie amoindrie dans différents domaines : les projets professionnels et/ou personnels pour l'avenir (beaucoup moins que souhaité), les efforts pour travailler (beaucoup moins que souhaité), les relations amicales (beaucoup moins que souhaité) et la vie sentimentale (beaucoup moins que souhaité).

Les échelles de cognition sociale montrent un déficit en théorie de l'esprit cognitive (TOM-15 : score total fausses croyances 7/15, score compréhension : 11/15, après correction : fausses croyances 4/15) et un déficit en reconnaissance des émotions faciales (RMET à 21/36).

Le protocole de rTMS est réalisé du 21/10/2014 au 03/11/2014 au CHPG de Monaco en ambulatoire. Titration par PEM : 55%

On note une anxiété au moment de la 1^{ère} séance qui s'apaise au cours des séances suivantes. Il n'y a pas d'effet indésirable observé pendant la cure.

A la visite à 3 mois,

L'évaluation clinique montre une amélioration de la symptomatologie négative, retrouvée sur les scores de PANSS (diminution du score négatif de 35 à 29) et de SANS (diminution de 78 à 63) avec une amélioration dans tous les sous-domaines négatifs et les troubles attentionnels.

L'échelle d'autonomie sociale montre une amélioration modérée (de 59 à 52).

L'échelle S-QOL 18 montre également une amélioration relative de la qualité de vie.

Les échelles de cognition sociale montrent des résultats comparables à l'inclusion.

Les observations rapportées par l'équipe de l'hôpital de jour rapportent une amélioration du contact, le patient se sent mieux, il est décrit comme plus dynamique, participe davantage aux activités.

Les observations de l'entourage familial (mère) rapportent un logement plus ordonné, plus propre, une meilleure hygiène personnelle, plus de spontanéité et moins de troubles attentionnels (il peut par exemple gérer seul ses rendez-vous).

A la visite à 6 mois,

L'évaluation clinique montre une amélioration qui perdure sur les symptômes négatifs avec des résultats comparables à la visite à 3 mois, retrouvés sur les scores de PANSS et de SANS.

Les échelles d'autonomie sociale et de qualité de vie montrent une amélioration modérée, l'insight est inchangé.

Les échelles de cognition ne montrent pas d'amélioration des capacités en théorie de l'esprit chez Monsieur Pl.

Synthèse des résultats de Monsieur Pl. :

PANSS	J-3	M3	M6	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3	Var. J-3/M6	Var. % J-3/M6
Score positif (7-49)	12	10	9	- 2	- 5%	- 3	- 7%
Score négatif (7-49)	35	29	28	- 6	- 14%	- 7	- 17%
Score psychopathologique (16-112)	38	36	27	- 2	- 2%	- 11	- 11%
Score total (30-210)	85	75	64	- 10	- 6%	- 21	- 12%

SANS	J-3	M3	M6	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3	Var. J-3/M6	Var. % J-3/M6
Retrait ou pauvreté affective (/40)	28	27	26	- 1	- 3%	- 2	- 5%
Alogie (/25)	9	7	7	- 2	- 8%	- 2	- 8%
Avolition, apathie (/20)	11	8	11	- 3	- 15%	-	0%
Anhédonie, retrait social (/25)	25	20	21	- 5	- 20%	- 4	- 16%
Attention (/15)	5	-	-	- 5	- 33%	- 5	- 33%
Score total (/125)	78	62	65	- 16	- 13%	- 13	- 10%

CGI	J-3	M3	M6
Score gravité	5	5	5
Score amélioration	0	3 (légèrement amélioré)	3
Index thérapeutique	0	5 (effet modéré)	5

Calgary	J-3	M3	M6
Score	0	0	0

EAS	J-3	M3	M6
Score total (/102)	59	52	54

SQOL	J-3	M3	M6
« bcp moins / moins / un peu moins que souhaité »	9	6	6
« autant que souhaité / mieux que souhaité » »	9	12	12
Insight Scale	J-3	M3	M6
Conscience des symptômes	1 (pauvre)	2 (pauvre)	2 (pauvre)
Conscience de la maladie	1 (pauvre)	2 (pauvre)	1 (pauvre)
Conscience de la nécessité de traitement	3.5 (bon)	4 (bon)	4 (bon)
TOM-15	J-3	M3	M6
Fausses croyances 1 ^{er} ordre (/8)	4	5	4
Fausses croyances 2 ^{ème} ordre (/7)	3	3	3
Compréhension (/15)	11	12	12
RMET	J-3	M3	M6
Score (/36)	21	23	22

C. Patient 2 : Monsieur S.

Monsieur S. est un homme de 32 ans, qui présente une schizophrénie depuis l'âge de 16 ans. Il a été hospitalisé à 2 reprises au cours de sa vie pour décompensation psychotique, son état clinique est stationnaire depuis 2013 sous traitement antipsychotique (Solian 800mg/j), mais présente une symptomatologie négative prédominante avec un retentissement fonctionnel important.

Il est célibataire, sans enfant, et vit seul dans un logement social à Nice. Ses parents habitent l'appartement voisin. Sa mère l'aide particulièrement dans les tâches de la vie quotidienne (entretien total de son logement, stimulation pour l'hygiène, repas au domicile). Il a obtenu un diplôme d'études supérieures (BAC+2) mais n'est pas en mesure d'assurer une activité professionnelle. Il a été pris en charge au centre psychothérapique de jour où il participait à des activités thérapeutiques, mais ne s'y rend plus depuis un certain temps. Il est apragmatique, reste clinophile et sort très peu de chez lui. Il a très peu d'interaction sociale en dehors du cercle familial.

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion, l'évaluation clinique montre une symptomatologie déficitaire au premier plan (score négatif de PANSS à 39, score de SANS à 82), touchant les différents sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle d'insight montre un pauvre insight sur la conscience des symptômes, de la maladie et la nécessité de traitement.

L'échelle d'autonomie sociale montre une altération de l'autonomie (63) avec des difficultés dans les différents domaines explorés : soins personnels, gestion de la vie quotidienne, gestion des ressources, relations avec l'extérieur, vie affective et relations sociales.

L'échelle de qualité de vie montre une qualité de vie amoindrie : « je me bats pour réussir » un peu moins que souhaité, « je suis libre d'agir » un peu moins que souhaité, quelques difficultés de concentration.

Les échelles de cognition sociale montrent un déficit majeur en théorie de l'esprit cognitive (TOM-15 : score fausses croyances 1^{er} ordre 2/8, score fausses croyances 2^{ème} ordre 5/7, score

total fausses croyances 7/15, score compréhension : 5/15, après correction : fausses croyances 1/15) et un déficit en reconnaissance des émotions faciales (RMET à 12/36).

Le protocole de rTMS est réalisé du 08/12/2014 au 19/12/2014 au CHU de Nice au cours d'une hospitalisation programmée. Titration par PEM : 50%

Durant la 1^{ère} semaine de traitement par rTMS, à partir de la 5^{ème} séance, une rupture avec l'état antérieur est observée dans le service. On constate une amélioration du contact, avec une levée d'inhibition sociale, une participation plus active aux activités thérapeutiques proposées, il élabore des projets, on note une augmentation de la recherche de plaisir, une augmentation de la libido, une certaine impulsivité et des conduites sexuelles déviantes transitoires (frotteurisme).

Devant ces modifications très rapides de l'état clinique, on écarte l'hypothèse d'un virage maniaque induit: l'échelle YMRS score à 7, le sommeil est conservé, il n'y a pas d'excitation psycho-motrice, l'humeur reste stable.

Un bilan neuropsychologique est réalisé et écarte l'hypothèse d'un syndrome frontal induit. La Batterie Rapide d'Evaluation Frontale est à 18.

L'évaluation clinique révèle une amélioration nette et rapide des symptômes négatifs sur la PANSS et la SANS : le score de l'échelle négative de la PANSS passe de 39 à 22, le score total de la SANS passe de 84 à 47.

Après entretien avec la famille, le patient est décrit comme ayant retrouvé son état clinique prémorbide, avant l'apparition de la schizophrénie, où des conduites déviantes avaient déjà été décrites durant l'adolescence.

L'évolution clinique est favorable, le patient sort de l'hôpital après deux semaines d'observation.

On propose au patient une surveillance clinique rapprochée, il est revu à 1 mois.

Les évaluations cliniques à 1 mois et 3 mois montrent une amélioration globale et persistante de la symptomatologie négative, qui semble se maintenir davantage sur l'expression émotionnelle (émoussement affectif) que sur les troubles de la volition (amotivation, anhédonie, retrait social). On observe également une amélioration nette des capacités attentionnelles. Les tests de cognition sociale montrent une amélioration nette des résultats à

la TOM-15, probablement corrélée aux capacités attentionnelles. Les résultats au test de reconnaissance des émotions faciales sont inchangés.

L'évaluation clinique à 6 mois montre une amélioration clinique modérée. Les scores des différentes échelles cliniques montrent une atténuation de l'effet bénéfique. La qualité de vie, l'autonomie et l'insight sont inchangés.

Synthèse des résultats de Monsieur S. :

PANSS	J-3	J10	M1	Var. J-3/J10	Var. % J-3/J10	Var. J-3/M1	Var. % J-3/M1
Score positif (7-49)	13	12	9	- 1	- 2%	- 4	- 10%
Score négatif (7-49)	39	22	23	- 17	- 40%	- 16	- 38%
Score psychopathologique (16-112)	36	35	35	- 1	- 1%	- 1	- 1%
Score total (30-210)	88	69	67	- 19	- 11%	- 21	- 12%

PANSS	J-3	M3	M6	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3	Var. J-3/M6	Var. % J-3/M6
Score positif (7-49)	13	9	10	- 4	- 10%	- 3	- 7%
Score négatif (7-49)	39	24	30	- 15	- 36%	- 9	- 21%
Score psychopathologique (16-112)	36	32	35	- 4	- 4%	- 1	- 1%
Score total (30-210)	88	65	75	- 23	- 13%	- 13	- 7%

SANS	J-3	J10	M1	Var. J-3/J10	Var. % J-3/J10	Var. J-3/M1	Var. % J-3/M1
Retrait ou pauvreté affective (/40)	21	13	12	- 8	- 20%	- 9	- 23%
Alogie (/25)	12	7	9	- 5	- 20%	- 3	- 12%
Avolition, apathie (/20)	18	11	11	- 7	- 35%	- 7	- 35%
Anhédonie, retrait social (/25)	22	12	13	- 10	- 40%	- 9	- 36%
Attention (/15)	9	4	4	- 5	- 33%	- 5	- 33%
Score total (/125)	82	47	49	- 35	- 28%	- 33	- 26%

SANS	J-3	M3	M6	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3	Var. J-3/M6	Var. % J-3/M6
Retrait ou pauvreté affective (/40)	21	13	16	- 8	- 20%	- 5	- 13%
Alogie (/25)	12	11	9	- 1	- 4%	- 3	- 12%
Avolition, apathie (/20)	18	16	16	- 2	- 10%	- 2	- 10%
Anhédonie, retrait social (/25)	22	21	22	- 1	- 4%	-	0%
Attention (/15)	9	4	4	- 5	- 33%	- 5	- 33%
Score total (/125)	82	65	67	- 17	- 14%	- 15	- 12%

CGI	J-3	J10	M1
Score gravité	5	5	5
Score amélioration	0	2 (fortement amélioré)	3 (légèrement amélioré)
Index thérapeutique	0	3 (important avec interférence)	5 (effet modéré)

CGI	J-3	M3	M6
Score gravité	5	5	5
Score amélioration	0	3 (légèrement amélioré)	3 (légèrement amélioré)
Index thérapeutique	0	5 (effet modéré)	5 (effet modéré)

YRMS	J10
Score	7

Calgary	J-3	M3	M6
Score	0	0	0

EAS	J-3	M3	M6
Score total	63	60	63

SQOL	J-3	M3	M6
« bcp moins / moins / un peu moins que souhaité »	4	4	6
« autant que souhaité / mieux que souhaité » »	14	14	12

Insight Scale	J-3	M3	M6
Conscience des symptômes	1 (pauvre)	1 (pauvre)	1 (pauvre)
Conscience de la maladie	0 (pauvre)	0 (pauvre)	0 (pauvre)
Conscience de la nécessité de traitement	2 (pauvre)	2 (pauvre)	2 (pauvre)
TOM-15	J-3	M3	M6
Fausses croyances 1 ^{er} ordre (/8)	2	6	7
Fausses croyances 2 ^{ème} ordre (/7)	5	7	5
Compréhension (/15)	5	13	13
RMET	J-3	M3	M6
Score (/36)	12	15	13

D. Patient 3 : Monsieur Z.

Monsieur Z. est un homme de 27 ans, qui présente une schizophrénie depuis l'âge de 18 ans. Il a développé à la fin de l'adolescence une forme de schizophrénie d'emblée à prédominance de symptômes négatifs associés à des éléments de désorganisation psychique. Il n'a jamais été hospitalisé. Son état clinique est stationnaire depuis 2009 sous traitement antipsychotique (Olanzapine 20 mg/j), avec un retentissement fonctionnel important.

Il est célibataire, sans enfant, et vit chez ses parents dans un appartement à Monaco. Ses parents sont aidants et le stimulent aux tâches de la vie quotidienne. Il présente un apragmatisme majeur et très peu de contacts sociaux spontanés en dehors du milieu familial.

Il est pris en charge dans une structure de réhabilitation psycho-sociale à Monaco, où il se rend deux fois par semaine pour participer à des activités thérapeutiques.

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion, l'évaluation clinique montre une symptomatologie déficitaire au premier plan (score négatif de PANSS à 32, score de SANS à 83), touchant les différents sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle d'insight montre un pauvre insight sur la conscience des symptômes et de la maladie, mais un bon insight sur la nécessité de traitement.

L'échelle d'autonomie sociale montre une altération de l'autonomie (57) avec des difficultés dans les différents domaines explorés : soins personnels (6/18), gestion de la vie quotidienne (9/24), gestion des ressources (16/18), relations avec l'extérieur (10/24), vie affective et relations sociales (16/18).

La SQOL-18 montre une qualité de vie préservée.

Les échelles de cognition sociale montrent un déficit modéré en théorie de l'esprit cognitive (TOM-15 : score total fausses croyances 14/15, score compréhension : 13/15, après correction : fausses croyances 12/15) et un déficit en reconnaissance des émotions faciales (RMET à 20/36).

Le protocole de rTMS est réalisé du 24/11/2014 au 05/12/2014 au CHPG de Monaco en ambulatoire. Titration par PEM : 37%

La cure de rTMS est bien tolérée, pas d'effet indésirable observé.

A la visite à 3 mois,

L'évaluation clinique ne montre pas d'amélioration significative de la symptomatologie négative, au niveau des scores de PANSS (30) et de SANS (82). On observe une amélioration modérée des capacités attentionnelles.

L'autonomie sociale, la qualité de vie et l'insight sont inchangés.

Les échelles de cognition sociale montrent des résultats comparables à l'inclusion, avec des capacités en théorie de l'esprit relativement préservées.

L'entourage n'a pas constaté de changement tant au niveau du comportement, de la motivation que des initiatives au quotidien.

Avant la visite à 6 mois, devant l'absence d'efficacité constatée sur les symptômes négatifs, le psychiatre traitant décide de changer le traitement antipsychotique de fond (switch olanzapine pour clozapine). Par conséquent, le bilan à 6 mois n'a pas été réalisé.

Synthèse des résultats de Monsieur Z. :

PANSS	J-3	M3	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3
Score positif (7-49)	7	8	1	2%
Score négatif (7-49)	32	33	1	2%
Score psychopathologique (16-112)	29	28	- 1	- 1%
Score total (30-210)	68	69	1	1%

SANS	J-3	M3	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3
Retrait ou pauvreté affective (/40)	29	30	1	3%
Alogie (/25)	14	15	1	4%
Avolition, apathie (/20)	18	17	- 1	- 5%
Anhédonie, retrait social (/25)	18	18	-	0%
Attention (/15)	4	2	- 2	- 13%
Score total (/125)	83	82	- 1	- 1%

CGI	J-3	M3
Score gravité	5	5
Score amélioration	0	4 (aucune)
Index thérapeutique	0	13 (nul)

Calgary	J-3	M3
Score	0	0

EAS	J-3	M3
Score total (/102)	57	56

SQOL	J-3	M3
« bcp moins / moins / un peu moins que souhaité »	3	5
« autant que souhaité / mieux que souhaité » »	15	13
Insight Scale	J-3	M3
Conscience des symptômes	0 (mauvais)	0 (mauvais)
Conscience de la maladie	0 (mauvais)	0 (mauvais)
Conscience de la nécessité de traitement	3 (mauvais)	3 (mauvais)
TOM-15	J-3	M3
Fausses croyances 1 ^{er} ordre 5 (/8)	8	8
Fausses croyances 2 ^{ème} ordre (/7)	6	7
Compréhension (/15)	14	15
RMET	J-3	M3
Score (/36)	20	19

E. Patient 4 : Monsieur Pa.

Monsieur Pa. est un homme de 24 ans, qui présente une schizophrénie depuis l'âge de 19 ans. Il a été hospitalisé à 2 reprises. Son état clinique est stationnaire depuis 2011 avec un traitement par Lithium (2,5 cp libération prolongée de 400mg/j) et Clozapine (300 mg/j), avec une symptomatologie négative au premier plan et un retentissement fonctionnel important.

Il a débuté sa pathologie par une symptomatologie délirante aiguë alors qu'il était en classe préparatoire scientifique et a dû interrompre ses études. Il n'est pas en mesure de travailler actuellement. Il est célibataire, sans enfant et vit seul dans un appartement à Nice. Sa mère occupe une place importante en l'étayant au quotidien. Il est apragmatique et replié au domicile, avec très peu d'interactions sociales spontanées.

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion, l'évaluation clinique montre une symptomatologie déficitaire au premier plan (score négatif de PANSS à 23, score de SANS à 43), touchant les différents sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle d'insight montre un bon insight sur la conscience des symptômes et de la maladie, et sur la nécessité de traitement.

L'échelle d'autonomie sociale montre une altération de l'autonomie (44) avec des difficultés dans les différents domaines explorés : soins personnels (4/18), gestion de la vie quotidienne (5/24), gestion des ressources (14/18), relations avec l'extérieur (9/24), vie affective et relations sociales (12/18).

La SQOL-18 montre une qualité de vie altérée avec des plaintes dans différents domaines de la vie : projets personnels, liberté d'agir, relations amicales, vie sentimentale.

Les échelles de cognition sociale montrent de bonnes performances en théorie de l'esprit cognitive (TOM-15 : score total fausses croyances 15/15, score compréhension : 15/15, après correction : fausses croyances 15/15) et en reconnaissance des émotions faciales (RMET à 28/36).

Le protocole de rTMS est réalisé du 23/03/2015 au 03/04/2015 au CHU de Nice en ambulatoire. Titration par PEM : 48%

Il est anxieux au moment de la titration puis s'apaise. La cure de rTMS est bien tolérée, sans effet indésirable notable.

A la visite à 3 mois,

L'évaluation clinique ne montre pas d'amélioration significative de la symptomatologie négative, au niveau des scores de PANSS (71) et de SANS (43).

L'autonomie sociale, la qualité de vie et l'insight sont inchangés.

Les échelles de cognition sociale montrent des résultats comparables à l'inclusion, avec de bonnes performances en théorie de l'esprit cognitive et affective.

L'entourage n'a pas constaté de changement clinique au quotidien.

Le bilan à 6 mois, prévu en octobre, n'a pas été réalisé devant l'absence de réponse clinique à 3 mois.

Synthèse des résultats de Monsieur Pa. :

PANSS	J-3	M3	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3
Score positif (7-49)	13	12	- 1	- 2%
Score négatif (7-49)	23	22	- 1	- 2%
Score psychopathologique (16-112)	36	37	1	1%
Score total (30-210)	72	71	- 1	- 1%

SANS	J-3	M3	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3
Retrait ou pauvreté affective (/40)	7	8	1	3%
Alogie (/25)	2	2	-	0%
Avolition, apathie (/20)	14	13	- 1	- 5%
Anhédonie, retrait social (/25)	20	20	-	0%
Attention (/15)	-	-	-	0%
Score total (/125)	43	43	-	0%

CGI	J-3	M3
Score gravité	5	5
Score amélioration	0	4 (aucune)
Index thérapeutique	0	13 (nul)

Calgary	J-3	M3
Score	4	4

EAS	J-3	M3
Score total(/102)	44	45

SQOL	J-3	M3
« bcp moins / moins / un peu moins que souhaité »	10	10
« autant que souhaité / mieux que souhaité » »	8	8
Insight Scale	J-3	M3
Conscience des symptômes	3 (bon)	3 (bon)
Conscience de la maladie	4 (bon)	4 (bon)
Conscience de la nécessité de traitement	4 (bon)	4 (bon)
TOM-15	J-3	M3
Fausses croyances 1 ^{er} ordre (/8)	8	8
Fausses croyances 2 ^{ème} ordre (/7)	7	7
Compréhension (/15)	15	15
RMET	J-3	M3
Score (/36)	28	28

F. Patient 5 : Monsieur L.

Monsieur L. est un homme de 21 ans qui présente une schizophrénie depuis l'âge de 20 ans. Il a été hospitalisé pour bouffée délirante aiguë sous cannabis en 2014. Son état clinique est stable sur le plan des symptômes positifs depuis juin 2014 sous traitement antipsychotique (association d'Aripiprazole 30 mg/j et de Quétiapine 300 mg/j), mais il persiste une symptomatologie négative au premier plan avec un retentissement fonctionnel important.

Il est célibataire, sans enfant et vit avec sa mère qui assure les tâches du quotidien. Il n'est actuellement pas en mesure de conserver une activité professionnelle du fait d'une fatigabilité à l'effort et de difficultés de concentration. Il verbalise une consommation occasionnelle de cannabis (toxiques urinaires positifs).

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion, l'évaluation clinique montre une symptomatologie déficitaire au premier plan (score négatif de PANSS à 26, score de SANS à 60), touchant les différents sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle d'insight montre un bon insight sur la conscience des symptômes et la nécessité de traitement, mais une mauvaise conscience de la maladie.

L'échelle d'autonomie sociale montre une altération de l'autonomie (38) avec des difficultés dans les différents domaines explorés : soins personnels (5/18), gestion de la vie quotidienne (7/24), gestion des ressources (14/18), relations avec l'extérieur (3/24), vie affective et relations sociales (9/18).

La SQOL-18 montre une qualité de vie altérée concernant la réalisation de ses projets personnels et dans le domaine des relations sociales, amicales et intimes.

Les échelles de cognition sociale montrent un déficit en théorie de l'esprit cognitive (TOM-15 : score total fausses croyances 11/15, score compréhension : 15/15, après correction : fausses croyances 11/15) et en reconnaissance des émotions faciales (RMET à 21/36).

Le protocole de rTMS est réalisé du 13/04/2015 au 24/04/2015 au CHPG de Monaco en ambulatoire. Titration par PEM : 40%

La cure de rTMS est bien tolérée, il n'y a pas d'effet indésirable observé.

A la visite à 3 mois,

L'évaluation clinique ne montre pas d'amélioration clinique de la symptomatologie négative, au niveau des scores de PANSS (29) et de SANS (63).

Il nous fait part d'un arrêt récent de la consommation de cannabis (une probable persistance de l'imprégnation cannabique doit être discutée).

L'autonomie sociale, la qualité de vie et l'insight sont inchangés.

Les échelles de cognition sociale montrent des résultats comparables à l'inclusion.

L'entourage n'a pas constaté de changement clinique au quotidien.

Le bilan à 6 mois, prévu en octobre, n'a pas été réalisé devant l'absence de réponse clinique à 3 mois.

Synthèse des résultats de Monsieur L. :

PANSS	J-3	M3	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3
Score positif (7-49)	14	10	- 4	- 10%
Score négatif (7-49)	26	29	3	7%
Score psychopathologique (16-112)	36	31	- 5	- 5%
Score total (30-210)	76	70	- 6	- 3%

SANS	J-3	M3	Var. J-3/M3	Var. % J-3/M3
Retrait ou pauvreté affective (/40)	23	20	- 3	- 8%
Alogie (/25)	10	12	2	8%
Avolition, apathie (/20)	10	13	3	15%
Anhédonie, retrait social (/25)	14	16	2	8%
Attention (/15)	3	2	- 1	- 7%
Score total (/125)	60	63	3	- 2%

CGI	J-3	M3
Score gravité	5	5
Score amélioration	0	4 (aucune)
Index thérapeutique	0	13 (nul)

Calgary	J-3	M3
Score	0	0

EAS	J-3	M3
Score total (/102)	38	39

SQOL	J-3	M3
« bcp moins / moins / un peu moins que souhaité »	13	14
« autant que souhaité / mieux que souhaité » »	5	4
Insight Scale	J-3	M3
Conscience des symptômes	4 (bon)	4 (bon)
Conscience de la maladie	1 (mauvais)	2 (mauvais)
Conscience de la nécessité de traitement	4 (bon)	4 (bon)
TOM-15	J-3	M3
Fausses croyances 1 ^{er} ordre (/8)	8	8
Fausses croyances 2 ^{ème} ordre (/7)	3	4
Compréhension (/15)	15	15
RMET	J-3	M3
Score (/36)	21	24

V. Discussion et perspectives

A. Discussion concernant le patient 1 : Monsieur Pl.

Tout d'abord, nous avons pu observer une **efficacité modérée de la rTMS sur les symptômes négatifs** de la schizophrénie chez ce patient, se maintenant à 3 mois et 6 mois de la cure de rTMS (amélioration de 17% du score négatif de la PANSS et de 10% du score total de la SANS à 6 mois).

Ces résultats sont en faveur du potentiel thérapeutique de la rTMS sur les symptômes négatifs et apportent une information sur **la durée d'action du traitement** (persistance des effets à 6 mois chez ce patient).

Cette amélioration de la symptomatologie négative s'est accompagnée d'un **impact positif modéré sur l'autonomie sociale et la qualité de vie**, ressenti par le patient et observé par sa famille et l'équipe soignante.

L'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs a été comparable sur les deux sous-dimensions cliniques (expression émotionnelle et troubles de la volition) chez ce patient.

D'autre part, nous n'avons pas constaté d'effet sur les tâches de théorie de l'esprit cognitive (TOM-15) et affective (RMET) chez ce patient, à 3 mois comme à 6 mois.

Enfin, nous avons noté une **amélioration des capacités attentionnelles** à 3 mois et à 6 mois.

Nous pouvons discuter un facteur limitant important de notre étude illustré par ce cas clinique. Monsieur Pl. est un patient présentant une pathologie chronique évoluant depuis plusieurs années. La **longue durée d'évolution de la maladie** (23 ans) et ses conséquences sont importantes à prendre en compte. En effet, comme décrit précédemment, une diminution de volume (atrophie) cortical, notamment au niveau des lobes frontaux, est retrouvée dès le début de la schizophrénie et a tendance à s'aggraver avec l'âge et l'évolution de la maladie.

Par conséquent, l'atrophie cortico-sous-corticale résultant de l'évolution de la maladie devrait être prise en compte dans la détermination des paramètres de stimulation car elle peut être responsable d'une moins grande efficacité de la technique. En effet, le champ magnétique décroît de façon exponentielle avec la distance et l'atrophie frontale doit donc être prise en

compte dans le calcul de l'énergie à délivrer. Une méta-analyse récente (Shi *et al.*, 2014) suggère que l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs a tendance à être moins important chez les patients avec une longue durée d'évolution de la maladie.

Dans ce contexte, une des critiques qu'on peut formuler dans cette étude est la non-prise en compte de la distance scalp-cortex préfrontal de façon individuelle dans l'application des paramètres de stimulation. Nous avons appliqué 120 % du seuil moteur de façon uniforme. Un système de neuronavigation permettrait d'objectiver les remaniements cérébraux liés à l'évolution de la maladie en IRM et de mieux cibler la localisation du CPFDL gauche et l'intensité à délivrer pour l'atteindre. Nous y reviendrons plus loin.

B. Discussion concernant le patient 2 : Monsieur S.

Nous avons d'abord pu observer **une efficacité nette et très rapide de la rTMS sur les symptômes négatifs et les capacités attentionnelles du patient** (amélioration de 40% du score négatif de la PANSS et de 28% du score total de la SANS à J10).

A notre connaissance, il n'y a pas d'autre cas rapporté dans la littérature d'effets à très court terme (quelques jours) de la rTMS sur les symptômes négatifs. En effet, les études rapportent classiquement un effet retardé, c'est-à-dire un délai d'action de plusieurs semaines entre la cure de rTMS et l'efficacité clinique observée.

Ce résultat vient confirmer la grande variabilité interindividuelle liée à cette technique, dont nous détaillerons plus loin les facteurs impliqués.

Ensuite, nous avons observé que l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs persistait à 1 mois et 3 mois de la cure mais s'atténuait à 6 mois (amélioration de 21% du score négatif de la PANSS et de 12% du score total de la SANS à M6). Cette observation montre, là encore, la **variabilité de la durée d'action** en comparaison au patient 1, et pose la question de définir un éventuel traitement d'entretien, comme c'est le cas dans le traitement de la dépression ou pour d'autres techniques comme l'électroconvulsivothérapie.

Fait intéressant, on peut également noter une **dissociation entre les sous-dimensions négatives** (expression émotionnelle et trouble de la volition). En effet, dans le cas de Monsieur S., la rTMS a eu un effet clinique sur les deux sous-dimensions, mais **davantage**

sur l'expression émotionnelle (amélioration de 20% à 3 mois et 13% à 6 mois pour la pauvreté ou retrait affectif à la SANS) que sur la volition (amélioration de 10% à 3 mois et 6 mois pour avolition-apathie, d'autre part, de 4% à 3 mois et 0% à 6 mois pour l'anhédonie-retrait social à la SANS). Ce constat soulève l'hypothèse d'une physiopathologie différente entre les troubles de l'expression émotionnelle et les troubles de la volition, impliquant des voies de transmission, anatomiquement et fonctionnellement distinctes.

On remarque également que **les capacités attentionnelles sont meilleures** (amélioration de 33% de l'attention à la SANS) après la cure de rTMS, comme l'ont montré quelques travaux (Cohen *et al.*, 1999, Nahas *et al.*, 1999).

Malgré l'amélioration des symptômes négatifs, l'insight, la qualité de vie et l'autonomie sociale sont restés inchangés. On peut supposer que l'intensité de l'amélioration clinique n'est pas suffisante pour impacter sur le fonctionnement quotidien.

Enfin, on observe également une **amélioration de la composante cognitive de la théorie de l'esprit** (+5 en TdE de 1^{er} ordre, +8 en compréhension à la TOM-15) et une absence d'effet sur la composante affective de la théorie de l'esprit (RMET).

Ce résultat est en accord avec les travaux étayant la dissociation entre les composantes cognitive et affective de la théorie de l'esprit. On pourrait expliquer cette différence d'effet, sur le plan physiopathologique, par l'implication du cortex dorsolatéral préfrontal gauche dans la théorie de l'esprit cognitive, alors que la théorie de l'esprit affective impliquerait surtout le cortex préfrontal médian, qui n'est pas stimulé avec les paramètres actuels de stimulation utilisés dans ce protocole (Shamay-Tsoory *et al.*, 2006).

Il est intéressant de noter que de bonnes capacités attentionnelles sont nécessaires à une théorie de l'esprit cognitive efficiente et que l'amélioration des capacités attentionnelles chez Monsieur S. a probablement permis d'améliorer ses performances aux tâches de fausses croyances.

On peut s'interroger sur les éléments qui pourraient expliquer une réponse si rapide de la rTMS sur les symptômes négatifs :

- Monsieur S. a poursuivi des études supérieures ce qui suggère un **bon niveau cognitif prémorbide**. Compte tenu des liens étroits entre les symptômes négatifs et les troubles neurocognitifs dans la schizophrénie, on pourrait se poser la question des ressources cognitives mobilisables par l'amélioration des symptômes négatifs.
- Monsieur S. présentait une **symptomatologie négative d'intensité sévère** avant la cure de rTMS. Selon une méta-analyse récente (Shi et *al.*, 2014), les patients présentant des symptômes négatifs plus importants au départ auraient tendance à être plus sensibles à la rTMS.
- Monsieur S. est traité par un antipsychotique, l'amisulpride. Nous discuterons plus loin la question des **associations médicamenteuses** et leur potentiel synergique ou antagoniste.
- Monsieur S. est particulièrement aidé par sa mère au domicile. L'environnement familial semble être un facteur peu stimulant pour le patient. L'hospitalisation au décours de la cure de rTMS a-t-elle pu améliorer par son **effet nursing et stimulant** la symptomatologie négative du patient ?
- Faute de sujet contrôle, on ne peut pas non plus exclure un **effet placebo** concernant l'amélioration clinique de ce patient.

Compte tenu de son originalité, le rapport de cas de Monsieur S. sera soumis à publication dans la revue scientifique *Brain Stimulation*.

C. Discussion concernant le patient 3 : Monsieur Z.

Nous n'avons pas observé d'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs chez Monsieur Z. Les résultats des échelles cliniques sont comparables avant et après la cure. On retrouve néanmoins une amélioration modérée des capacités attentionnelles.

D'autre part, les capacités en théorie de l'esprit étaient relativement peu affectées avant la rTMS.

Nous pouvons discuter les hypothèses expliquant **l'absence de réponse chez ce patient**.

Tout d'abord, comme évoqué précédemment, on observe une grande **variabilité interindividuelle**. On constate que, comme dans le traitement de la dépression, il existe des sujets non-répondeurs.

Nous pouvons ensuite discuter l'**étiopathogénie** des symptômes négatifs chez ce patient. S'agit-il de symptômes négatifs primaires ou d'un diagnostic différentiel de symptômes négatifs secondaires au traitement antipsychotique (iatrogénie)? Chez Monsieur Z., l'anamnèse est plutôt en faveur de la première hypothèse, on sait en effet que le patient a débuté durant son adolescence une forme de schizophrénie d'emblée déficitaire. Il n'a jamais présenté de bouffée délirante aiguë et n'a jamais été hospitalisé au cours de sa vie. On peut donc supposer que le traitement n'explique pas la symptomatologie négative au premier plan.

Comme précédemment, le repérage manuel peut être mis en cause dans l'absence de réponse à la rTMS. En effet, on ne peut pas exclure que le **manque de précision** lié à cette méthode ait pu conduire à stimuler une cible à côté du CPFDLG. La neuro-navigation aurait pu écarter ce risque.

Enfin, nous pouvons discuter du choix de certains paramètres de stimulation, comme **la durée de stimulation**. Nous avons choisi un protocole de 10 séances réparties sur 2 semaines. Cependant, Shi et *al.* (2014) recommande au moins 3 semaines de stimulation pour obtenir les meilleurs résultats. On peut supposer que la durée de stimulation chez Monsieur Z. n'était peut-être pas suffisante pour obtenir un effet clinique.

L'absence d'efficacité de la rTMS sur les symptômes négatifs a conduit le psychiatre traitant de Monsieur Z. à lui proposer l'introduction d'un autre traitement antipsychotique, la clozapine, à la **place du traitement** de fond du patient (olanzapine). La clozapine est indiquée chez les patients schizophrènes résistants au traitement. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante (recommandations de l'HAS). Cette molécule présente un rapport bénéfice-risque favorable au vu des troubles présentés par le patient, bien que son efficacité sur les symptômes négatifs ne soit pas prouvée et qu'elle ne

soit pas dépourvue d'effets indésirables, notamment un risque d'agranulocytose médicamenteuse nécessitant une surveillance biologique régulière. On pourra se poser la question de la place de la rTMS, présentant une bonne tolérance clinique, sans effet indésirable notable, parmi les stratégies thérapeutiques à notre disposition.

D. Discussion concernant le patient 4 : Monsieur Pa.

Nous n'avons pas observé d'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs chez Monsieur Pa. Les résultats des échelles cliniques sont comparables avant et après la cure.

D'autre part, Monsieur Pa. ne présentait pas de déficit manifeste en théorie de l'esprit, comme constaté lors d'un bilan clinique initial.

Plusieurs éléments peuvent être discutés. Comme précédemment pour Monsieur Z., nous nous trouvons devant un **patient non-répondeur à ce protocole de rTMS.**

Là encore la question du **diagnostic différentiel** peut se poser. Au bilan d'admission, on constate que l'échelle de Calgary est à 4 (« idées de référence à la culpabilité », « dépression », « désespoir »), que sur les échelles cliniques, l'anhédonie est au premier plan et que la qualité de vie, auto-évaluation subjective, est altérée dans différents domaines : projets personnels, liberté d'agir, relations amicales, vie sentimentale.

On peut donc se poser la question d'une **dépression masquée** et d'une anhédonie tout autant consummatoire (« liking ») qu'anticipatoire (« wanting »), c'est-à-dire d'une participation thymique qui retentit plus sur la qualité de vie du patient que la symptomatologie négative.

La limite principale de cette hypothèse résulte de l'absence de réponse au protocole de rTMS alors que la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche est également indiquée dans le traitement de la dépression.

Shi *et al.* (2014) rappellent la nécessité de contrôler la composante dépressive lorsqu'on évalue l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

D'autre part, on peut tenir compte du fait que Monsieur Pa. était traité par une association clozapine-lithium. On sait que les traitements anticonvulsivants et le lithium diminuent l'excitabilité corticale, alors que les traitements antipsychotiques comme la clozapine augmentent l'excitabilité corticale. On ne connaît pas encore **l'impact des traitements**

médicamenteux et leurs interactions sur l'effet de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs.

E. Discussion concernant le patient 5 : Monsieur L.

Nous n'avons **pas observé d'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs** chez Monsieur L. Les résultats des échelles cliniques sont comparables avant et après la cure. On retrouve néanmoins une amélioration modérée des capacités attentionnelles.

D'autre part, les capacités en théorie de l'esprit étaient relativement peu affectées avant la rTMS et n'ont pas été améliorées par le protocole.

Nous pouvons là encore discuter l'**étiologie** des symptômes négatifs. En effet, comme décrit dans l'observation clinique, Monsieur L. était un consommateur de cannabis, les toxiques urinaires étaient positifs. On aurait pu se poser la question d'un syndrome amotivationnel secondaire au cannabis, mais l'arrêt de la consommation quelques temps après la rTMS n'a pas permis d'améliorer son état clinique en dehors de meilleures capacités attentionnelles. On pourrait aussi se poser la question d'une symptomatologie négative secondaire aux traitements (iatrogénie), d'autant plus qu'il est traité par une bithérapie antipsychotique (aripiprazole + quétiapine).

On ne connaît pas l'**impact du cannabis** sur l'effet de la rTMS, mais on suppose qu'il pourrait entraver son efficacité clinique potentielle sur la symptomatologie déficitaire.

De la même manière, on peut rendre compte de la complexité des mécanismes biologiques résultant de l'**interaction entre les traitements antipsychotiques et la rTMS**.

F. Discussion générale des résultats

1. Un travail préliminaire sur une population de schizophrènes déficitaires

Il s'agissait d'un **travail préliminaire** nécessitant le recrutement de patients présentant une schizophrénie à prédominance de symptômes négatifs et acceptant de participer à un protocole de rTMS au Centre Hospitalier de Monaco ou au Centre Hospitalo-Universitaire de Nice.

Nous avons recruté 7 patients : 1 patient a refusé de signer le consentement, 1 patient a arrêté l'étude au début du protocole par appréhension (anxiété) pour la technique, 5 patients ont bénéficié de la cure de rTMS et ont été suivis pendant 3 mois ou 6 mois en fonction de la réponse clinique. Nous avons évalué à la fois la symptomatologie négative et la théorie de l'esprit.

2. Difficultés de recrutement

A travers ce travail, nous avons pu constater la **difficulté de recruter des patients** pour ce type d'étude. Cette difficulté se situe à plusieurs niveaux.

Tout d'abord, nous nous adressions à des patients présentant une symptomatologie déficitaire au premier plan, et l'apragmatisme comme l'absence de motivation rendent l'adhésion au projet de soins compliquée.

Une autre résistance tient à la technique de rTMS qui peut encore faire peur de nos jours. En effet, elle alimente les **souçons et les fantasmes** dès lors qu'on cible un organe noble comme le cerveau. A l'heure des téléphones portables et du monde connecté, les ondes électromagnétiques n'ont pas bonne réputation. Les informations scientifiques et médicales sur la technique permettent généralement de rassurer les patients sur l'innocuité de la rTMS, mais l'on trouve aussi sur le web des informations alarmistes quant à ces nouvelles techniques.

Nous avons pu observer des résistances au niveau des patients et des familles mais aussi une partie des soignants. En effet, il était **difficile de mobiliser certains psychiatres** pour recruter

leurs patients. Proposer une technique touchant au corps (cerveau) à des patients psychotiques pouvait en interroger certains.

Dans cette expérience, **les familles jouent un rôle primordial** dans l'adhésion aux soins, ils rendent compte du retentissement de la maladie sur le quotidien de leur proche et sur leur propre quotidien et fondent leurs espoirs dans des options thérapeutiques comme la rTMS qui pourraient améliorer l'état de santé de leur proche. Ils sont le plus souvent le levier qui permettra que les soins soient mis en œuvre, il faut donc les solliciter dans l'accompagnement au quotidien de leur proche si l'on veut espérer pouvoir réaliser les soins.

3. Effet de la rRTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie

Etant donné le nombre de patients et la grande variabilité de réponses, nous n'avons pas les moyens de réaliser une analyse statistique pertinente, nous avons donc choisi de présenter les résultats sous formes de cas cliniques pour illustrer les différents profils de réponses et discuter les facteurs susceptibles d'expliquer l'hétérogénéité des résultats.

Concernant l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs, 2 patients ont répondu favorablement, 3 patients étaient considérés comme non-répondeurs. Nous avons défini la réponse clinique à la rTMS comme l'amélioration d'au moins 10% des scores de PANSS et de SANS.

On observait une **variabilité du délai d'action** (quelques jours à plusieurs semaines) et de la **durée d'action** (maintien à 3 mois et 6 mois).

Nous avons rapporté le cas d'un patient ayant répondu favorablement et très rapidement (quelques jours) à la rTMS avec un effet clinique durable à 3 mois. Il n'y a pas, à notre connaissance, d'autre cas rapporté dans la littérature de réponse aussi rapide à la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Cette observation clinique originale sera soumise à la revue scientifique *Brain Stimulation*.

Selon la méta-analyse de Shi *et al.* (2014), la durée de l'effet a rarement été décrite et aucune étude n'a évalué les effets à long terme de la rTMS ou d'un éventuel traitement d'entretien.

Nous pouvons citer une étude récente (Quan *et al.*, 2015) qui n'a pas montré d'effet clinique après 2 semaines de traitement de rTMS, mais des résultats positifs à 6 semaines et qui se maintenaient à 24 semaines de suivi.

Sachdev *et al.* (2005) avaient déjà montré une persistance des effets à un mois de suivi. Cependant, une autre étude rapportait que l'effet bénéfique de la rTMS à haute fréquence sur les symptômes négatifs était inconstant et transitoire (Nahas *et al.*, 2000).

D'autres études sont nécessaires pour mieux connaître et appréhender les facteurs susceptibles de maintenir un effet clinique durable et, le cas échéant, définir un protocole d'entretien comme c'est le cas dans la dépression ou pour d'autres traitements comme l'électroconvulsivothérapie.

Comme pour d'autres indications thérapeutiques de la rTMS, on constate qu'il existe des **patients non-répondeurs**.

Nous pouvons discuter les facteurs susceptibles d'expliquer l'absence de réponse clinique chez ces 3 patients.

4. Facteurs limitants

On constate des profils de réponses hétérogènes dans la littérature, avec parfois un effet statistiquement significatif mais un effet clinique mineur. Un certain nombre de facteurs peut influencer l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs.

a) Méthode de repérage

La méthode de repérage est une des limites de notre étude.

La méthode empirique définie par George *et al.* (1995) comme la procédure standard pour cibler le CPFDL consiste à situer la bobine de stimulation 5 cm en avant de la zone corticomotrice correspondante à la motricité de la main repérée par TMS (hot spot moteur). Cependant, cette méthode ne tient pas compte de la variabilité inter-individuelle. Herwig *et al.* (2001) ont montré que seulement un patient sur trois reçoit les stimulations en regard de la cible théorique choisie, les autres patients étant stimulés sur des régions plus postérieures. C'est pourquoi nous n'avons pas choisi cette méthode.

En effet, nous avons choisi, pour des raisons pratiques de faisabilité, un repérage manuel basé sur le système international 10/20, utilisé pour l'analyse EEG, qui permet de cibler et appliquer les électrodes sur le cuir chevelu de manière consensuelle, le CPFDL gauche correspondant au repère F3 du système EEG.

On sait cependant que la distance scalp-cortex est un facteur influençant potentiellement la non-réponse des patients à la rTMS, en particulier dans la schizophrénie déficitaire où l'atrophie frontale est souvent significative (Stokes *et al.*, 2007).

Ces dernières années, des systèmes de neuronavigation se sont développés en s'inspirant des techniques pour la neurochirurgie afin d'améliorer la précision du ciblage et de gagner en efficacité. La neuro-navigation permet de faire correspondre en temps réel des repères placés sur le crâne du sujet et une imagerie réalisée en pré-traitement (Moirand *et al.*, 2015).

Sparing *et al.* (2008) ont montré que les méthodes de repérage se basant sur l'imagerie cérébrale étaient plus précises que les méthodes de repérage manuel. En comparant sur le cortex moteur, la distance entre le site anatomique qui, stimulé, donnait le plus grand potentiel évoqué moteur et la détermination théorique de ce même site, les résultats donnaient des écarts de 12,5 mm avec le système 10-20 EEG, 8 mm en se basant sur l'IRM anatomique du sujet, 8,5 mm en déterminant la zone de manière probabiliste en se basant sur l'analyse des IRMf d'un groupe de sujets, et 6 mm en se basant sur l'IRMf personnelle du sujet.

Appliqué au traitement des pathologies psychiatriques par rTMS, l'apport complémentaire de la neuro-imagerie permet de gagner en précision sur les zones cibles, d'évaluer les effets cérébraux de la neuro-modulation afin d'en comprendre les mécanismes d'action, de développer des marqueurs de réponse et de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques (Moirand *et al.*, 2015).

Appliqué à notre étude, un système de neuro-navigation aurait donc permis de mieux cibler le CPFDLG et de s'assurer de la bonne délivrance du traitement par rTMS en améliorant la reproductibilité des séances de rTMS.

On ne peut donc pas exclure que les patients non-répondeurs n'aient pas été correctement traités par la rTMS si une application basée sur leur IRM anatomique individuelle avait été possible.

b) Paramètres de stimulation

Nous pouvons discuter du choix des paramètres de stimulation dans notre étude. Après notre revue de la littérature, bien qu'il n'y ait pas de consensus, nous avons choisi un protocole de stimulation haute fréquence (10 Hz, 2 000 pulses, 5 sec ON, 25 sec OFF) au niveau du CPFDL gauche, avec une intensité de stimulation à 120% du seuil moteur déterminé par titration et un nombre de 10 séances réparties sur 2 semaines.

La méta-analyse de Shi *et al.* (2014) recommande des paramètres similaires, excepté la durée de stimulation. Il semblerait qu'au moins 3 semaines de stimulation permettraient d'obtenir les meilleurs résultats. On peut donc mettre en cause le choix des paramètres de stimulation en particulier de la durée du protocole ou de l'intensité du protocole selon la distance scalp-cortex comme facteur déterminant dans la non-réponse chez certains patients.

c) Méthode d'évaluation

Toujours d'après Shi *et al.* (2014), l'outil d'évaluation utilisé (PANSS vs. SANS) a été mis en cause pour expliquer la variabilité des résultats. Les études utilisant la SANS aurait un effet de taille plus important que les études utilisant la PANSS. Ces résultats s'expliqueraient par une évaluation plus précise des symptômes négatifs avec la SANS (20 items) par rapport à la PANSS (7 items).

Dans notre étude, nous avons évalué les patients à l'aide des 2 échelles et nous n'avons pas constaté de différence évidente de cotation entre les scores de PANSS et de SANS.

Comme développé précédemment, les nouvelles échelles comme la BNSS et la CAINS permettront de gagner encore davantage en sensibilité. Elles sont actuellement en cours d'évaluation et de traduction.

d) Caractéristiques cliniques des patients

- durée d'évolution de la maladie

L'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs aurait tendance à être moins important chez les patients avec une durée longue d'évolution de la maladie. Les remaniements cérébraux

comme l'atrophie cortico sous-corticale ont un impact sur le plan cognitif et sont responsables d'une évolution chronique déficitaire. Plus la prise en charge est précoce, meilleur est le pronostic.

D'autre part, d'un point de vue technique, plus la cible de la rTMS est profonde (du fait de l'atrophie), plus elle est difficile d'accès.

On ne peut pas tirer de conclusion de nos observations. Le patient le plus âgé (44 ans) a répondu favorablement à la rTMS, alors que le patient le plus jeune (21 ans) était non-répondeur, mais nous n'avions pas d'IRM afin de contrôler la cible.

Un plus grand effectif et un système de neuronavigation pourraient montrer de meilleurs résultats chez les patients plus jeunes.

- **dimension dépressive**

Les études ne spécifient généralement pas si les symptômes dépressifs ont été contrôlés, bien que cela puisse interagir fortement avec les symptômes négatifs de la schizophrénie. En effet, l'efficacité de la rTMS peut être liée à un impact sur la composante dépressive de ces symptômes, car la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche est également utilisée comme traitement antidépresseur. Dans notre étude, nous avons contrôlé la dimension dépressive grâce à l'échelle de Calgary, de manière à évaluer spécifiquement les symptômes négatifs.

- **interactions médicamenteuses et rTMS**

Nous avons discuté à plusieurs reprises l'hypothèse d'une synergie d'action ou au contraire d'un effet antagoniste entre le traitement pharmacologique et la rTMS pour expliquer nos résultats. On sait que les traitements neuroleptiques augmentent l'excitabilité corticale alors que les anticonvulsivants diminuent l'excitabilité corticale. Dès lors qu'ils sont associés, il est difficile de prévoir les mécanismes biologiques et leurs conséquences sur l'action de la rTMS.

Sur le plan pharmacologique, certains traitements antipsychotiques comme l'amisulpride, sont utilisés à visée anti-déficitaire. A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs présynaptiques dopaminergiques D₂/D₃, ce qui pourrait expliquer une action favorable sur les symptômes négatifs. Nous avons observé chez Monsieur S. une réponse rapide et importante de la rTMS sur les symptômes négatifs, alors qu'il était traité par

amisulpride. Nous pouvons nous interroger sur la potentialisation de l'effet de la rTMS par l'amisulpride.

- **impact du cannabis**

L'observation de Monsieur L. nous permet de discuter d'un facteur peu rapporté dans la littérature sur la rTMS : l'impact des abus de substances sur l'excitabilité corticale.

Différentes études ont montré que l'exposition chronique à divers abus de substances induit des modifications de l'excitabilité corticale au niveau du cortex moteur préfrontal (Bellamoli *et al.*, 2014). L'excitabilité corticale a été évaluée chez les personnes exposées à l'alcool (Ziemann *et al.*, 1995, Kähkönen *et al.*, 2001, Kähkönen *et al.*, 2003, Conte *et al.*, 2008, Cardone *et al.*, 2010), avec dépendance à la nicotine (Lang *et al.*, 2008), avec une consommation chronique de cannabis (Fitzgerald *et al.*, 2009), avec une exposition chronique d'ecstasy (Oliveri et Calvo, 2003), et avec dépendance à la cocaïne (Boutros *et al.*, 2001, Boutros *et al.*, 2005, Sundaresan *et al.*, 2007).

Dans notre travail, nous avons suggéré que le cannabis chez Monsieur L. pouvait biaiser l'effet de la rTMS dans la mesure où il pouvait être à l'origine de symptômes négatifs secondaires à la consommation (syndrome amotivationnel) et donc remettre en question le diagnostic de symptomatologie négative primaire. D'autre part, en diminuant l'excitabilité corticale, le cannabis pourrait rendre moins sensible à la rTMS.

Il est intéressant de noter que plusieurs études ont commencé à évaluer le potentiel thérapeutique de la rTMS sur les addictions, et notamment le craving (Grall-Bronnec *et al.*, 2014).

La question de la consommation de toxiques devrait être davantage prise en compte dans les études ultérieures sur l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

e) **Absence de sujet contrôle, importance des effets placebo et nursing**

Une autre limite de ce travail tient au fait qu'il s'agissait d'une étude ouverte, sans groupe comparateur. Les études contrôlées versus placebo (sham-TMS) nécessitent un recrutement plus important et des moyens techniques plus conséquents. On ne peut par conséquent pas écarter un effet placebo induit par la technique.

On peut notamment relever que Monsieur S., qui a répondu favorablement, a bénéficié du protocole de rTMS dans le cadre d'une hospitalisation programmée, alors que les autres patients venaient en ambulatoire. On ne peut donc pas écarter l'impact de l'hospitalisation et de son effet nursing sur le patient.

5. Effet de la rTMS sur le déficit en TdE et les troubles attentionnels

La littérature est très pauvre concernant la stimulation cérébrale dans la cognition sociale. Nous avons formulé l'hypothèse d'une action potentielle de la rTMS sur les déficits des composantes affective et cognitive de la théorie de l'esprit dans la schizophrénie du fait de l'implication du cortex préfrontal dans ces processus.

Les résultats de nos observations sont à interpréter avec beaucoup de prudence.

Le résultat le plus probant concerne Monsieur S., chez qui nous avons observé une amélioration de la composante cognitive de la théorie de l'esprit en plus de l'amélioration des symptômes négatifs et des capacités attentionnelles du patient.

Chez ce patient, la composante cognitive s'est améliorée davantage que la composante affective. L'action ciblée de la rTMS sur le CPFDL gauche pourrait expliquer ce résultat. On sait que la composante affective implique d'autres mécanismes plus complexes : le cortex préfrontal ventromédian semble être davantage impliqué que le cortex préfrontal dorsolatéral. La théorie de l'esprit cognitive dite de base est nécessaire mais pas suffisante pour l'accès à la théorie de l'esprit affective qui fait intervenir des mécanismes plus complexes (Shamay-Tsoory *et al.*, 2006, Shamay-Tsoory *et al.*, 2007). Pour tester cette hypothèse, on pourrait imaginer une étude comparative, par exemple, randomiser un groupe « rTMS centrée sur le CPFDL » et un groupe « rTMS ciblant le cortex préfrontal médian » et observer l'impact de la stimulation sur la théorie de l'esprit dans ses composantes affective et cognitive.

Cette observation vient illustrer les liens étroits entre les symptômes cliniques négatifs, les troubles neurocognitifs et les troubles de la cognition sociale.

Nous pouvons discuter de plusieurs hypothèses pour expliquer ce résultat :

- L'amélioration des symptômes négatifs par la rTMS pourrait conduire à une amélioration des capacités attentionnelles sur le plan cognitif et donc sur la théorie de l'esprit. Le déficit en théorie de l'esprit serait susceptible d'évoluer en fonction de la symptomatologie clinique négative comme cela déjà été montré par Pickup et Frith (2001) et Mazza *et al.* (2012).
- Le CPFDL est une cible privilégiée dans le traitement par rTMS car il est accessible à la stimulation du fait de sa localisation et joue un rôle déterminant sur le plan neuro-anatomique. En effet, il constitue un carrefour de nombreuses boucles cortico-sous-corticales impliquées dans le raisonnement, la motivation, la régulation des émotions et des comportements. On comprend les indications de la rTMS sur le CPFDL dans la dépression, les symptômes négatifs de la schizophrénie et les addictions. L'hypothèse d'une action de la rTMS sur le déficit en théorie de l'esprit cognitive reste à étayer.
- Il nous paraît important de noter une amélioration des capacités attentionnelles chez 3 des 5 patients, indépendamment de l'amélioration des symptômes négatifs. Plusieurs travaux avaient déjà évoqué un potentiel effet de la rTMS sur les capacités attentionnelles (Cohen *et al.*, 1999, Nahas *et al.*, 1999).
- En l'état actuel, nous ne pouvons pas tirer de conclusion sur l'impact de la rTMS sur le déficit en théorie de l'esprit. Un des patients a répondu favorablement à la rTMS sur la composante cognitive de la théorie de l'esprit. D'autres patients présentaient des capacités en théorie de l'esprit conservées, donc l'interprétation des résultats est difficile. D'un point de vue purement descriptif, nous n'avons pas pu établir de lien entre l'évolution des symptômes négatifs et le déficit en théorie de l'esprit dans notre travail. Chez 3 des 5 patients traités, les écarts de scores en théorie de l'esprit avant/après rTMS étaient modérés voire nuls. Il se pourrait que les modifications du déficit en théorie de l'esprit s'expliquent avant tout par l'amélioration des capacités attentionnelles.

6. Retentissement sur l'autonomie sociale, la qualité de vie et l'insight

Comme en témoigne notre étude, l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs n'a pas été suffisamment conséquent pour entraîner un retentissement significatif sur le quotidien. Néanmoins, on peut noter que l'autonomie sociale s'est transitoirement améliorée chez 2 des 5 patients.

La qualité de vie est une notion difficile à évaluer dans la schizophrénie, qui plus est, chez les patients déficitaires, du fait de leur mauvais insight.

Tomotake (2011) a montré que la qualité de vie subjective (évaluée par auto-questionnaire comme la SQOL-18) était davantage liée à la dépression dans la schizophrénie, alors que la qualité de vie objective (hétéro-évaluation) était plutôt liée aux symptômes négatifs de la schizophrénie. Les résultats de nos observations montrent en effet un décalage entre, d'une part l'altération, parfois sévère, de l'autonomie sociale évaluée par les soignants et l'entourage des patients, et d'autre part la relative préservation de la qualité de vie auto-évaluée par les patients.

G. Perspectives

Nous nous sommes interrogés sur la distinction des deux sous-dimensions cliniques des symptômes négatifs, les troubles de l'expression émotionnelle et les troubles de la volition, à travers une intervention thérapeutique. L'effectif étant faible, ce travail mériterait d'être reproduit à plus grande échelle afin de préciser l'effet de la rTMS sur certains types de symptômes négatifs et mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

L'originalité de ce travail est d'avoir mené une étude préliminaire afin de tester l'impact de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche sur le déficit en théorie de l'esprit chez des patients schizophrènes à prédominance de symptômes négatifs.

Il semble qu'il y ait un intérêt à explorer la piste médiofrontale. On pourrait par exemple envisager un traitement plus large de la zone médiale adjacente au CPFDL, soit avec une robotisation, en balayant la zone, soit en faisant de la rTMS bifocale avec un protocole rapide type théta burst. On pourrait par exemple imaginer lors des séances, 1000 stimulations sur le CPFDL, suivies de 1000 stimulations en médiofrontal et évaluer l'impact de ce protocole sur les composantes cognitive et affective de la théorie de l'esprit.

A travers cette étude, comme dans la revue de la littérature, nous avons pu noter l'absence d'effet indésirable, ni d'effet délétère de la rTMS sur les différentes dimensions de la schizophrénie. La technique est bien tolérée et n'est pas nuisible.

La rTMS n'ayant pas encore de reconnaissance de prise en charge par l'assurance maladie, on pourra légitimement se poser la question de la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition, ainsi que des modalités d'utilisation, voire d'association avec les traitements existants.

Conclusion

Devant l'absence d'efficacité des traitements antipsychotiques sur les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie, il est nécessaire de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques. La rTMS est une technique en plein essor qui a déjà montré son efficacité dans plusieurs indications neurologiques et psychiatriques. Nous nous sommes appuyés sur les données de la littérature pour étudier l'effet de la rTMS haute fréquence sur les symptômes négatifs et le déficit en théorie de l'esprit.

Nous avons suivi 5 patients ayant bénéficié d'un protocole de rTMS à haute fréquence (10 Hz) au niveau du CPFDL gauche quotidien sur 10 séances réparties sur 2 semaines. Les patients ont été évalués avant le protocole, à 3 mois et jusqu'à 6 mois en fonction de la réponse clinique.

Nous devons considérer ces observations cliniques avec une grande réserve liée au faible nombre de patients et l'hétérogénéité des réponses.

Néanmoins, nos observations nous ont permis de discuter plusieurs points :

- La rTMS haute fréquence montre un effet thérapeutique modéré mais durable sur les symptômes négatifs de la schizophrénie dans une pratique clinique de routine chez certains patients. Cet effet, chez les répondeurs, est de durée variable et l'intérêt d'un traitement d'entretien chez les patients répondeurs pourra se poser. Nos observations n'ont pas permis de différencier les troubles de l'expression émotionnelle et de la volition. Cette hypothèse reste à étayer.
- Plusieurs facteurs doivent être pris en compte et peuvent expliquer cette variabilité des réponses : la méthode de repérage, les paramètres de stimulation, la méthode d'évaluation, les caractéristiques cliniques des patients (durée d'évolution de la maladie, participation thymique, interactions médicamenteuses, prise de toxiques), les effets nursing et placebo.
- La rTMS pourrait améliorer les capacités attentionnelles des patients comme nous l'avons observé chez 3 des 5 patients de la série.
- Chez un des patients, nous avons observé une amélioration de la composante cognitive de la théorie de l'esprit après rTMS. L'hypothèse d'un effet potentiel de la rTMS sur le déficit en théorie de l'esprit reste à explorer plus en détail et ouvre également la possibilité d'autres cibles thérapeutiques potentielles telles que le cortex préfrontal médial.

Références bibliographiques

1. Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol.* 1997 Jul;52(4):303-23
2. Abrams R, Taylor MA. A rating scale for emotional blunting. *Am. J. Psychiatry*, 1978 Feb;135(2):226-9
3. Abu-Akel A. Impaired theory of mind in schizophrenia. *Prag. Cognit.* 1999;7: 247- 82
4. Abu-Akel, A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Review*, 2003, 43, 29-40
5. Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 1998;32:171–81.
6. Adolphs, R. The social brain: neural basis of social knowl-edge. *Annu. Rev. Psychol.* 2009, 60, 693–716.
7. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry.* 2007 Mar;68(3):416-21.
8. Allen DN, Strauss GP, Donohue B, van Kammen DP. Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007;93:325–33.
9. Alphas LD, Summerfelt A, Lann H, & Muller RJ. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 1989, 25, 159-163.
10. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7(4):268–277.
11. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982;39:789–794.
12. Andreasen, N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982, 39, 784–788.
13. Andreasen, N.C. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): conceptual and theroretical foundations. *Br. J. Psychiatry S7* (Suppl. November), 1989, 238–245.
14. Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, Humphreys GW. Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *J. Cogn. Neurosci.* 2004 Dec;16(10):1773-84.

15. Arango C, Nasrallah H, Lawrie S, Lohmann TO, Zhu JL, Garibaldi G, Wang A, Bugarski-Kirola D. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin (5 and 10 mg) versus placebo in subjects with persistent predominant negative symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics — Results from the phase III DayLyte study. *Schizophrenia Research*, 2014, September, Vol 158, Issues 1–3.
16. Baaré WF, Hulshoff Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol. Psychiatry*, 1999, 45, 1597-1605.
17. Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J. Affect. Disord.* 2013;151:625–31.
18. Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tendon R, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr. Res.* 2013 150, 15-20.
19. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985, May 11;1(8437):1106-7.
20. Baudouin JY, Franck N. La reconnaissance de l'expression faciale émotionnelle par le patient schizophrène. In: Besche C, editor. *Psychopathologies, émotions et neurosciences*. Belin: Paris; 2006. p. 87–126.
21. Beck AT, Grant PM, Hug GA, Perivoliotis D, Chang NA. Dysfunctional attitudes and expectancies in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2013, 39, 43-51.
22. Behere RV. Dorsolateral prefrontal lobe volume and neurological soft signs as predictors of clinical social and functional outcome in schizophrenia: a longitudinal study. *Indian J. Psychiatry.* 2013, 55, 111-116.
23. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Giovanni Serpelloni G. rTMS in the Treatment of Drug Addiction: An Update about Human Studies. *Behav. Neurol.* 2014; 2014: 815215.
24. Benoit A, Bodnar M, Malla AK, Joober R, Lepage M. The structural neural substrates of persistent negative symptoms in first-episode of non-affective psychosis: a voxel-based morphometry study. *Front. Psychiatry.* 2012, 3, 42.
25. Bergé D, Carmona S, Rovira M, Bulbena A, Salgado P, Vilarroya O. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011, 123, 431-439.
26. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:543–51.
27. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation

- (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol. Med.* 2014;44:225–39.
28. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci.* 2003;26:507–513.
 29. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Apr;191(3):391-431.
 30. Bickford R., Guidi M., Fortesque P., Swenson M. Stimulation of human peripheral nerve and brain : response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*, 1987, 20, p. 110–116.
 31. Biedermann F, Frajo-Apor B, Hofer A. Theory of mind and its relevance in schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2012;25(2):71–75.
 32. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.* 1982;2:32–48.
 33. Bio DS, Gattaz WF. Vocational rehabilitation improves cognition and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011, 126, 265-269.
 34. Blaettler T, Bugarski-Kirola D, Fleischhacker WW, Bressan R, Arango C, Abi-Saab D, Napieralski J, Dixon M, Marder S. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin (10 and 20 mg) versus placebo in subjects with persistent predominant negative symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics — Results from the Phase III FlashLyte Study. *Schizophrenia Research*, 2014, September, Vol 158, Issues 1–3.
 35. Blair RJ, Cipolotti L. Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain.* 2000 Jun;123 (Pt 6):1122-41.
 36. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr. Bull.* 2006;32:238–245.
 37. Blanchard JJ, Horan WP, Collins LM. Examining the latent structure of negative symptoms: is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia? *Schizophr. Res.* Sep 15. 2005; 77:151–165.
 38. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: metaanalysis. *Schizophr Res.* 2009;109(1-3):1–9.
 39. Boutros NN, Lisanby SH, Tokuno H et al. Elevated motor threshold in drug-free, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Biological Psychiatry.* 2001, vol. 49, no. 4, pp. 369–373.
 40. Boutros NN, Lisanby SH, McClain-Furmanski D, Oliwa G, Gooding D, Kosten TR. Cortical excitability in cocaine-dependent patients: a replication and extension of TMS findings. *Journal of Psychiatric Research*, 2005, vol. 39, no. 3, pp. 295–302.
 41. Bracht T, Horn H, Strik W, Federspiel A, Razavi N, Steg-mayer K, Wiest R, Dierks T, Müller TJ, Walther S. White matter pathway organization of the reward system is

- related to positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2014, 153, 136-142.
42. Brüne M. Emotion recognition, “theory of mind,” and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005;133(2-3):135–147.
 43. Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämer C, Sonntag C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res.* 2007 May;92(1-3):151-9.
 44. Brunelin J, Szekely D, Costes N, Mondino M, Bougerol T, Saoud M, Suaud-Chagny MF, Poulet E, Polosan M. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C]raclopride PET case study. *Schizophr Res.* 2011 Sep;131(1-3):264-5.
 45. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, Januel D, Haffen E, Schott-Pethelaz AM, Brault C, STEP Group, Poulet E. The Efficacy and Safety of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-resistant Depression: The Results From a Large Multicenter French RCT. *Brain Stimulation.* 2014, 7, 855-863
 46. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr. Bull.* 2007, 33, 1013-1022.
 47. Bugarski-Kirola D, Arango C, Fleischhacker WW, Bressan R, Nasrallah H, Lawrie S, Bläettler T, Garibaldi G, Reid C, Marder S. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in subjects with persistent predominant negative symptoms of schizophrenia with antipsychotics – Update from the SearschLyte Programme. *Schizophrenia Res.* 2014, April, Vol 153, Supplement 1, Page S20
 48. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry.* 1988;145:578–583.
 49. Carpenter WT, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biol. Psychiatry.* 1999, 46, 352-360.
 50. Cascella NG, Fieldstone SC, Rao VA, Pearlson GD, Sawa A, Schertlen DJ. Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010, 120, 63-70.
 51. Channon S, Crawford S. The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia.* 2000;38(7):1006-17.
 52. Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res.* 2013;210:1260–4.
 53. Choi JH, Kim JH, Lee J, Green MF. Social cognition training for individuals with schizophrenia: a review of targeted interventions. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2009;7:29–38.

54. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005;8:223–33.
55. Chung, Y.S., Kang, D.-H., Shin, N.Y., Yoo, S.Y., Kwon, J.S. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2008, 99, 111-118.
56. Churchland PS, Winkielman P. Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? *Horm. Behav.* 2012, 61:392–9.
57. Ciaramidaro A, Adenzato M, Enrici I, Erk S, Pia L, Bara BG, Walter H. The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia.* 2007, 45, 3105-3113.
58. Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls-Solé, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomeña FJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999;67 (1):129–30.
59. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr. Bull.* 2010, 36, 143-150.
60. Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, Kirkpatrick B, Carpenter Jr WT, Buchanan RW. Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr. Bull.* 2007, 33, pp. 1201–1212
61. Combs DR, Gouvier WD. The role of attention in affect perception: an examination of Mirsky’s four factor model of attention in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2004;30:727–38.
62. Conte A, Attilia ML, Gilio F et al. Acute and chronic effects of ethanol on cortical excitability. *Clinical Neurophysiology*, 2008, vol. 119, no. 3, pp. 667–674.
63. Corcoran R, Cahill C, Frith CD. The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of “mentalizing” ability. *Schizophr Res.* 1997;24(3):319–327.
64. Corcoran, R., Rowse, G., Moore, R., Blackwood, N., Kinderman, P., Howard, R., et al. A transdiagnostic investigation of theory of mind and jumping to conclusions in patient with persecutory delusions. *Psychological Medicine*, 2008, 38, 1577-1583.
65. Coricelli G. Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia.* 2005;43(2):294-300.
66. Couture SM. The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin.* 2006;32(Supplement 1):S44–S63.
67. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br. J. Psychiatry.* 1980, 137, 383-386.

68. Cummings J. The neuroanatomy of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993, 54, p. 14–20
69. Decety J, Lamm C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low level computational processes contribute to meta-cognition. *The neuroscientist*, 2007, 13 (6), 580-593.
70. Demeulemeester M, Amad A, Bubrowszky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol. Psychiatry* 2012;71:e15–6.
71. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J. Neurophysiol.* 2011;105:2150–6.
72. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J. Clin. Psych.* 2010;71:411–8.
73. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuénod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 2000, Oct;12(10):3721-8.
74. Duval C, Piolino P, Bejanin A, Eustache F, Desgranges B. Age effects on different components of theory of mind. *Conscious Cogn.* 2011 Sep;20(3):627-42.
75. Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;48(2-3):235–253.
76. Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin. Psychol. Rev.* 2002;22:789–832.
77. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT, Jr. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr. Bull.* 2006;32:234–237.
78. Evensen J, Rossberg JI, Barder H, Haahr U, Hegelstad W, Joa I, Johannessen JO, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Sundet K, Vaglum P, Friis S, McGlashan T. Apathy in first episode psychosis patients: a ten year longitudinal follow-up study. *Schizophr. Res.* 2012, 136, 19-24.
79. Ey H. Hughlings Jackson's principles and the organo-dynamic concept of psychiatry. *Am. J. Psychiatry.* 1962, 118, 673-682.
80. Faerden A, Finset A, Friis S, Agartz I, Barrett EA, Nesvag R, Andreassen OA, Marder SR, Melle I. Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. *Schizophr. Res.* 2010, 116, 20-26.
81. Fanning JR, Bell MD, Fiszdon JM. Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr Res.* 2012;135(1-3):68–71.

82. Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Mar;34(4):559-74.
83. Fenton WS, McGlashan TH. Testing systems for assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1992;49:179–184.
84. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez M, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011;35:573–88.
85. Filippi M, Canu E, Gasparotti R, Agosta F, Valsecchi P, Lodoli G, Galluzzo A, Comi G, Sacchetti E. Patterns of brain structural changes in first-contact, antipsychotic drug-naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Neuroradiol.* 2014, 35, 30-37.
86. Fischer BA, Keller WR, Arango C, Pearlson GD, McMahon RP, Meyer WA, Francis A, Kirkpatrick B, Carpenter WT, Buchanan RW. Cortical structural abnormalities in deficit versus nondeficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2012, 136, 51-54.
87. Fiszdon JM, Fanning JR, Johannesen JK, Bell MD. Social cognitive deficits in schizophrenia and their relationship to clinical and functional status. *Psychiatry Res.* 2012.
88. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003;60:1002–8.
89. Fitzgerald PB, Sritharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27:488–92.
90. Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress. Anxiety.* 2009;26:229–34.
91. Fitzgerald PB, Williams S, Daskalakis ZJ. A transcranial magnetic stimulation study of the effects of cannabis use on motor cortical inhibition and excitability. *Neuropsychopharmacology.* 2009, vol. 34, no. 11, pp. 2368–2375.
92. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr. Bull.* 2010, 36,359–369.
93. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014, 24,693–709.
94. 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.
95. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009;108:11–24.

96. Frith CD, Corcoran R. Exploring “theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychol. Med.* 1996;26(3):521–530.
97. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr. Bull.* 2012, 38, 1297-1307.
98. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci. Biobehav.* 2013, Rev. 37, 1680-1691.
99. Galderisi S, Quarantelli M, Volpe U, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, Rossi A, Vita A, Pini S, Cassano P, Dane-luzzo E, De Peri L, Stratta P, Brunetti A, Maj M. Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008, 34, 393-401.
100. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, Kirkpatrick B, Pini S, Rossi A, Vita A, Maj M. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr. Res.* 2013, 147, 157-162.
101. Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of theory of mind. *Trends in cognitive Sciences.* 2003, 17 (2), 77-83.
102. Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of “theory of mind” in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia.* 2000;38(1):11–21.
103. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: distinction between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr. Res.* 2007, 93, 253-260.
104. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010;67:507–16.
105. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport.* 1995 Oct 2;6(14):1853-6.
106. Glahn, O.C., Ragland, J.O., Abramoff, A., Barrett, 1., Laird, A.R. et al. (2005). Beyond hypofrontality : a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25, 60-69.
107. Gobbini MI, Koralek AC, Bryan RE, Montgomery KJ, Haxby IV. Two takes on the social brain: a comparison of theory of mind tasks. *Journal of cognitive Neuroscience*, 2007, 19 (II), 1803-1814.
108. Goto Y, Otani S, Grace A. The Yin and Yang of Dopamine Release. A New Perspective. *Neuropharmacology.* 2007 Oct; 53(5): 583–587.

109. Gradin VB, Waiter G, O'Connor A, Romaniuk L, Stickle C, Matthews K, Hall J, Douglas Steele J. Salience network-midbrain dysconnectivity and blunted reward signals in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013, 211, 104-111.
110. Grall-Bronnec M, Sauvaget A. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014 Nov;47:592-613.
111. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr. Bull.* 2000, 26, 119-136.
112. Green MF, Olivier B, Crawley JN, Penn DL, Silverstein S. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia, new approaches conference. *Schizophr. Bull.* 2005;31:882-7.
113. Green MF, Penn DL, Bentall R, et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin.* 2008;34(6):1211-1220.
114. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, et al. Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):854-64.
115. Gur RE, Kohler CG, Ragland JD, et al. Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):279-287.
116. Happé FG. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J. Autism Dev. Disord.* 1994;24(2):129-154.
117. Hardy-Baylé MC. Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez les schizophrènes. *Actualités psychiatriques.* 1994, 15, 9-18.
118. Harrington L, Siegert RJ, McClure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn. Neuropsychiatry.* 2005;10(4):249-286.
119. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2012, 157, 498-511.
120. Heerey EA, Gold JM. Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *J. Abnorm. Psychol.* 2007, 116, 268-278.
121. Hempel RJ, Dekker JA, van Beveren NJ, Tulen JH, Hengeveld MW. The effect of antipsychotic medication on facial affect recognition in schizophrenia: a review. *Psychiatry Res.* 2010, Jun 30;178(1):1-9.
122. Herold R, Tényi T, Lénárd K, Trixler M. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med.* 2002;32(6):1125-1129.

123. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol. Psychiatry*. 2001 Jul 1;50(1):58-61.
124. Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am. J. Psychiatry*. 1998; 155:1196–1201.
125. Hoe M, Nakagami E, Green MF, Brekke JS. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychol. Med.* 2012, 42, 2287-2299.
126. 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.
127. Holtzheimer 3rd PE, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress. Anxiety* 2010;27:960–3.
128. Hooker C, Park S. Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2002;112:41–50.
129. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003;253:103–9.
130. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(5):389-409.
131. Hovington CL, Bodnar M, Joobar R, Malla AK, Lepage M. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry.* 2012, 12, 224.
132. Hovington CL, Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia. *Expert Rev. Neurother.* 2012, 12, 53-69.
133. Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *Eur. Psychiatry.* 2012, 27, 432-436.
134. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann. Clin. Psychiatry* 2005;17:153–9.
135. Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013;37:2472–80.

136. Jaspers K. General Psychopathology J. Hoenig, M.W. Hamilton, Trans., vols. 1-2. Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. 1997 (Original work published in 1913).
137. Javitt DC. Glycine transport inhibitors in the treatment of schizophrenia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012, 213, pp. 367–399
138. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can. J. Psychiatry.* 2005, 50, 892-900.
139. Kähkönen S, Kesäniemi M, Nikouline VV et al. Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG. *NeuroImage.* 2001, vol. 14, no. 2, pp. 322–328.
140. Kähkönen S, Wilenius J, Nikulin VV, Ollikainen M, Ilmoniemi RJ. Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. *Neuropsychopharmacology.* 2003, vol. 28, no. 4, pp. 747–754.
141. Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2013, 143, 246-252.
142. Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The negative symptoms of schizophrenia: category or continuum? *Psychopathology.* 2010, 44, 345-353.
143. Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, Brand M, Shamay-Tsoory S, Onur OA, Kessler J. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex.* 2010 Jun;46(6):769-80.
144. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13:261–276.
145. Ke M, Zou R, Shen H, Huang X, Zhou Z, Liu Z, Xue Z, Hu D. Bilateral functional asymmetry disparity in positive and negative schizophrenia revealed by resting-state fMRI. *Psychiatry Res.* 2010, 182, pp. 30–39
146. Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology.* 2002;43:101–9.
147. Kee KS, Green MF, Mintz J, Brekke JS. Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 2003;29(3):487–497.
148. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am. J. Psychiatry.* 2004, Jun;161(6):985-95.
149. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Foly N, Hamdy A. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov. Disord.* 2007;22:1046–50.

150. Kim DW, Shim M, Kim JI, Im CH, Lee SH. Source activation of p300 correlates with negative symptom severity in patients with schizophrenia. *Brain Topogr.* 2014, 27, 307-317.
151. 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.
152. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989 Nov;30(2):119-23.
153. Kirkpatrick B, Fischer B. Subdomains Within the Negative Symptoms of Schizophrenia: Commentary. *Schizophr Bull.* 2006, Apr; 32(2): 246–249.
154. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr. Bull.* 2006, 32, 214-219.
155. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT, Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001;58:165–171.
156. Kobayashi C, Glover GH, Temple E. Children's and adults' neural bases of verbal and non verbal theory of mind. *Neuropsychologia.* 2007, 45, 1522-1532.
157. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol. Psychiatry.* 2000;48:127–36.
158. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a metaanalytic review. *Schizophr. Bull.* 2010;36:1009–19.
159. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, Patrikelis P, Soumani A, Papadimitriou GN, Politis AM. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011, 133, 193-198.
160. Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan M. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta. Psychiatr Scand.* 1977 Apr;55(4):299-308.
161. Kring AM, Barch DM. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014, 24, 725-736.
162. Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr. Bull.* 2008, 34, 819-834.
163. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation. *Am. J. Psychiatry.* 2013, 170, 165-172.

164. Lang N, Hasan A, Sueske E, Paulus W, Nitsche MA. Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology*. 2008, vol. 33, no. 10, pp. 2517–2523.
165. Langdon R., Coltheart, M., Ward, P.B., Catts, S.V. (2001). Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 6 (2), 81-108.
166. Laughren T, Levin R. Food and Drug Administration perspective on negative symptoms in schizophrenia as a target for a drug treatment claim. *Schizophr. Bull.* 2006;32: 220–222.
167. Laughren T, Levin R. Food and Drug Administration Commentary on Methodological Issues in Negative Symptom Trials. *Schizophr. Bull.* 2011, Mar; 37(2): 255–256.
168. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006 Nov;114(5):319-27.
169. Lee MR, Wehring HJ, McMahon RR, Linthicum J, Cascella N, Liu F, Bellack A, Buchanan RW, Strauss GP, Contoreggi C, Kelly DL. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: results from a randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Schizophr. Res.* 2013, 145, 110-115.
170. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS): règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol. Clin.* 2011;41:221–95.
171. Lefaucheur JP. Neurophysiology of cortical stimulation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2012;107:57–85.
172. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-206.
173. Leifker FR, Bowie CR, Harvey PD. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophr. Res.* 2009, 115, 82-87.
174. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009, 373, 31-41.

175. Lewine RR, Fogg L, Meltzer HY. Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1983;9:368–376.
176. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry.* 1987, 151, 145-151.
177. Lipkovich IA, Deberdt W, Csernansky JG, Sabbe B, Keefe RS, Kollack-Walker S. Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and follow-ing 24 weeks of antipsychotic drug therapy. *BMC Psychiatry.* 2009, 9, 44.
178. Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress. Anxiety.* 2000;12(3):178-87.
179. Lissek S, Peters S, Fuchs N, Witthaus H, Nicolas V, Tegenthoff M et al. Cooperation and deception recruit different subsets of theory of mind network. *Plos One.* 2008, 3 (4), e2023.
180. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, Morris Smith L, Gorun A, Pruent V, Antonius D, Trémeau F, Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014, 24,710–724.
181. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr. Bull.* 2005, 31, 650-671.
182. Manoliu A, Riedl V, Doll A, Bäumi JG, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Koch K, Sorg C. Insular dysfunction reflects altered between-network connectivity and severity of negative symptoms in schizophrenia during psychotic remission. *Front. Hum. Neurosci.* 2013, 7, 216.
183. Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014, 24,737–743.
184. Marder SR, Daniel DG, Alphs L, Awad AG, Keefe RS. Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr. Bull.* 2011, 37, 250-254.
185. Marinkovic K, Trebon P, Chauvel P, Halgren E. Localised face processing by the human prefrontal cortex: faceselective intracerebral potentials and post-lesion deficits. *Cogn. Neuropsychol.* 2000;17:187–99.
186. Mazza M, Pollice R, Pacitti F, et al. New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Riv. Psichiatr.* 2012;47(4):327–336.
187. Mazza M, Catalucci A, Pino MC, Giusti L, Nigri A, Pollice R, Roncone R, Casacchia M, Gallucci M. Dysfunctional neuronal networks associated with impaired social interactions in early psychosis: an ICA analysis. *Brain Imaging Behav.* 2013, 7, 248-259.
188. McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1988, 14, 515-542.

189. Mehta UM, Thirthalli J, Subbakrishna DK, Gangadhar BN, Messinger JW, Tremeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, Malaspina D. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin. Psychol. Rev.* 2011, 31, 161-168.
190. Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ. The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986, Dec;6(6):329-38.
191. Messinger JW, Trémeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, Malaspina D. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin. Psychol. Rev.* 2011, 31, 161-168.
192. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, Connor R, Davis S, Deakin B, DeRubeis RJ, Dubois B, Geyer MA, Goodwin GM, Gorwood P, Jay TM, Joëls M, Mansuy IM, Meyer-Lindenberg A, Murphy D, Rolls E, Saletu B, Spedding M, Sweeney J, Whittington M, Young LJ. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat. Rev.* 2012, 11, 141-168.
193. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am. J. Psychiatry.* 2005;162:495–506.
194. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014 May;24(5):645-92.
195. Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Alogia, attentional impairment, and inappropriate affect: their status in the dimensions of schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1993;34:221–226
196. Mitchell RCL, Elliott R, Woodruff PWR. fMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Cogn. Sci.* 2001;5:71–81.
197. Moirand R, Brunelin J, Poulet E. Help of neuroimaging through Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in several psychiatric disorders. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, Volume 173, Issue 3, March 2015, Pages 263-266
198. Möller HJ. Novel antipsychotics and negative symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1998, Mar;13 Suppl 3:S43-7.
199. Morrison RL, Bellack AS, Mueser KT. Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1988;14:67–83.
200. Nahas Z, McConnell KCS, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, Christie S, Arana GW, George MS. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol. Psychiatry.* 1999;45 (8 Suppl 1):37S.
201. Nahas Z, Molloy M, Risch SC, George MS. TMS in schizophrenia. George MS, Belmaker RH (Eds.) American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000, pp. 237-251

202. Nakagami E, Xie B, Hoe M, Brekke JS. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophr. Res.* 2008, 105, 95-104
203. Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Front. Psychiatry.* 2013, 4, 16.
204. Nakaya M, Ohmori K. A two-factor structure for the schedule for the deficit syndrome in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008, 158, 256-259.
205. Nardone R, Bergmann J, Kronbichler M et al. Altered motor cortex excitability to magnetic stimulation in alcohol withdrawal syndrome. *Alcoholism*, 2010, vol. 34, no. 4, pp. 628–632.
206. Nienow TM, Docherty NM, Cohen AS, Dinzeo TJ. Attentional dysfunction, social perception, and social competence: what is the nature of the relationship? *J. Abnorm. Psychol.* 2006; 115(3):408–417
207. O’Reardon J., Solvason H., Janicak P., Sampson S., Isenberg K., Nahas Z., McDonald W., Avery D., Fitzgerald P., Loo C., Demitrack M., George M., Sackeim H. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression : a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry.* 2007, 62, p. 1208–1216
208. Ojeda N, Sanchez P, Pena J, Elizagarate E, Yoller AB, Gutierrez-Fraile M, Ezcurra J, Napal O. An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2012, 40, 10-18.
209. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature.* 1997, Feb 13;385(6617):634-6.
210. Oliveri M, Calvo G. Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2003, vol. 74, no. 8, pp. 1136–1138.
211. Orliac F, Naveau M, Joliot M, Delcroix N, Razafimandimby A, Brazo P, Dollfus S, Delamillieure P. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2013, 148, 74-80.
212. Overall JE, Gorham DR, The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 1962, Volume 10, Issue , pp. 799-812.
213. Park IH, Kim JJ, Chun J, Jung YC, Seok JH, Park HJ, Lee JD. Medial prefrontal default-mode hypoactivity affecting trait physical anhedonia in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009, 171, 155-165.
214. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia.* 1999;37:219–24.

215. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves theory of mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011;132:50–3.
216. Penn DL. Cognitive rehabilitation of social deficits in schizophrenia: a direction of promise or following a primrose path? *Psychosoc. Rehabil. J.* 1991;15:27–41.
217. Penn DL, Spaulding WD, Reed D, Sullivan M. The relationship of social cognition toward behavior in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996;20:327–35.
218. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol. Bull.* 1997;121:114–32.
219. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr. Bull.* 2008, May; 34(3): 408–411.
220. Peralta V, Cuesta MJ. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am. J. Psychiatry.* 1995;152:1450–1457.
221. Peralta V, Cuesta MJ. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr. Res.* 1999;38: 13–26.
222. Peralta V, Cuesta MJ. The deficit syndrome of the psychotic illness. A clinical and nosological study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004, 254, 165-171.
223. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, Garcia de Jalon E, Campos MS, Cuesta MJ. Characterisation of the deficit syndrome in drug-naive schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 2014, 40, 214-224.
224. Perner, J. & Wimmer, H. (1985)."John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 1985, 39, 437-471.
225. Peyroux E, Gaudelus B, Franck N. Cognitive remediation of social cognition impairments in schizophrenia. *L'évolution psychiatrique*, 2013, 78, 71–95
226. Pickup, GJ. Relationship between theory of mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology*, 2008, 41, 206-213.
227. Pickup GJ, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med.* 2001;31(2):207–220.
228. Pickup GJ. Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cogn Neuropsychiatry.* 2006;11(2):177–192.
229. Pogue-Geile MF, Harrow M. Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr. Bull.* 1985;11:427–439.

230. Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, Doo M, Jin Y, Wu JC, Fallon JH. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2002;159, 227-237.
231. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind ? *Behavioural and Brain Sciences*. 1978;4:15-526.
232. Quan WX, Zhu XL, Qiao H, Zhang WF, Tan SP, Zhou DF, Wang XQ. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci. Lett*. 2015 Jan 1;584:197-201.
233. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr. Res*. 2012, 137, 147-150.
234. Rao ML, Gross G, Strebel B, Halaris A, Huber G, Bräunig P, Marler M. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1994, Feb 1;35(3):151-63.
235. Reynolds JR. On the pathology of convulsions, with special reference to those of children. *Liverp. Med.-Chir. J*. 1858, 2, 1-14.
236. Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, Boyer L. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J. Affect. Disord*. 2013, Oct;151(1):129-35.
237. Roncone R, Falloon IR, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S, Morosini P, Casacchia M. Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology*. 2002;35(5):280-288.
238. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163:411-417.
239. Rossi S. Safety of transcranial magnetic stimulation: With a note on regulatory aspects. In: Miniussi C, Paulus W, Rossini PM, editors. *Transcranial brain stimulation*. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2013. p. 415-26.
240. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1994, Aug;91(2):79-92.
241. Rossini D, Lucca A, Magri L, Malaguti A, Smeraldi E, Colombo C, et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology*. 2010;62:91-7.

242. Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE and Morris RG. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*. 2001, 124, 600-616.
243. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005 Jun;59(3):354-7.
244. Sachs G, Steger-Wuchse D, Kryspin-Exner I, Gur RC, Katschnig H. Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;68(1):27-35.
245. Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. Volumetric measures of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia-relationship to negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000, 57, 471-480.
246. Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, Besche C, Widlöcher D. Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr. Res.* 1997;25(3):199-209.
247. Saxe R, Kanwisher N. People thinking about people: the role of temporoparietal junction in theory of mind. *NeuroImage.* 2003, 19 (4), 1835-1842.
248. Saxe , Wexler A. Making sense of another mind: the role of the right temporoparietal junction. *Neuropsychologia.* 2005, 43, 1391-1399.
249. Sayers SL, Curran PJ, Mueser KT. Factor structure and construct validity of the scale for the assessment of negative symptoms. *Psychol. Assessment.* 1996;8:269-280.
250. Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr. Bull.* 2011, 37 (Suppl. 2), S41-54.
251. Schobel SA, Kelly MA, Corcoran CM, Van Heertum K, Seckinger R, Goetz R, Harkavy-Friedman J, Malaspina D. Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009, 114, 110-118.
252. Seeman P, Ulpian C, Bergeron C, Riederer P, Jellinger K, Gabriel E, Reynolds GP, Tourtellotte WW. Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics. *Science.* 1984, Aug 17;225(4663):728-31.
253. Semkowska M, Bedard MA, Stip E. Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives. *Encephale.* 2001, 27, 405-415.
254. Sendt KV, Giaroli G, Tracy DK. Beyond dopamine: glutamate as a target for future antipsychotics. *ISRN Pharmacol.* 2012;2012:427267.
255. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr. Res.* 2007;90:316-24.

256. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher O, Aharon-Peretz J. The neuroanatomical basis of understanding sarcasm and its relationship to social cognition. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2005, 18 (1), 55-65.
257. Shamay-Tsoory SG, Tibi-Elhanahy Y, Aharon-Peretz J. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Social Neuroscience*. 2006, 1 (3-4), 149-166.
258. Shamay-Tsoory SG, Shur S, Harari H, Levkovitz Y. Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology*. 2007, 21 (4),431-438.
259. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000;57:1033–8.
260. Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014, 215, 505-513.
261. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res*. 2003;148:1–16.
262. Siebner H, Peller M, Lee L. TMS and positron emission tomography: methods and current advances. In: Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S, editors. *The Oxford Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford: Oxford University Press. 2008. p. 549–67.
263. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 1995;378:176–9.
264. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 2010;71:873–84.
265. Sommer M, Dohnel K, Sodian B, Meinhardt J, Thoermer C, Hajak G. Neural correlates of true and false belief reasoning. *NeuroImage*. 2007, 35, 1378-1384.
266. Sparing R, Buelte D, Meister IG, Paus T, Fink GR. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum. Brain Mapp*. 2008 Jan;29(1):82-96.
267. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2007;191:5–13
268. Stahl SM. Symptoms and circuits, part 3: schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. 2004, 65:8-9.
269. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr. Scand*. 2007, Jan;115(1):4-11.

270. 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;19:179–86.
271. Stip E, Fahim C, Mancini-Marie A, Bentaleb LA, Mensour B, Mendrek A, Beauregard M. Restoration of frontal activation during a treatment with quetiapine: an fMRI study of blunted affect in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005, 29, 21-26.
272. Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, Mattingley JB. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2007 Jul;118(7):1617-25.
273. Stone V, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 1998, 10 (5), 640-656
274. Strafella A, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal of Neuroscience,* 2001, 21:15, RC157
275. 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.
276. Strauss JS, Carpenter Jr, WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr. Bull.* 1974, 61-69.
277. Strauss GP, Wilbur RC, Warren KR, August SM, Gold JM. Anticipatory vs. consummatory pleasure: what is the nature of hedonic deficits in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2011, 187, 36-41.
278. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr. Bull.* 2010, 36, 788-799.
279. Stuss DT, Gallup GG, Alexander AP. The frontal lobes are necessary for theory of mind. *Brain.* 2001, 124, 279-286.
280. Sundaresan K, Ziemann U, Stanley J, Boutros NN. Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study. *NeuroReport,* 2007, vol. 18, no. 3, pp. 289–292.
281. Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG. Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2013, 150, 484-490.
282. Takayanagi Y, Takayanagi T, Oriabe L, Masuda N, Mozue Y, Nakamura K, Kawasaki Y, Itokawa M, Sato Y, Yamasue H, Kasai K, Okazaki Y, Suzuki M. Volume reduction

- and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010, 121, 55-65.
283. Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006, Jun;60(3):365-72.
 284. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr. Res.* 2013, 150, 3-10.
 285. Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Ricker D, Huang M, Edgar C, Irwin J, Torres F, Weisend MP, Adler LE, Miller GA, Canive JM. M50 sensory gating predicts negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005, 73, 311-318.
 286. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J. Med. Invest.* 2011 : 58 : 167 : -174.
 287. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A meta-analysis. *Can. J. Psychiatry.* 2008;53:577-86.
 288. Trémeau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006, 8, 59-70.
 289. Trémeau F, Antonius D, Cacioppo JT, Ziwich R, Jalbrzikowski M, Saccante E, Silipo G, Butler P, Javitt D. In support of Bleuler: objective evidence for increased affective ambivalence in schizophrenia based upon evocative testing. *Schizophr. Res.* 2009, 107, 223-231.
 290. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002;42:165-79.
 291. Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2010;16(5):522-37.
 292. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004;5:97-107.
 293. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Rev Neurol (Paris)*. 2011, Apr 1; 167(4): 291-316.
 294. Vauth R, Rusch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004;128:155-65.
 295. Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuech-terlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2009, 113, 189-199.

296. Verma S, Subramaniam M, Abdin E, Poon LY, Chong SA. Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2012, 126, 282-289.
297. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl. Psychiatry.* 2012, 2, e190.
298. Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happé F, Falkai P et al. Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *NeuroImage.* 2001, 14 (1),170-181.
299. Voineskos AN, Fourssias G, Lerch J, Felsky D, Remington G, Raijji TK, Lobaugh N, Pollock BG, Mulsant BH. Neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013, 70, 472-480.
300. Volpe U, Mucci A, Quarantelli M, Galderisi S, Maj M. Dorsolateral prefrontal cortex volume in patients with deficit or nondeficit schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012, 37, 264-269.
301. Wakusawa K, Sugiura M, Sassa Y, Jeong H, Horie K, Sato S et al. Comprehension of implicit meanings in social situations involving irony. A functional fMRI study. *NeuroImage.* 2007, 37 (4), 1417-1428.
302. Wang Y-G, Chen S-L, Zhu C-Y, Wang K. Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: a componential view. *Psychiatry Research.* 2008, 161 (2), 153-161.
303. Winograd-Gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL, White OB. Negative symptoms: a review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.* 2006, 70, 312-321.
304. Wölwer W, Streit M, Polzer U, Gaebel W. Facial affect recognition in the course of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1996;246:165–70.
305. Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, Mobascher A, Gaebel W, Cordes J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul.* 2014, Jul-Aug;7(4):559-63.
306. Woźniak-Kwaśniewska A, Szekely D, Aussedat P, Bougerol T, David O. Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. *NeuroImage.* 2014, march, vol 88, pp 91–99
307. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull.* 2008 May;34(3):523-37.
308. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6)

309. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Aug;28(5):913-22.
310. Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, Yamada H, Abe O, Kuroki N, Fukuda R, Tsujii K, Aoki S, Ohtomo K, Kato N, Kasai K. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study. *Psychiatry Res*. 2004, 131, 195-207.
311. Zec RF. Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 1995, 245, 216-223.
312. Zeeuws D, De Rycker K, De Raedt R, De Beyne M, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in an electroconvulsive shock therapy-resistant bipolar I patient with mixed episode. *Brain Stimul*. 2011, Jan;4(1):46-9.
313. Zetzsche T, Preuss UW, Frodl T, Leinsinger G, Born C, Reiser M, Hegerl U, Möller HJ, Meisenzahl EM. White matter alterations in schizophrenic patients with pronounced negative symptomatology and with positive family history for schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci*. 2008, Aug;258(5):278-84.
314. Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. *Brain*. 1995, vol. 118, no. 6, pp. 1437-1446.

OUVRAGES

- BLEULER E. Die prognose der dementia praecox (schizophreniegruppe). *Allg. Z. Psychiatr. Psychisch. Med*. 1908, 65, 436-464.
- BRUNELIN J, GALINOWSKI A, JANUEL D, POULET E. Stimulation magnétique transcrânienne : Principes et applications en psychiatrie. Broché, 2009.
- FRITH C. *The Cognitive neuropsychology of Schizophrenia (Essays in cognitive neuropsychology series, ISSN 0959-4779)* 1992 Lawrence Erlbaum Associates Ltd, Publishers UK ISBN 0-86377-224-2
- JACKSON JH. *Selected writings of John Hughlings Jackson*, 2 vols. Basic Books, New York, NY, 1958.
- KRAEPELIN E. *Traité des maladies mentales, Psychiatrie : Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Vierte, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig : Abel Verlag 1893.

Annexes

Annexe 1 : Positive And Negative Symptoms Scale (P.A.N.S.S.)

KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A. - Traduction française : J.P. LEPINE

Date de l'évaluation : _____/_____/_____
Nom de l'évaluateur : _____

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation.

<u>Echelle positive</u>	Abs	Min	Leg	Md	M/S	Sev	Ext
1 - Idées délirantes	1	2	3	4	5	6	7
2 – Désorganisation conceptuelle	1	2	3	4	5	6	7
3 - Activité hallucinatoire	1	2	3	4	5	6	7
4 – Excitation	1	2	3	4	5	6	7
5 - Idées de grandeur	1	2	3	4	5	6	7
6 – Méfiance/persécution	1	2	3	4	5	6	7
7 – Hostilité	1	2	3	4	5	6	7

<u>Echelle négative</u>	Abs	Min	Leg	Md	M/S	Sev	Ext
1 – Emoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6	7
2 – Retrait affectif	1	2	3	4	5	6	7
3 – Mauvais contact	1	2	3	4	5	6	7
4 – Repli social passif/apathique	1	2	3	4	5	6	7
5 – Difficultés d'abstraction	1	2	3	4	5	6	7
6 – Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation	1	2	3	4	5	6	7
7 – Pensées stéréotypées	1	2	3	4	5	6	7

<u>Echelle de psychopathologie générale</u>	Abs	Min	Leg	Md	M/S	Sev	Ext
1 – Préoccupations somatiques	1	2	3	4	5	6	7
2 – Anxiété	1	2	3	4	5	6	7
3 – Sentiments de culpabilité	1	2	3	4	5	6	7
4 – Tension	1	2	3	4	5	6	7
5 – Maniérisme et troubles de la posture	1	2	3	4	5	6	7
6 – Dépression	1	2	3	4	5	6	7
7 – Ralentissement psychomoteur	1	2	3	4	5	6	7
8 - Manque de coopération	1	2	3	4	5	6	7
9 - Contenu inhabituel de la pensée	1	2	3	4	5	6	7
10 – Désorientation	1	2	3	4	5	6	7
11 - Manque d'attention	1	2	3	4	5	6	7
12 - Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie	1	2	3	4	5	6	7
13 - Troubles de la volition	1	2	3	4	5	6	7
14 - Mauvais contrôle pulsionnel	1	2	3	4	5	6	7
15 - Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques)	1	2	3	4	5	6	7
16 - Evitement social actif	1	2	3	4	5	6	7

Score positif : |__|__| **Score négatif :** |__|__|

Score psychopathologie général : |__|__|

Annexe 2 : Scale for the Assessment of Negative Symptoms (S.A.N.S)

Réalisée le : __ / __ / ____ Examineur : _____

Retrait ou pauvreté affective : pour chaque item, noter dans la case la cotation correspondant le mieux à l'état du patient (de 0 = absence à 5 = sévère)

- | | |
|--|---|
| 1. Expression figée du visage | _ |
| 2. Diminution des mouvements spontanés | _ |
| 3. Pauvreté de l'expression gestuelle | _ |
| 4. Pauvreté du contact visuel | _ |
| 5. Absence de réponses affectives | _ |
| 6. Affect inapproprié | _ |
| 7. Monotonie de la voix | _ |
| 8. Evaluation globale de la pauvreté affective | _ |

Alogie : pour chaque item, noter dans la case la cotation correspondant le mieux à l'état du patient (de 0 = absence à 5 = sévère)

- | | |
|--|---|
| 1. Pauvreté du discours | _ |
| 2. Pauvreté du contenu du discours (idéique) | _ |
| 3. Barrages | _ |
| 4. Augmentation de la latence des réponses | _ |
| 5. Evaluation globale | _ |

Avolition, apathie : pour chaque item, noter dans la case la cotation correspondant le mieux à l'état du patient (de 0 = absence à 5 = sévère)

- | | |
|---|---|
| 1. Toilette – hygiène | _ |
| 2. Manque d'assiduité au travail ou à l'école | _ |
| 3. Anergie physique | _ |
| 4. Evaluation globale | _ |

Anhédonie, retrait social : pour chaque item, noter dans la case la cotation correspondant le mieux à l'état du patient (de 0 = absence à 5 = sévère)

- | | |
|---|---|
| 1. Intérêts et activités de loisirs | _ |
| 2. Intérêts et activités sexuels | _ |
| 3. Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes | _ |
| 4. Relations avec les amis et collègues | _ |
| 5. Evaluation globale de l'anhédonie et du retrait social | _ |

Attention : pour chaque item, noter dans la case la cotation correspondant le mieux à l'état du patient (de 0 = absence à 5 = sévère)

- | | |
|---|---|
| 1 Inattention dans les activités sociales | _ |
| 2 Inattention durant la cotation | _ |
| 3 Evaluation globale | _ |

Annexe 3 : Calgary Depression Scale for Schizophrenia (C.D.S.S.)

Réalisée le : __ / __ / ____ Examineur : _____

Noter pour chaque item la cotation (de 0 = absence à 3 = sévère)

- Dépression | _ |
- Désespoir | _ |
- Autodépréciation | _ |
- Idées de référence associées à la culpabilité | _ |
- Culpabilité pathologique | _ |
- Dépression matinale | _ |
- Eveil hâtif | _ |
- Suicide | _ |
- Dépression observée | _ |

Annexe 5 : Insight Scale (Birchwood et al. 1994)

Lisez, s'il vous plaît les énoncés suivants attentivement et cochez ensuite la case qui vous correspond le mieux.

	D'accord	Pas d'accord	Incertain(e)
1. Certains des symptômes ont été créés par mon imagination			
2. Je me sens psychologiquement bien			
3. Je n'ai pas besoin de traitement médicamenteux			
4. Mon séjour à l'hôpital était nécessaire			
5. Le médecin a raison de me prescrire un traitement médicamenteux			
6. Je n'ai pas besoin d'être vu(e) par un médecin ou un psychiatre			
7. Si quelqu'un disait que j'avais une maladie nerveuse ou mentale il aurait raison			
8. Aucune des choses inhabituelles que j'ai vécues n'est due à une maladie			

	D'accord	En désaccord	Incertain(e)
1. Certains des symptômes ont été créés par mon imagination	2	0	1
2. Je me sens psychologiquement bien	0	2	1
3. Je n'ai pas besoin de traitement médicamenteux	0	2	1
4. Mon séjour à l'hôpital était nécessaire	2	0	1
5. Le médecin a raison de me prescrire de traitement médicamenteux	2	0	1
6. Je n'ai pas besoin d'être vu(e) par un médecin ou un psychiatre	0	2	1
7. Si quelqu'un disait que j'avais une maladie nerveuse ou mentale il aurait raison	2	0	1
8. Aucune des choses inhabituelles que j'ai vécues n'est due à une maladie	0	2	1

Score maximal = 12 - Très bon insight
Score minimal = 0 - Pas d'insight
(9 et plus = bon insight)

Sous-échelles

Items		Total Possible
1, 8	Conscience des symptômes	4 (3 ou 4 = bon insight, 1 ou 2 = pauvre insight)
2, 7	Conscience de la maladie	4 (3 ou 4 = bon insight, 1 ou 2 = pauvre insight)
3, 4, 5, 6	Besoin de traitement (il faut additionner les items et les diviser par 2)	4 (3 ou 4 = bon insight, 1 ou 2 = pauvre insight)

Birchwood et al. 1994, Insight Scale for Psychosis – auteurs ,
traduction Sabrina Linder et Jérôme Favrod – 2006.

Annexe 6 : Echelle d'Autonomie Sociale (E.A.S.)

Réalisée le : __ / __ / ____ Examineur : _____

Noter pour chaque item la cotation
(0 à 6)

<u>Soins personnels</u>	
Toilette corporelle	
Entretien des effets personnels	
Capacité à s'alimenter	
<u>Gestion de la vie quotidienne</u>	
Logement	
Entretien du logement	
Niveau de complexité du moyen de transport	
Courses	
<u>Gestion des ressources</u>	
Gestion du budget quotidien	
Conduite du patrimoine	
Conduite de la vie personnelle	
<u>Relations avec l'extérieur</u>	
Capacité de se déplacer d'un lieu à un autre	
Capacité à organiser des sorties ou de voyager	
Capacité à utiliser des outils de communication et d'information	
Capacité à organiser une journée	
<u>Vie affective et relations sociales</u>	
Relations familiales	
Relations sociales	
Relations intimes	

Score global : | | | |

Annexe 7 : Questionnaire de qualité de vie pour la schizophrénie (S-QoI 18)

P. Auquier, P. Boyer, C. Lançon (2010)

Instructions :

Nous vous proposons de remplir ce questionnaire, qui a pour but de nous informer sur votre vie de tous les jours et votre santé. Nous souhaitons mieux connaître les conséquences de vos problèmes de santé dans votre vie quotidienne, afin d'améliorer votre prise en charge.

Les informations contenues dans ce questionnaire sont confidentielles.

Répondez à chaque question en cochant la case qui se rapproche le plus de ce que vous pensez ou ressentez actuellement. Certaines des questions posées peuvent toucher à votre vie privée. Elles sont nécessaires pour évaluer tous les aspects de votre santé. Cependant, si une question ne vous concerne pas, ou si vous ne souhaitez pas répondre à une question, passez à la suivante.

Si vous désirez nous communiquer des informations supplémentaires sur certains aspects de votre vie courante, vous pouvez le faire en fin de questionnaire.

Remplir l'heure exacte de début de remplissage du questionnaire : |_|_| h |_|_| mn

Cochez pour chaque question la case qui correspond le plus à ce que vous ressentez actuellement. Si vous n'êtes pas concerné(e) par une question, entourez le numéro de cette question.

	beaucoup moins	moins	un peu moins	autant	plus
Actuellement, que souhaité				
1. j'ai confiance en la vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. je me bats pour réussir dans la vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. je fais des projets professionnels et/ ou personnels pour l'avenir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. je suis bien dans ma tête	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. je suis libre de prendre des décisions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	beaucoup moins	moins	un peu moins	autant	plus
Actuellement, que souhaité				
6. je suis libre d'agir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. je fais des efforts pour travailler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. je suis en bonne forme physique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. je suis plein(e) d'énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. je suis aidé(e) par ma famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. je suis écouté(e) par ma famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. je suis aidé(e) par mes amis (proches)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. j'ai des amis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. j'ai une vie sentimentale satisfaisante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. je réalise mes projets familiaux, sentimentaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	beaucoup moins	moins	un peu moins	autant	plus
Actuellement, que prévu				
16. j'ai des difficultés à me concentrer, à réfléchir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. je suis coupé(e) du monde extérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. j'ai du mal à exprimer ce que je ressens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Remplir l'heure exacte de fin de remplissage du questionnaire : h mn

Commentaires :

Annexe 8 : Reading the Mind in the Eyes (Baron-Cohen, 2001)

jaloux

paniqué



arrogant

haineux

Annexe 8 : Reading the Mind in the Eyes (Baron-Cohen, 2001) (suite)

EXEMPLE	Jaloux	<i>Paniqué</i>	Arrogant	Haineux	
1	<i>Joueur</i>	Réconfortant	Exaspéré	Lassé	
2	Terrifié	<i>Bouversé</i>	Arrogant	Gêné	
3	Plaisantin	Déconcerté	<i>Envieux</i>	Convaincu	
4	Plaisantin	<i>Exigeant</i>	Amusé	Détendu	
5	Irrité	Sarcastique	<i>Inquiet</i>	Détendu	
6	Consterné	<i>Rêveur</i>	Impatient	Effrayé	
7	Confus	Amical	<i>Gêné</i>	Démoralisé	
8	<i>Découragé</i>	Soulagé	Timide	Passionné	
9	Ennuyé	Hostile	Horrorifié	<i>Préoccupé</i>	
10	<i>Prudent</i>	Exigeant	Lassé	Consterné	
11	Terrifié	Amusé	<i>Attristé</i>	Séducteur	
12	Indifférent	Gêné	<i>Sceptique</i>	Démoralisé	
13	Décidé	<i>Prévenant</i>	Menaçant	Timide	
14	Irrité	Déçu	Déprimé	<i>Accusateur</i>	
15	<i>Contemplateur</i>	Déconcerté	Encourageant	Amusé	
16	Irrité	<i>Pensif</i>	Encourageant	Sympathique	
17	<i>Incertain</i>	Affectueux	Joueur	Consterné	
18	<i>Décidé</i>	Amusé	Consterné	Lassé	
19	Arrogant	Reconnaissant	Sarcastique	<i>Hésitant</i>	
20	Dominant	<i>Amical</i>	Coupable	Horrorifié	
21	Embarrassé	<i>Rêveur</i>	Confus	Paniqué	
22	<i>Préoccupé</i>	Reconnaissant	Exigeant	Implorant	
23	Satisfait	Confus	<i>Provoquant</i>	Curieux	
24	<i>Songeur</i>	Irrité	Passionné	Hostile	
25	Paniqué	Incrédule	Découragé	<i>Intéressé</i>	
26	Inquiet	Timide	<i>Hostile</i>	Anxieux	
27	Plaisantin	<i>Prudent</i>	Arrogant	Rassurant	
28	<i>Intéressé</i>	Plaisantin	Affectueux	Satisfait	
29	Impatient	Consterné	Irrité	<i>Réfléchi</i>	
30	Reconnaissant	<i>Séducteur</i>	Hostile	Déçu	
31	Honteux	<i>Confiant</i>	Plaisantin	Découragé	
32	<i>Sérieux</i>	Honteux	Déconcerté	Inquiet	
33	Embarrassé	Coupable	Rêveur	<i>Intéressé</i>	
34	Consterné	Dérouté	<i>Méfiant</i>	Terrifiant	
35	Embarrassé	<i>Nerveux</i>	Exigeant	Contemplatif	
36	Honteux	<i>Nerveux</i>	Soupçonneux	Indécis	
				TOTAL	/36

	Moyenne	Ecart-type
Total (n=122)	26.2	3.6
Hommes (n=55)	26.0	4.2
Femmes (n=67)	26.4	3.2

Normes Cambridge (Baron-Cohen, 2001)

Annexe 9 : TOM-15 Epreuve de fausses croyances

Exemple de fausse croyance de premier ordre



Sébastien et Linda se donnent rendez-vous à 19h pour aller dîner. Sébastien, qui connaît bien Linda, lui demande de ne pas être, pour une fois, en retard

Condition expérimentale

Que croit Sébastien ?

- Que Linda a eu un accident
- Que Linda est en retard comme d'habitude



En se rendant au rendez-vous, Linda a un accident



Sébastien est à l'heure au rendez-vous. Il s'impatiente car Linda n'est toujours pas là

Condition contrôlée

Pourquoi Linda n'est-elle pas encore arrivée au rendez-vous ?

- Parce qu'elle a eu un accident de voiture
- Parce qu'elle est en retard comme d'habitude

Exemple de fausse croyance de deuxième ordre



Un pêcheur sent qu'il a attrapé quelque chose au bout de sa ligne

Condition expérimentale

Si on demande au plongeur ce que le pêcheur pense avoir attrapé, que va-t-il répondre ?

- Une botte
- Un poisson



Le plongeur voit qu'une botte s'est accrochée à la ligne du pêcheur



Le pêcheur remonte sa ligne sous les yeux du plongeur

Condition contrôlée

Qu'est-ce que le pêcheur a attrapé ?

- Une botte
- Un poisson

Annexe 9 : TOM-15 Epreuve de fausses croyances (suite)

Nom : Age : ans Nombre d'années d'études : ans Date : / /

	Histoire	Bonne réponse tâche de fausses croyances	Score	Bonne réponse tâche de compréhension	Score
1	Le chocolat	Placard vert	<input type="checkbox"/>	Placard bleu	<input type="checkbox"/>
2	Linda	Linda est en retard	<input type="checkbox"/>	Linda a un accident	<input type="checkbox"/>
3	Le coiffeur	Femme de droite	<input type="checkbox"/>	Femme de gauche	<input type="checkbox"/>
4	Le grand garçon	Garçon de gauche	<input type="checkbox"/>	Garçon de droite	<input type="checkbox"/>
5	Les rubans	Couleur rouge	<input type="checkbox"/>	Couleur bleue	<input type="checkbox"/>
6	Les fleurs	Le jeune homme	<input type="checkbox"/>	Le facteur	<input type="checkbox"/>
7	Le pantalon mouillé	Pas arrivé aux toilettes	<input type="checkbox"/>	Arrosage automatique	<input type="checkbox"/>
8	Le bal costumé	Zorro	<input type="checkbox"/>	Superman	<input type="checkbox"/>
<i>Score fausses croyances 1^{er} ordre (a)</i>			<i>/8</i>		
9	Le ballon	Dans le panier	<input type="checkbox"/>	Dans la boîte	<input type="checkbox"/>
10	Le match de foot	Oui	<input type="checkbox"/>	Au match de foot	<input type="checkbox"/>
11	Le pêcheur	Un poisson	<input type="checkbox"/>	Une botte	<input type="checkbox"/>
12	Les bonbons	Non	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
13	Le diner	Chez ses parents	<input type="checkbox"/>	Au restaurant	<input type="checkbox"/>
14	La tricheuse	20 sur 20	<input type="checkbox"/>	0 sur 20	<input type="checkbox"/>
15	Le fromage	La sœur a mangé	<input type="checkbox"/>	Le chat	<input type="checkbox"/>
<i>Score fausses croyances de 2^{ème} (b)</i>			<i>/7</i>		
<i>Score total fausses croyances (a+b)</i>			<i>/15</i>	<i>Score compréhension</i>	<i>/15</i>

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Parmi les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie, les symptômes négatifs et les troubles de la cognition sociale sont parmi les plus invalidants en termes de pronostic fonctionnel. Etant donné l'absence d'efficacité des traitements antipsychotiques sur ces dimensions, il est nécessaire de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques. La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) est une technique qui a déjà montré son efficacité dans le traitement de certains troubles neurologiques et psychiatriques.

Depuis quelques années, un nombre croissant d'études s'intéresse à l'effet de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL gauche sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Les premiers résultats ont montré une efficacité modérée de la rTMS sur les symptômes négatifs en général, mais sans en préciser les spécificités dimensionnelles.

D'autre part, très peu d'études se sont intéressées à l'effet de la rTMS sur les troubles de la cognition sociale, notamment la théorie de l'esprit.

Nous avons étudié une série de cas de 5 patients ayant bénéficié d'un protocole de rTMS à haute fréquence au niveau du CPFDL gauche pendant 2 semaines et suivis jusqu'à 6 mois après le protocole. Nos observations ont montré que la rTMS pouvait avoir un effet thérapeutique modéré mais durable pendant plusieurs mois sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Nos résultats n'ont pas permis de différencier les sous-dimensions cliniques (troubles de l'expression émotionnelle et de la volition). On constate une grande variabilité de réponses liées à cette technique. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats: la méthode de repérage, les paramètres de stimulation, la méthode d'évaluation, les caractéristiques cliniques des patients et l'effet placebo. L'hypothèse d'un effet potentiel de la rTMS sur le déficit en théorie de l'esprit reste à explorer plus en détail et ouvre également la possibilité d'autres cibles thérapeutiques potentielles telles que le cortex préfrontal médial.

Mots clés : Schizophrénie, rTMS, Symptômes négatifs, Théorie de l'esprit.