



HAL
open science

Effets neurocognitifs de la stimulation magnétique transcrânienne pour le trouble obsessionnel compulsif: études expérimentales en IRMf et essai thérapeutique

Christian Gaudeau-Bosma

► To cite this version:

Christian Gaudeau-Bosma. Effets neurocognitifs de la stimulation magnétique transcrânienne pour le trouble obsessionnel compulsif: études expérimentales en IRMf et essai thérapeutique. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066544 . tel-01324558

HAL Id: tel-01324558

<https://theses.hal.science/tel-01324558>

Submitted on 1 Jun 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.



Université Pierre et Marie Curie

École Doctorale 158 : Cerveau Cognition Comportement

Effets neurocognitifs de la stimulation magnétique transcrânienne pour le trouble obsessionnel compulsif : études expérimentales en IRMf et essai thérapeutique

Thèse de Doctorat présentée par :

Christian Gaudeau-Bosma

Pour obtenir le titre de Docteur en Neurosciences de l'Université Pierre et Marie Curie

Soutenue le 23 octobre 2015

Membres du Jury

Dominique Januel, M.D., Ph.D. *Directrice*

Luc Mallet, M.D., Ph.D. *Directeur*

Chris Baeken, M.D., Ph.D. *Rapporteur*

Jean-Pascal Lefaucheur, M.D., Ph.D. *Rapporteur*

Antoni Valero-Cabre, M.D., Ph.D. *Examineur*

Bruno Aouizerate, M.D., Ph.D. *Examineur*

Antoine Pelissolo, M.D., Ph.D. *Examineur*

REMERCIEMENTS

J'ai ici la chance de pouvoir exprimer ma reconnaissance envers toutes les personnes qui m'ont accompagnées au long de ce périple.

Je tiens à remercier Jean-Pascal Lefaucheur et Chris Baeken d'accepter le rôle de rapporteur et d'évaluer mon travail. Je remercie également Bruno Aouizerate, Antoine Pelissolo et Antoni Valero-Cabre de me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance.

Je remercie Dominique Januel et Luc Mallet de m'avoir accueilli dans leur équipe respective, de m'avoir accordé leur confiance et d'avoir pu intégrer les travaux des deux équipes.

Merci à l'Unité de Recherche Clinique de l'E.P.S. de Ville-Evrard ainsi qu'au secteur G03 pour tous les moments qui ont fait de cette thèse une expérience inoubliable. Merci à Virginie Moulrier-Buchbinder qui m'a épaulé et a été ma plus grande collaboratrice ; Annie Faivre, Sonia Braha et Clémence Isaac pour vos précieux conseils ; Palmyre Schenin-King pour toutes les séances de rTMS faite avec enthousiasme, Noomane Bouaziz et René Benhadira pour leurs conseils cliniques ; Joanna, Elisabeth, Khalid, Sonia, Arezki, Fanny, Maxence, Florence pour leur aide.

Je remercie l'équipe *Behavior, Emotion and Basal Ganglia* et en particulier Jérôme Yelnik pour m'avoir accueilli dans son équipe. Merci à Karim N'Diaye d'avoir toujours la porte ouverte pour répondre à mes questions; Eric Burguière pour ses précieux conseils lors de l'écriture du manuscrit ; Margot, William et Joao pour m'avoir supportés moi et mes blagues ; Anne-Hélène Clair pour tout ce qu'elle m'a appris. Je remercie également Anne, Nabil, Lizbeth et Hugues pour leurs encouragements.

Je remercie également l'ICM, le CENIR, le CIC et le CIERM qui m'ont permis de réaliser cette thèse. Merci aux stagiaires et internes en médecine qui m'ont conseillé pendant ma thèse.

Je souhaite remercier ma famille et mes amis, présents tout au long de ma thèse en arrière-plan. Je remercie ma mère qui n'a jamais cessé de croire en ma réussite ; mon frère, ma sœur, leur conjoint et leur enfant pour tous les moments qui m'ont permis de recharger mes batteries. Je remercie ma grande famille néerlandaise ainsi que ma famille recomposée de m'avoir soutenu et motivé à continuer ma thèse.

À ma mère, Oma,
Minke et Bernadette

Table des Matières

REMERCIEMENTS	5
RESUME	15
ABSTRACT	16
INTRODUCTION	17
CADRE THEORIQUE	22
1 LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF	23
1.1 Description clinique	23
1.1.1 Classification actuelle	24
1.1.2 Les différents sous-types cliniques	26
1.2 Processus cognitifs et corrélats neuronaux	29
1.2.1 Fonctions cognitives impliquées dans le TOC	29
1.2.1.1 La mémoire de travail.....	29
1.2.1.2 L'inhibition.....	34
1.2.2 Corrélats neuronaux de la mémoire de travail, de l'inhibition et de la détection d'erreur	39
1.2.2.1 La mémoire de travail.....	39
1.2.2.2 L'inhibition.....	39
1.2.2.3 La détection de l'erreur	40
1.3 Modèles	41
1.3.1 Modèles comportementaux	41
1.3.2 Modèles cognitifs.....	42
1.3.3 Modèles neurobiologiques	43
1.4 Traitements	52
1.4.1 Première intention	52
1.4.2 Alternatives thérapeutiques.....	53
2 LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE	55
2.1 Historique	55
2.2 Mode d'action de la TMS	57
2.2.1 Effet d'une impulsion du champ magnétique sur un axone	58
2.2.1.1 Rôle de la configuration spatiale du neurone.	58
2.2.1.2 Effet du sens du courant électrique induit	60
2.2.1.3 Effet de l'intensité du champ magnétique	63
2.2.2 Effet d'une impulsion magnétique sur un ensemble de neurones	63

2.2.2.1	Modification de l'activité électrique spontanée par TMS	63
2.2.2.2	Mesurer et moduler l'effet de la TMS sur une région.	65
2.2.2.3	La neuronavigation et l'orientation de la bobine	69
2.3	Stimulus interagissant avec une impulsion de TMS	70
2.3.1	La double impulsion de TMS (paired-pulse stimulation).....	71
2.3.2	L'effet d'interaction entre une impulsion et un stimulus évoqué	73
2.3.3	La répétition des impulsions magnétiques	75
2.3.3.1	Les types de protocoles	75
2.3.3.2	Effets post-stimulation	79
2.3.3.3	L'effet de la rTMS observé en imagerie.....	81
2.3.3.4	Base physiologique : la dépression à long terme, la potentialisation à long terme.....	83
	Conclusion	86
3	LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE COMME OPTION THERAPEUTIQUE DANS LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF.....	90
3.1	Effet des différentes cibles de la rTMS sur les symptômes obsessionnels-compulsifs	91
3.1.1	Le cortex préfrontal dorsolatéral	91
3.1.2	Le cortex cingulaire antérieur	103
3.1.3	L'aire motrice supplémentaire	103
3.1.4	Le cortex orbitofrontal	105
3.2	Effet de la (r)TMS sur l'excitabilité cérébrale	107
3.3	Effet de la rTMS sur les processus cognitifs.....	109
3.4	Effet de la rTMS sur les réseaux neuronaux.....	109
3.5	Limites et perspectives	110
	TRAVAIL EXPERIMENTAL	113
4	EFFET SUR L'ACTIVITE CEREBRALE DE DEUX SEMAINES DE RTMS DU CPFDL SUR L'ACTIVITE CEREBRALE DE SUJETS SAINS : ÉTUDE EN IRMF, RANDOMISEE, EN DOUBLE AVEUGLE CONTRE PLACEBO	114
4.1	Résumé	114
4.2	Article	115
5	EFFET DE LA RTMS SUR L'AIRE MOTRICE SUPPLEMENTAIRE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE TOC : ÉTUDE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE.....	116
5.1	Méthodologie.....	116
5.2	Résultats	123

5.3	Discussion	129
5.4	Limites	130
5.5	Conclusion	131
	DISCUSSION ET PERSPECTIVES	132
6	DISCUSSION	133
6.1	Effet clinique de la rTMS sur l'AMS	133
6.2	Le CPFDL, une piste thérapeutique sous-estimée	134
6.3	Paramètres potentiellement pertinents de la rTMS à visée thérapeutique dans le TOC	136
7	PERSPECTIVES	138
	CONCLUSION	140
	TABLE DES ABREVIATIONS	142
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	144
	RÉFÉRENCES	146

Résumé

Les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) sont composés de compulsions, qui sont des comportements répétés, et d'obsessions, qui sont des pensées intrusives. Leurs impacts sur le fonctionnement socio-professionnel handicapent et isolent considérablement les patients. Les traitements efficaces pour ces patients sont médicamenteux ou les thérapies cognitives et comportementales. Néanmoins, un nombre élevé de patients ne voient pas leurs symptômes diminuer suffisamment avec l'un ou l'autre des traitements ou en les combinant. Une autre solution qui est la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) est prometteuse mais elle reste techniquement limitée aux patients les plus sévèrement atteints. Il est donc nécessaire de développer des traitements intermédiaires afin d'améliorer la palette de traitements des TOC. Une alternative thérapeutique utilisée en psychiatrie pour la dépression est la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS). Néanmoins, son efficacité reste difficile à démontrer dans le TOC, dû à une multitude de facteurs à prendre en compte, et peut nécessiter d'étudier le fonctionnement de la rTMS sur une population de sujets sains.

Lors de notre première étude, nous avons évalué l'impact d'un protocole de rTMS sur les fonctions cognitives de sujets sains. Nous avons donc pu observer, indépendamment de la pathologie, l'effet de deux semaines de rTMS sur les performances cognitives et sur l'activité cérébrale. Malgré une absence d'effet comportemental, une modification du réseau cortico-sous-cortical lié à une tâche de mémoire de travail a pu être montrée.

Lors de notre deuxième étude, nous avons évalué l'impact de la rTMS sur le réseau dysfonctionnel du TOC en stimulant l'Aire Motrice Supplémentaire (AMS), région contiguë au cortex cingulaire antérieur connu pour être hyperactif dans le TOC. Le protocole a consisté à stimuler pendant quatre semaines, chez des patients atteints de TOC, l'AMS. Nous n'avons pas montré d'effet significatif de la rTMS sur l'AMS pour les symptômes obsessionnels compulsifs de patients sévères. Ces résultats orientent les recherches futures à modifier l'approche méthodologique, améliorer l'approche clinique des TOC, et changer l'approche neurophysiologique de la rTMS dans le but de proposer un traitement complémentaire pour améliorer l'état clinique des patients.

Abstract

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a mental illness defined by the presence of compulsions which are repetitive behaviors and obsessions which are intrusive thoughts. OCD may have a dramatic impact on the social and professional lives of patients. The standard treatments with proved efficacy for OCD are medication and cognitive-behavioral therapy. Nevertheless, symptoms remain in 25 to 40% of patients with either treatment or in combination. Repeated Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), a brain stimulation technique that has proven effective in depression could represent a novel therapeutic option for OCD patients however its effectiveness has been difficult to prove partly due to a multitude of factors involving the rTMS technique itself. The first study in this thesis evaluated the impact of a two-week rTMS protocol on cognitive functions in healthy subjects using fMRI during a working-memory task. In the absence of behavioral modification, we observed that compared to sham, rTMS induced changes at multiple nodes of the cerebral network activated by the task beyond the stimulation site. This result represents an encouraging perspective for rTMS intervention on pathological brain network in OCD because hyperactive regions in this disorder (orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex) are too deep to be directly stimulated by rTMS. Our second study used a neuronavigation method to specifically target the supplementary motor area (SMA), which had been suggested as candidate target region lying near the anterior cingulate cortex. We used for four week rTMS in a group of OCD patients while pre- and post-treatment fMRI was acquired during performance of a cognitive inhibition task (Eriksen's flanker interference). Stimulation of the SMA did not result in significant clinical improvement in our relatively severe patients. These results shall guide future research to address the methodological challenges and the neurophysiological mechanisms of rTMS to improve its clinical efficacy for OCD.

Introduction

L'un des apports de la neuroscience est l'émergence d'une correspondance entre l'activité cérébrale et le comportement de l'individu. Cette avancée a eu des répercussions sur la perception de la maladie psychiatrique comme une pathologie neuropsychiatrique et présentant un changement de l'activité neuronale. En parallèle, certains processus cognitifs sont retrouvés déficitaires dans les pathologies, et pourraient sous-tendre la symptomatologie. La modulation des processus cognitifs, visible par un changement de l'activité cérébrale, pourrait ainsi entraîner une amélioration symptomatologique. De même, une modification de l'activité cérébrale pourrait moduler les processus cognitifs, voir la symptomatologie psychiatrique. Cette approche a pu être testée par une évolution technique permettant de moduler l'activité cérébrale : la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (SMTr ou rTMS pour les anglophones).

Cette technique influence l'activité cérébrale et cela par le biais de régions proches du scalp. Efficace dans le traitement de la dépression résistante, elle présente un potentiel thérapeutique pour d'autres pathologies psychiatrique dont les corrélats neuronaux sont connus comme le Trouble Obsessionnel-Compulsif (TOC).

Mon travail a consisté à comprendre l'effet de la rTMS sur l'activité cérébrale afin de moduler le comportement chez un sujet sain et à l'évaluer comme traitement de la symptomatologie du TOC, sous tendu par des processus cognitifs déficitaires.

Dans la première étude, nous avons évalué l'effet de la rTMS sur une tâche cognitive ainsi que les modifications des corrélats neuronaux obtenus dans une cohorte de sujets sains. Dans la deuxième étude, nous avons évalué des effets similaires sur la symptomatologie d'une cohorte de patients atteints de TOC. Les résultats négatifs, bien qu'encourageants, orientent les futures recherches vers une amélioration de la connaissance de l'interaction entre l'outil technique et les réseaux neuronaux modulés.

Cadre Théorique

1 Le Trouble Obsessionnel Compulsif

Le TOC touche 2 à 3% de la population générale, ce qui en fait le quatrième trouble psychiatrique le plus fréquent (Kessler et al., 2005; Stein, 2002). La comparaison de cohortes de patients souffrant de TOC issus de pays différents (Etats-Unis, Canada, Porto-Rico, Allemagne, Taïwan, Corée du Sud et Nouvelle-Zélande) n'indique pas de différence quant à la prévalence, l'âge de début, les comorbidités associées ou le contenu des symptômes selon les cultures (Weissman et al., 1994 ; Pallanti, 2008). La prévalence du TOC est identique chez les hommes et les femmes dans la population adulte. Les premiers symptômes apparaissent durant l'enfance et au début de l'âge adulte.

Le TOC se caractérise par la présence i) d'obsessions, qui sont des pensées intrusives persistantes et angoissantes que le patient cherche à réprimer ou ignorer, et ii) de compulsions, qui sont des comportements répétitifs moteurs ou mentaux que la personne se sent contraint d'effectuer pour réduire une angoisse. Leurs impacts sur la vie quotidienne se traduit principalement par leur caractère chronophage et par l'altération de la vie sociale et professionnelle qu'ils entraînent (APA, 2015).

Concernant les comorbidités psychiatriques, 24,6% des patients souffrant de TOC présenteraient un épisode dépressif majeur en cours, 21,1% un trouble anxieux généralisé, 14,9% une agoraphobie ou trouble panique et 14,9% une phobie sociale (Taylor, 2006). L'abus ou la dépendance à l'alcool sont également retrouvés plus fréquemment chez les patients atteints de TOC que dans la population générale (Abramowitz, Taylor, & McKay, 2009).

1.1 Description clinique

La diversité des symptômes, de la répétition de séquences de lavage des mains à la vérification répétée qu'une porte est bien fermée, fait du TOC une maladie psychiatrique hétéroclite. Le TOC peut être classé selon le type de symptômes (compulsion/obsession), la thématique symptomatologique (Bloch, Landeros-Weisenberger, Rosario, Pittenger, & Leckman, 2008; Taylor, 2011), la durée et l'âge de début de la maladie (Abramowitz et al., 2009) ou par les critères de résistance aux traitements (Pallanti & Quercioli, 2006).

1.1.1 Classification actuelle

Le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) définit deux grands types de symptômes que sont les obsessions et les compulsions pour caractériser le trouble obsessionnel-compulsif. Au sein du DSM, il fait partie du regroupement « TOC et troubles apparentés » (Figure 1 : Critères du DSM 5 du trouble obsessionnel-compulsif (DSM 5 ; APA et al., 2015))

). Ce groupe inclut notamment la trichotillomanie, le trouble de dysmorphie corporelle, le trouble d'accumulation et le trouble d'excoriation. Il est basé sur l'intégration dans la classification de la sémiologie dimensionnelle, de la neurobiologie, de la génétique et des approches phénoménologiques (APA et al., 2015). Ainsi, la sortie récente du *trouble de l'accumulation* du diagnostic de TOC est expliquée par les différences en neuro-imagerie et au niveau thérapeutique de cette dimension comparé aux autres dimensions du TOC.

Les Troubles Obsessionnels-Compulsifs

A. Présence d'obsessions, de compulsions, ou des deux:

Les obsessions sont définies selon 2 critères :

1. Pensées, pulsions ou images récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inopportunes et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante chez la plupart des sujets.

2. Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, pulsions ou images ou pour les neutraliser par d'autres pensées ou actions (c'est à dire en faisant une compulsion).

Les compulsions sont définies selon 2 critères :

1. Comportements répétitifs (par exemple se laver les mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (par exemple prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.

2. Les comportements ou actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer l'anxiété ou le sentiment de détresse, ou à empêcher un événement ou une situation redoutés ; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

B. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine d'une perte de temps considérable (par exemple prenant plus d'une heure par jour) ou d'une détresse cliniquement significative, ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes obsessionnels-compulsifs ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus ou un médicament) ni à une autre affection médicale.

D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par les symptômes d'un autre trouble mental (par exemple des soucis excessifs dans l'anxiété généralisée, une préoccupation avec l'apparence dans l'obsession d'une dysmorphie corporelle, une difficulté à se débarrasser ou se séparer de possessions dans la thésaurisation pathologique (syllomanie), le fait de s'arracher les cheveux dans la trichotillomanie, le fait de se provoquer des excoriations dans la dermatillomanie (trituration pathologique de la peau), des stéréotypies dans les mouvements stéréotypés, un comportement alimentaire ritualisé dans les troubles alimentaires, une préoccupation avec des substances ou le jeu d'argent dans les troubles liés à une substance et troubles addictifs, la préoccupation par le fait d'avoir une maladie dans la crainte excessive d'avoir une maladie, des pulsions ou des fantasmes sexuels dans les troubles paraphiliques, des impulsions dans les troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites, des ruminations de culpabilité dans le trouble dépressif caractérisé, des préoccupations délirantes ou des pensées imposées dans le spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques, ou des schémas répétitifs de comportement comme dans le trouble du spectre de l'autisme).

Spécifier si :

- **Avec bonne ou assez bonne prise de conscience ou insight :** La personne reconnaît que les croyances concernant le trouble obsessionnel compulsif ne correspondent certainement ou probablement pas à la réalité ou qu'elles pourraient être vraies ou fausses.

- **Avec mauvaise prise de conscience ou insight :** La personne pense que les croyances concernant le trouble obsessionnel compulsif correspondent probablement à la réalité.

- **Avec absence de prise de conscience ou insight / avec présence de croyances délirantes :** Le sujet est complètement convaincu que les croyances concernant le trouble obsessionnel compulsif sont vraies.

Spécifier si :

- En relation avec des tics : présence de tics actuellement ou dans les antécédents du sujet.

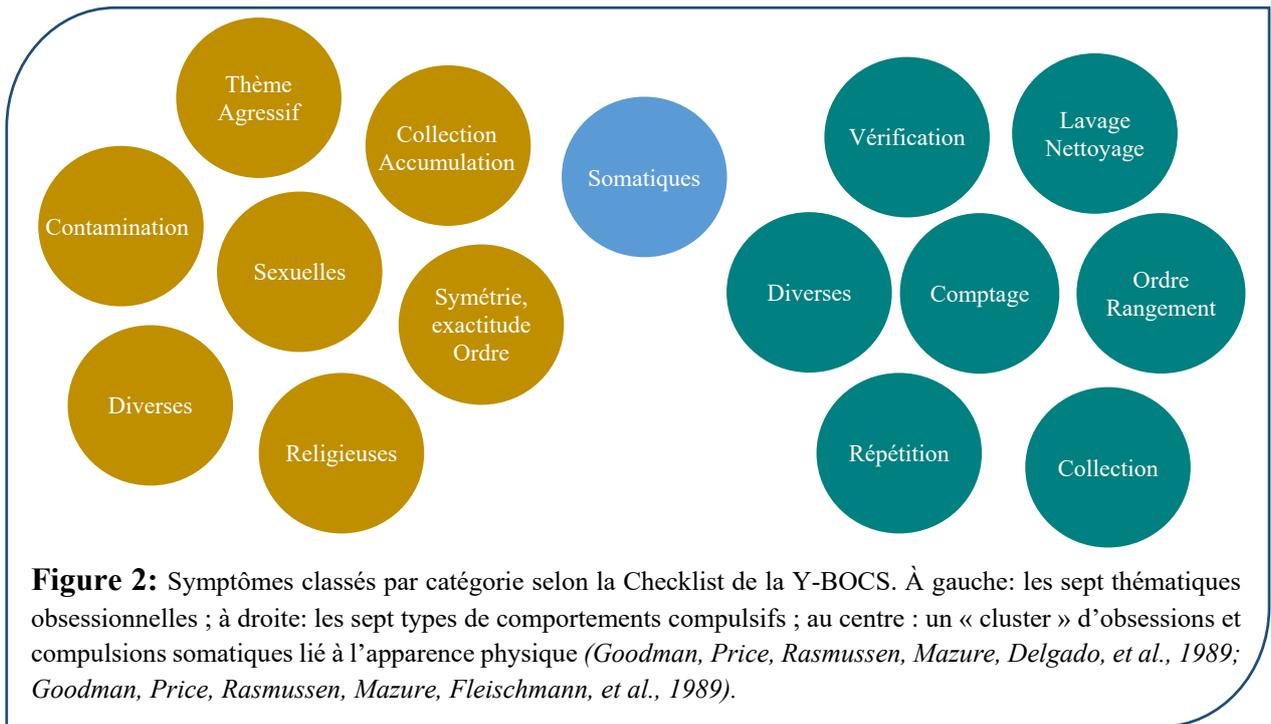
Figure 1 : Critères du DSM 5 du trouble obsessionnel-compulsif (DSM 5 ; APA et al., 2015)

Une échelle d'évaluation clinique permet de quantifier individuellement le degré de sévérité des obsessions et des compulsions : la *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS ; Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Delgado, et al., 1989; Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Fleischmann, et al., 1989). Elle repose sur un entretien semi-structuré permettant d'évaluer le TOC au niveau qualitatif et quantitatif :

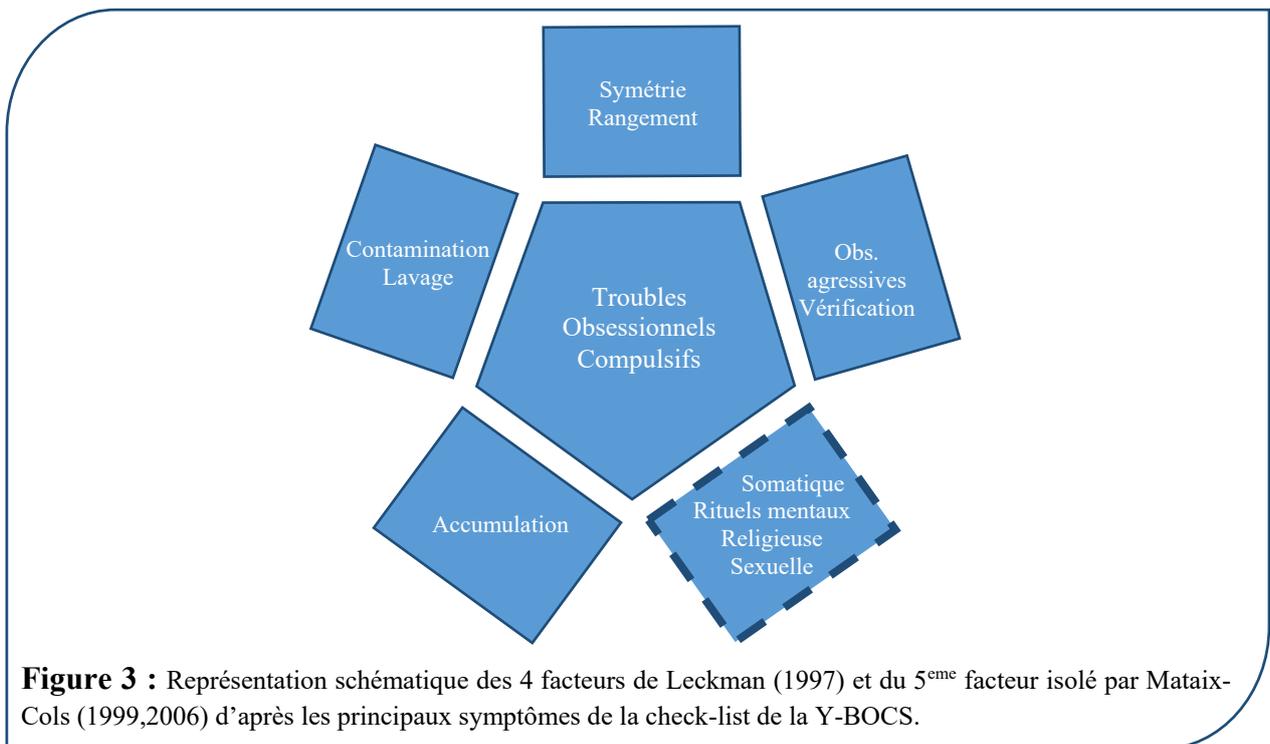
- 1/ l'aspect qualitatif vise à lister chacun des différents types de TOC existant (checklist),
- 2/ l'aspect quantitatif vise à évaluer la sévérité des composantes compulsive et obsessionnelle au travers de cinq critères :
 - l'aspect temporel (temps journalier approximatif consacré à la présence de l'obsession et/ou à la réalisation de la compulsion),
 - la gêne fonctionnelle (niveau de handicap dans les activités de la vie quotidienne)
 - l'angoisse (l'intensité de l'anxiété associée aux obsessions et/ou compulsions)
 - la résistance (évaluation de la fréquence de confrontation aux symptômes)
 - le contrôle (capacité à maîtriser l'obsession ou la compulsion lors de la confrontation).

1.1.2 Les différents sous-types cliniques

Une partie de la Y-BOCS est consacré à établir une liste de tous les types de symptômes présent chez le patient (**Figure 2**). Devant le nombre élevé, il a été proposé d'en regrouper certains par thématique (Leckman et al., 1997; Mataix-Cols, 2006; Mataix-Cols, Rauch, Manzo, Jenike, & Baer, 1999 ; **Figure 3**).



Ainsi, quatre dimensions ont été proposées : symétrie, pensées interdites, lavages et accumulation (Michael H. Bloch et al., 2008; Taylor, 2011). Une dimension supplémentaire est proposée par la suite par Mataix-Cols et al. (Mataix-Cols, 2006; Mataix-Cols et al., 1999) et regroupe les thématiques sexuelle, religieuse, somatique et les rituels mentaux.



Cette catégorisation a permis de montrer que les patients dits « accumulateurs » ont globalement une moins bonne réponse au traitement (Abramowitz, Franklin, Schwartz, & Furr, 2003; Black et al., 1998; Mataix-Cols et al., 1999). De plus, des études de neuro-imagerie ont mis en évidence des corrélats neuronaux distincts en fonction des dimensions cliniques (Gilbert et al., 2008; Heuvel et al., 2009; Phillips et al., 2000).

Ces manifestations cliniques du TOC pourraient être sous-tendues ou évoluer en parallèle d'altération de certaines fonctions cognitives, comme la capacité d'inhibition ou la mémoire de travail. De nombreux travaux se sont donc intéressés à ces processus, notamment à l'aide de tests neuropsychologiques.

1.2 Processus cognitifs et corrélats neuronaux

1.2.1 Fonctions cognitives impliquées dans le TOC

La neuropsychologie est une discipline basée sur la psychologie cognitive dont le but est d'étudier les bases neuroanatomiques des processus psychologiques. Les tests neuropsychologiques ont été développés dans le but d'évaluer quantitativement de multiples composantes de la cognition telles que les fonctions attentionnelles, exécutives ou mnésiques, de façon à corrélérer ces indices de performance cognitive à des observations anatomiques ou fonctionnelles des régions cérébrales. Les fonctions attentionnelles sont la capacité du sujet à allouer son attention en fonction des stimuli. Les fonctions exécutives regroupent les capacités telles que l'inhibition ou la flexibilité et visent notamment à retenir ou inhiber un comportement. Les fonctions mnésiques incluent la mémoire de travail ou la mémoire à long terme et consistent à évaluer la capacité du sujet à manipuler et stocker l'information sur une courte ou longue durée. La mémoire de travail et l'inhibition étant impliquées dans la physiopathologie du TOC, nous avons centré nos études sur ces deux processus cognitifs par l'utilisation respectivement de la tâche de *n*-back et de la tâche dite de *flanker*.

1.2.1.1 La mémoire de travail

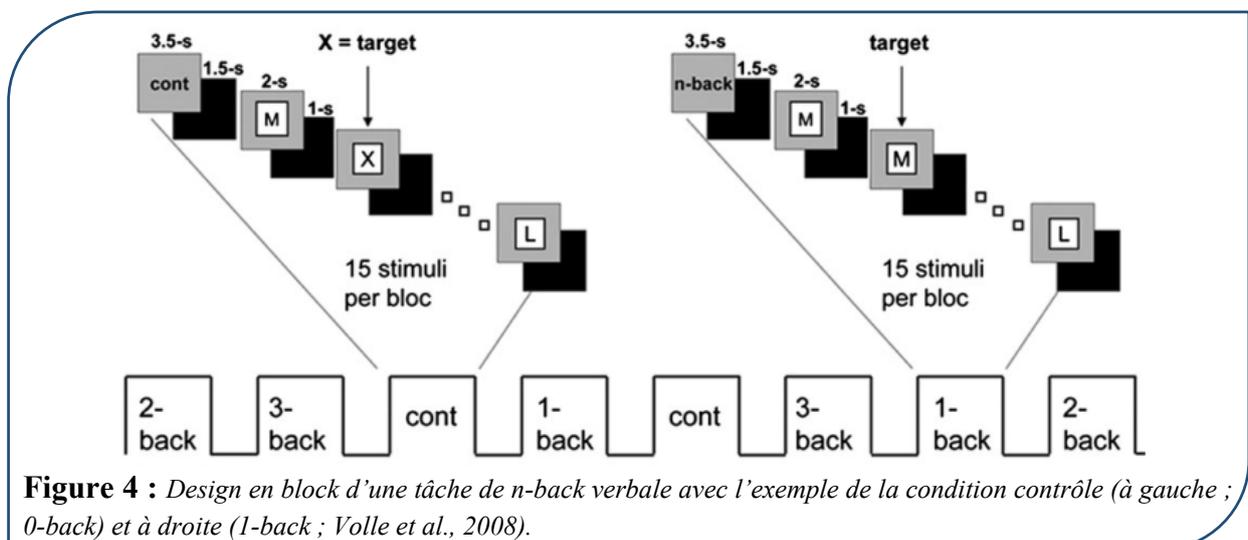
Les tests de mémoire de travail évaluent la capacité à stocker, manipuler et intégrer l'information sur une courte durée. Elle facilite également l'intégration d'une information en mémoire à long terme. Le déficit en mémoire de travail dans le TOC est basé sur l'observation clinique : la vérification de façon compulsive serait la conséquence d'une information mal mémorisée ; renforçant le doute du patient par rapport à des actions ou des éléments de l'environnement et le pousserait à vérifier (Muller & Roberts, 2005).

L'un des tests les plus connus pour évaluer la mémoire de travail est la tâche de *n*-back (Kirchner, 1958). Cette tâche a l'avantage de pouvoir augmenter progressivement la quantité d'informations à traiter en mémoire de travail jusqu'à observer une dégradation des performances et du temps de réponse.

La tâche de *n*-back

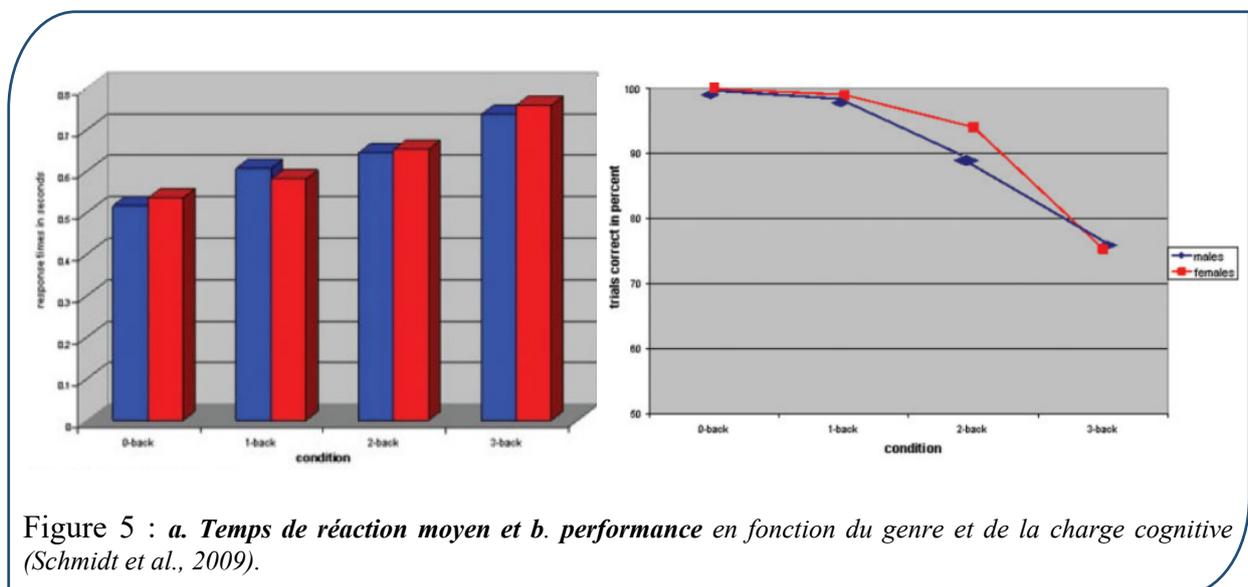
Le principe de la tâche consiste à mémoriser un stimulus et à le comparer à un autre présenté ultérieurement, sans être perturbé par les éventuels autres stimuli présentés entretemps. Le délai entre les deux stimuli à comparer, c'est-à-dire le nombre de stimuli interférents, définit la difficulté de l'exercice : **Pour la condition 1-back**, le sujet va comparer le stimulus qu'il voit avec le stimulus qui l'a immédiatement précédé. **La condition 2-back** consiste à comparer le stimulus actuel avec celui présenté deux essais auparavant et **3-back**, le stimulus présenté trois essais auparavant. La tâche de *n*-back a ainsi la particularité de pouvoir augmenter le volume d'information à traiter en fonction des paramètres prédéterminés. En pratique, on demande au participant de répondre avec un appui sur un bouton si et seulement si il y a répétition du même stimulus à *n* essais d'intervalle.

Pour la version verbale de la tâche de *n*-back, on utilise des lettres présentées une à une au milieu du champ visuel, l'objectif étant de comparer la lettre affichée avec celle vue *n* essai(s) auparavant. Afin de comparer les sujets à eux-mêmes, indépendamment de leurs différences de performances liées aux aspects non-mnésiques de la tâches (e.g. perceptifs, décisionnels, etc.), on définit un niveau contrôle « 0-back » qui consiste simplement à devoir prendre une décision sur le stimulus actuel sans référence aux lettres présentées précédemment. Dans l'exemple de la Figure 4, la consigne pour la condition contrôle est ainsi de détecter la lettre X. En effet, ce niveau contrôle nécessite de stocker et d'intégrer l'information mais pas de la manipuler mentalement (Figure 4).



Au niveau comportemental, on mesure le Temps de Réaction (TR) et la performance des sujets pour chacun des niveaux de difficulté. Le temps de réaction correspond généralement à la moyenne des essais correctement réalisés et la performance au nombre d'essais corrects sur le nombre d'essais total. On mesure également l'effet quand on augmente la difficulté.

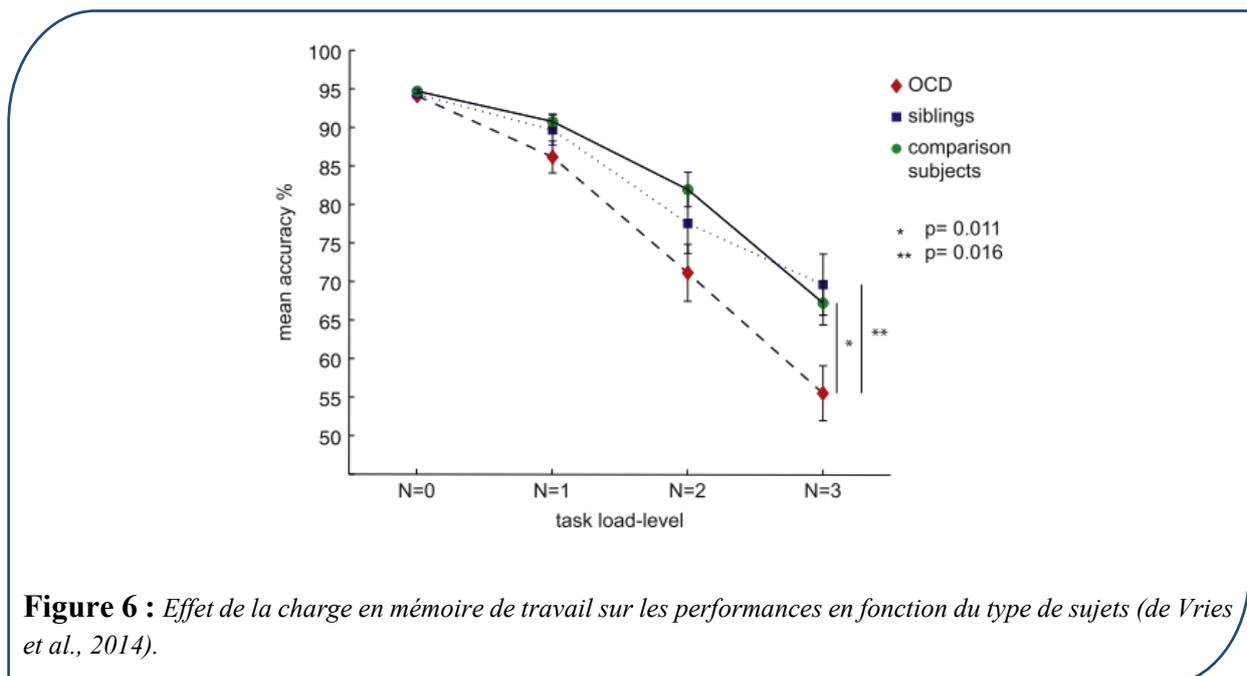
Chez les sujets sains, l'augmentation de la charge en mémoire de travail augmente le TR (Figure 5a) et diminue les performances (Figure 5b) indépendamment du genre (Schmidt et al., 2009).



Un effet similaire est observé chez les patients atteints de TOC pour la performance (de Vries et al., 2014; Nakao, Nakagawa, Nakatani, et al., 2009) et pour le TR (de Vries et al., 2014). Aucune différence n'est par ailleurs observée entre les sujets sains et les patients atteints de TOC pour les premiers niveaux (0,1,2-back) mais des performances significativement plus basses ont été mesurées pour le niveau 3-back chez les patients (van der Wee et al., 2003). Ces résultats suggèrent soit la présence d'un processus cognitif interférant (impliqué dans la physiopathologie du TOC) et mesurable lorsque la tâche nécessite d'importantes ressources cognitives ; soit d'un dysfonctionnement de communication entre les régions qui empêche un traitement efficace lors d'une augmentation de la charge cognitive.

Une étude a différencié les patients atteints de TOC en fonction de la durée de la maladie en deux groupes et les a comparé avec un groupe de sujets sains (Nakao, Nakagawa, Yoshiura, et al., 2009). Elle montre que le groupe de patients ayant la durée de la maladie la plus élevée reste en deçà des performances du groupe de sujets sains. La même équipe a comparé les patients *vérificateurs* et les patients *laveurs* sans trouver de différence de performance (Nakao, Nakagawa, Nakatani, et al., 2009).

Une comparaison a été effectuée entre les patients, leurs fratries et un groupe apparié de sujets sains (de Vries et al., 2014). Les résultats montrent que les performances des trois groupes (sujets sains, patients atteints de TOC et fratrie) décroissent avec la charge de mémoire de travail. Lorsque la charge de mémoire de travail devient importante (condition 3-back), les patients TOC présentent des performances significativement inférieures comparées aux deux autres groupes (Figure 6).



Chez les patients, le score à l'échelle Y-BOCS, qui évalue la sévérité du TOC, ne semble pas corrélé à la performance du niveau 3-back (de Vries et al., 2014). En revanche, une corrélation négative est retrouvée entre la performance à la tâche et le score à la MADRS, échelle de quantification des symptômes dépressifs (Montgomery Asberg Depression Rating Scale ; Montgomery & Asberg, 1979). Ces résultats suggèrent donc que la baisse des

performances de mémoire de travail chez les patients serait liée à des symptômes dépressifs associés à la pathologie plutôt qu'à leur symptomatologie obsessionnelle compulsive.

Une étude a évalué les patients avant et après deux types de traitements pharmaceutiques. Les patients ont été séparés en fonction de leur réponse au traitement (van der Wee et al., 2007). Dans le groupe répondeur, une amélioration des performances en mémoire de travail était constatée. De plus, les sujets répondeurs étaient significativement meilleurs pour la condition 3-back après traitement par rapport à avant traitement avec une diminution du nombre d'erreurs de 53%. Les performances des patients atteints de TOC pour le niveau 3-back sont donc sensibles à l'efficacité d'un traitement clinique.

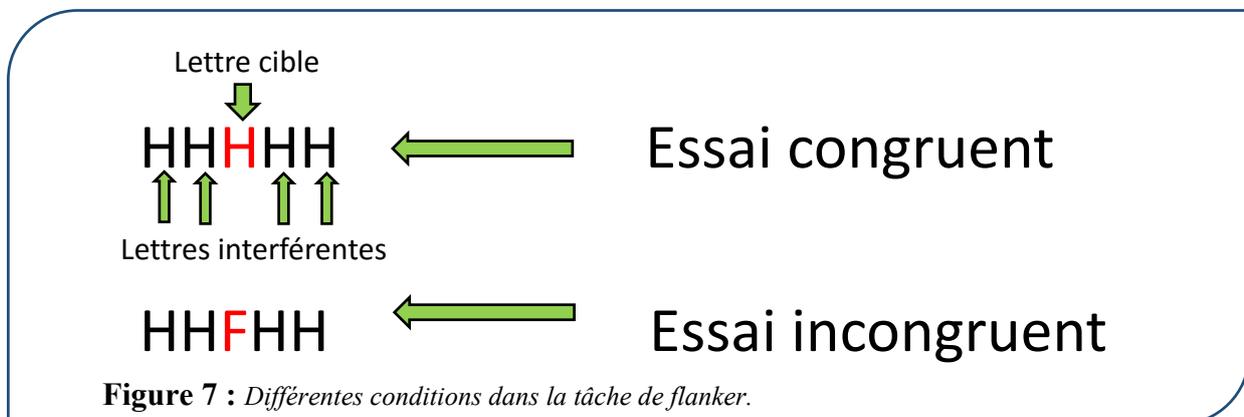
En résumé, les patients ne se différencient pas des apparentés ou des sujets sains sur une charge en mémoire de travail faible ou moyenne. Mais, lorsque la charge augmente, les régions cérébrales sont plus sollicitées (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005) et on observe chez les patients atteints de TOC des performances plus basses que leurs apparentés ou les sujets sains. Lors d'un traitement clinique efficace, cette baisse disparaît. Ces résultats laissent suggérer que la mémoire de travail est déficitaire chez les patients atteints de TOC uniquement à un niveau de charge élevé. Plusieurs processus interviendraient lors de la mémoire de travail tel que l'élaboration d'une séquence temporelle des représentations mentales (stimuli), leur actualisation, ainsi que le regroupement de celles-ci pour faciliter la mémorisation, l'inhibition des distracteurs, la sélection et l'organisation des réponses (Chatham et al., 2012; Volle et al., 2008). Un déficit de l'inhibition pourrait ainsi expliquer le dysfonctionnement de la mémoire de travail chez les patients atteints de TOC et pourraient refléter leur incapacité à inhiber une compulsion. Lors de la comparaison entre la lettre cible et les lettres non pertinentes stockées en mémoire, un processus d'inhibition s'active. Plus le nombre de lettres en mémoire augmente, plus le nombre de lettres non pertinentes augmente. Ainsi, l'augmentation de la charge en mémoire de travail augmenterait indirectement le nombre de lettres non pertinentes et donc à inhiber.

1.2.1.2 L'inhibition

L'inhibition est la capacité à inhiber une réponse prépondérante, c'est-à-dire, une réponse plus automatisée que les autres ou encore une réponse activée avant les autres réponses possibles. Ce processus a été largement étudié dans la population atteinte de TOC car il faisait écho aux symptômes cliniques décrits dans le TOC par le rapprochement de la réponse prépondérante, réponse la plus saillante d'une tâche d'inhibition, avec les composantes compulsives du TOC, répétitions d'actions comportementales les plus saillantes (Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins, & Sahakian, 2005). L'évaluation de l'inhibition se fait au travers de plusieurs tests neuropsychologiques dont la tâche de *flanker*.

La tâche de *flanker*

La tâche d'interférence dite « de *flanker* » ou dans sa version francisée « tâche des ailiers » consiste à présenter au participant un stimulus cible en présence de stimuli conflictuels ou incongruents (c'est-à-dire associés chacun à une réponse différente de la réponse cible), l'obligeant donc à inhiber ces stimulus interférents. Elle consiste à faire apparaître un stimulus



cible que le sujet doit associer à une réponse comportementale. Par exemple, lorsque la lettre H est présentée à l'écran (stimulus cible), le sujet doit appuyer sur la flèche gauche du clavier (réponse comportementale).

La difficulté vient de la présence d'autres stimuli autour du stimulus cible. Ces stimuli « non cible » (Figure 7) sont alors soit identiques au stimulus cible (condition congruente), soit différents (condition incongruente ou encore appelée condition interférente).

Dans l'exemple cité au-dessus, une condition congruente consiste à afficher la lettre H, stimulus cible, entourée par d'autres lettres H, stimuli non-cible. Quand la lettre H cible, stimulus cible, est entourée de lettres R, le traitement de l'information est perturbé. L'hypothèse est que cette condition activerait deux circuits parallèles qui seraient en compétition et qui activeraient une région chargée d'inhiber le circuit lié aux stimuli interférents. Cette inhibition ralentirait le temps de réponse qui est observable expérimentalement.

Chez le sujet sain, conformément aux hypothèses, on observe une diminution des performances pour la condition incongruente par rapport à la condition congruente (Endrass, Klawohn, Schuster, & Kathmann, 2008; Fitzgerald et al., 2005) ainsi que des réponses plus lentes pour la condition incongruente que la condition congruente (Endrass et al., 2008; Fitzgerald et al., 2005). Ces résultats vont dans le sens de l'existence d'un processus supplémentaire et plus long que serait l'inhibition.

On n'observe pas de déficit lors de la condition incongruente chez les patients atteints de TOC par rapport aux sujets sains pour le TR (Endrass et al., 2008; Riesel, Endrass, Auerbach, & Kathmann, 2015) ou pour la performance (Endrass et al., 2008; Fitzgerald et al., 2005). Dans cette condition, on observe même de meilleures performances pour les patients et leurs apparentés par rapport aux sujets sains (Krikorian, Zimmerman, & Fleck, 2004; Riesel et al., 2015; Riesel, Endrass, Kaufmann, & Kathmann, 2011; Riesel, Kathmann, & Endrass, 2014).

Pour résumer, bien qu'un déficit des processus d'inhibition chez le patient TOC soit supposé, il n'est pas observé lors d'une tâche de flanker au niveau comportemental. Ces résultats contradictoires sont également retrouvés avec les autres tâches d'inhibition (Abramovitch, Abramowitz, & Mittelman, 2013; Abramovitch & Cooperman, 2015), impliquant la mise en place d'études complémentaires pour comprendre le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Toutefois, il faut remarquer qu'en plus des processus d'inhibition, les processus de traitement du conflit sont aussi activés lors de la présentation d'un stimulus incongruent et un déficit au niveau de la gestion du conflit pourrait expliquer les résultats contradictoires. Des études ont montré que l'activité en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) lors de la présentation d'un stimulus conflictuel était similaire à celle d'un essai où le sujet effectuait une erreur (Ursu, Stenger, Shear, Jones, &

Carter, 2003). En EEG, lors d'une erreur, le signal est appelé ERN pour *Error-Related Negativity* (**Figure 8**). De plus, après une erreur, on observe un ralentissement de la réponse à l'essai suivant : le « post-error slowing ». Ce serait un mécanisme compensatoire pour améliorer ses performances après une erreur (Gehring & Fencsik, 2001). La conséquence lors d'une tâche avec plusieurs essais consécutifs serait une incapacité à traiter l'essai suivant, le traitement de l'erreur interférerait avec le traitement de l'essai suivant. Un patient qui est perturbé lors de la génération d'une erreur pourrait être ralenti plus fortement qu'un sujet sain lors de l'essai suivant. Le mécanisme compensatoire pour améliorer les performances suite à une erreur serait moins efficace chez un patient et l'essai suivant serait ainsi plus fortement perturbé.

La génération d'une erreur

Indépendamment du type d'essai, lors d'une erreur, le TR est plus rapide chez le sujet sain ou le patient atteint de TOC (sans différence significative entre eux) comparé à celui d'une réponse correcte. En revanche, après une erreur, les résultats sont plus nuancés car ils montrent soit un ralentissement après une erreur plus important pour les patients atteints de TOC comparé aux sujets sains (Fitzgerald et al., 2005), soit une absence de différence entre les deux groupes (Endrass et al., 2008; Riesel et al., 2011). Néanmoins, en électroencéphalographie (EEG), le signal enregistré au niveau de FCz (situé au niveau de l'Aire Motrice Supplémentaire (AMS)), est différent lors d'une erreur entre les patients et les sujets sains (Riesel et al., 2015, 2014) suggérant un dysfonctionnement de la région de l'AMS ou des régions sous-jacentes (**Figure 8**). De plus, ce dysfonctionnement est également retrouvé lors d'un essai correct et également chez les apparentés aux patients atteint de TOC (Riesel et al., 2015, 2011, 2014) impliquant une meilleure compréhension des réseaux neuronaux à l'origine du TOC lors de tâches cognitives.

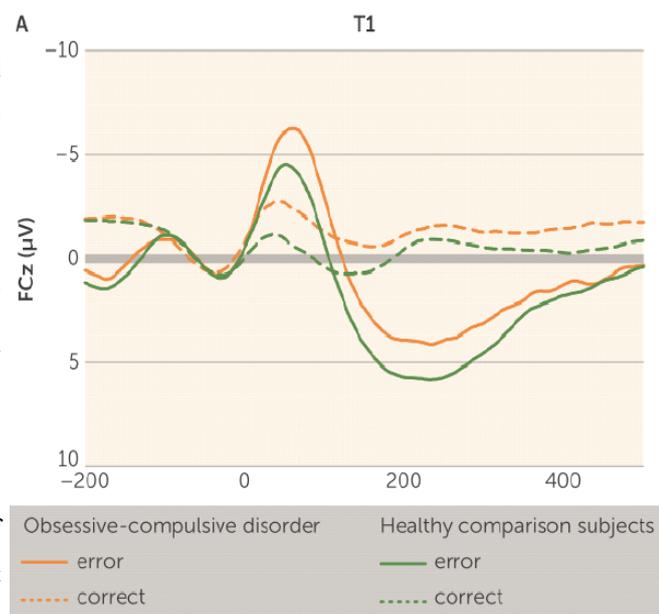
Error Related-Negativity (ERN)

La condition incongruente dans la tâche de flanker a été étudiée pour comprendre le fonctionnement de l'erreur par le biais de l' « *error-related negativity* » (ERN). En électroencéphalographie (EEG), on observe une augmentation de la négativité lors de la génération d'une erreur (Scheffers, Coles, Bernstein, Gehring, & Donchin, 1996). Celle-ci a été observée comme plus importante pour les patients atteints de TOC (Gehring, Himle, & Nisenson, 2000).

Une hypothèse est que le système de détection d'erreur serait hyperactif dans le TOC. Ainsi, lors d'une erreur, le comportement visant à corriger l'erreur ne serait pas suffisant pour régler le désaccord perçu, obligeant donc le patient à répéter son comportement (Pitman, 1987; Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin, & Phelps, 1996).

La comparaison de l'ERN entre les sujets sains et les patients lors d'une tâche de flanker montre une plus grande amplitude pour ces derniers (Endrass et al., 2008; Riesel et al., 2015, 2014) ainsi que pour la fratrie (Riesel et al., 2011).

Le signal enregistré lors d'une bonne A réponse s'appelle le Correct Related Negativity (CRN). On a observé une plus grande amplitude du CRN chez des patients atteints de TOC comparé à des sujets sains (Riesel et al., 2015, 2014) ou pas différente (Grützmann et al., 2014). De plus, le CRN est corrélé positivement avec le score à la Y-BOCS indiquant que plus la sévérité de la maladie est élevée, plus l'amplitude négative au CRN est grande (Endrass et al., 2008) suggérant un processus cognitif déficitaire commun aux bonnes réponses et aux erreurs.



Signal EEG après une bonne réponse (trait pointillé) ou une erreur (trait plein) chez des sujets sains (vert) et des patients (jaune)

Figure 8 : *Error Related Negativity (ERN) et Correct Related negativity (CRN).*

1.2.2 Corrélats neuronaux de la mémoire de travail, de l'inhibition et de la détection d'erreur

1.2.2.1 La mémoire de travail

Les réseaux neuronaux de la mémoire de travail activés lors d'une tâche de *n*-back observés en imagerie sont le cortex pariétal médial et bilatéral postérieur, le cortex prémoteur bilatéral, le cortex cingulaire dorsal/prémoteur dorsal incluant l'AMS, le cortex préfrontal rostral bilatéral, le Cortex Préfrontal Dorsolatéral (CPF DL) et le cortex préfrontal bilatéral ventrolatéral médian (Owen et al., 2005). Parmi ces régions, on observe que les cortex pariétaux, latéral prémoteur et le CPF DL sont plus activés lorsque la complexité de la tâche de *n*-back augmente (Volle et al., 2008). Chez les patients, l'activité cérébrale lors de la tâche de *n*-back comparée aux sujets sains est plus élevée dans le CPF DL (de Vries et al., 2014; Nakao, Nakagawa, Nakatani, et al., 2009), le Cortex Préfrontal Ventrolatéral (CPF VL) droit (Koch et al., 2012) et le prémoteur gauche/pré-AMS (de Vries et al., 2014; Koch et al., 2012). L'activité du Cortex Cingulaire Antérieur (CCA) est retrouvée soit plus élevée chez des patients atteints de TOC comparé aux sujets sains (Shin et al., 2006; van der Wee et al., 2003), soit moins (Koch et al., 2012). Ainsi, une augmentation globale de l'activité des circuits neuronaux est retrouvée chez les patients atteints de TOC comparés aux sujets sains suggérant que le dysfonctionnement cognitif diminuant les performances chez les patients lors d'une charge de travail importante entraîne une augmentation de l'activité du réseau cérébral impliqué dans la réalisation de la tâche. L'activité neuronale de l'ACC, impliqué dans les processus d'inhibition, n'est toutefois pas homogène au regard de la pathologie.

1.2.2.2 L'inhibition

Des corrélats neuronaux sont observés lors de l'activation des processus cognitifs à l'origine de l'inhibition. Par exemple, lors d'une tâche de *flanker*, un stimulus de nature conflictuelle (incongruent) active chez le sujet sain l'AMS/pré-AMS/CCA bilatéral (Fan, Hof, Guise, Fossella, & Posner, 2008; Fitzgerald et al., 2005), le Cortex Pariétal Inférieur (CPI) bilatéral, le CPF VL bilatéral et le CPF DL droit (Luks, Simpson, Dale, & Hough, 2007). En comparant les patients aux sujets sains, on observe une activation plus élevée du noyau caudé et de la pré-AMS chez les patients (Fitzgerald et al., 2005). Ces résultats sont retrouvés dans

d'autres études évaluant la gestion du conflit au moyen de tâches cognitives différentes telles que la tâche de Stroop ou le Go-NoGo (Stern & Taylor, 2014). Toutefois, les données montrant que les réseaux neuronaux identifiés comme hyperactifs dans le TOC ne sont pas homogènes (Stern & Taylor, 2014).

1.2.2.3 La détection de l'erreur

Lors d'une tâche d'inhibition, les processus cognitifs activés ne peuvent dans certains cas inhiber le stimulus prépondérant et le sujet génère une erreur. Comme l'inhibition, des réseaux neuronaux sont activés lors de la génération de l'erreur impliquant le CCA, l'AMS, le CPFVL, l'insula bilatérale (Fitzgerald et al., 2005; Stern et al., 2011) et le cortex pariétal bilatéral (Grützmann et al., 2014). Toutefois, chez les patients, une plus grande activité est observée au niveau de l'ACC et de l'amygdale droite (Grützmann et al., 2014), corrélée avec la Y-BOCS (Fitzgerald et al., 2005). En revanche, une diminution est également observée du Cortex Préfrontal Ventromédian (CPFVM) et de la partie médiale du Cortex Orbito-Frontal (COF) (Stern et al., 2011). Ainsi, le réseau cérébral du TOC répondrait ainsi de façon plus intense à la survenue d'une erreur et activerait des circuits limbiques, ayant une correspondance possible avec la symptomatologie.

En résumé, les processus cognitifs issus de la mémoire de travail, de l'inhibition ou encore de la génération de l'erreur donnent des résultats contradictoires au niveau comportemental ne permettant pas de conclure à un réel déficit. Les réseaux neuronaux, sous-jacents, à ces processus, montrent néanmoins un fonctionnement cortico-sous-cortical dysfonctionnel. Ainsi, une modification de l'activité du CCA, proche de l'AMS, pour une tâche de *flanker* ou pour la détection de l'erreur ou encore une modification du DLPFC pour une tâche de *n-back*, pourraient moduler les performances cognitives voir de la symptomatologie du TOC.

1.3 Modèles

1.3.1 Modèles comportementaux

Les travaux de Pavlov (1927) sur le conditionnement sont basés sur la création d'une relation entre deux stimuli, dont l'un, le stimulus dit « inconditionné » déclenche une réponse réflexe chez l'animal alors que le second stimulus (« conditionné »), l'acquière a posteriori. La relation entre les deux stimuli renforcée au fur et à mesure des répétitions finit par engendrer la réponse réflexe pour le stimulus conditionné. Le conditionnement opérant (Skinner, 1938; Thorndike, 1898) se distingue du conditionnement pavlovien par le renforcement (positif ou négatif) qui sous-tend l'apprentissage. Mowrer (1960) s'intéresse au conditionnement opérant et plus particulièrement à celui lié à l'anxiété. Il propose que ce type de renforcement n'aurait pas besoin de renforcement continu pour être maintenu. De plus, l'évitement d'un stimulus conditionné permettrait la diminution de l'anxiété et paradoxalement le renforcement du conditionnement. Les travaux sur la phobie issue de Mowrer ont été la base des modèles comportementaux du TOC. Selon Mowrer (1960), le TOC pourrait être expliqué par le conditionnement entre un stimulus à l'origine neutre et des émotions négatives génératrices d'anxiété.

Pour les obsessions, l'origine serait expliquée par un trouble de l'habituation (Beech, 1971). Au départ, la pensée intrusive serait un stimulus interne non pathologique mais la réponse associée à ce stimulus serait dysfonctionnelle. Cette réponse aurait normalement pour but de diminuer l'anxiété et d'habituer le sujet à son exposition, mais ne serait pas possible en raison d'une trop forte anxiété.

Le maintien de l'obsession se ferait par deux processus distincts : l'accomplissement du rituel et l'évitement du stimulus qui diminuent l'anxiété. Par exemple, le patient nettoie pour se protéger de la saleté et évite ainsi de se confronter à son angoisse d'être sale ; il ritualise pour se protéger de l'obsession et paradoxalement il la renforce en évitant de l'affronter.

Cette approche basée sur les processus d'apprentissage et de conditionnement permet de proposer une explication sur le maintien du comportement. Elle montre la dualité de ce fonctionnement cognitif qui est de diminuer l'anxiété à court terme et paradoxalement de la renforcer à long terme.

Issues de ces modèles, des thérapies basées sur l'exposition prolongée aux stimuli angoissants ont démontré leur efficacité chez les patients phobiques et souffrant de TOC (Bouvard, 2003; Cottraux et al., 2001). La thérapie cognitivo-comportementales (TCC) repose notamment sur l'exposition avec prévention de la réponse.

Ces modèles proposent une explication sur la répétition du comportement et du maintien du TOC. Cependant, ils ne donnent pas de réelle explication sur la genèse des associations entre les stimuli neutres et l'anxiété conduisant ensuite aux obsessions.

1.3.2 Modèles cognitifs

Plusieurs modèles ont proposé d'expliquer les mécanismes impliqués dans la genèse des obsessions et compulsions (Rachman, 2002; Rachman, 1997; Salkovskis & Warwick, 1985).

Trois types de processus sont identifiés (Salkovskis & Warwick, 1985) : les pensées intrusives (« ma fenêtre n'est peut-être pas bien fermée ») ; les pensées automatiques (« on risque de se faire cambrioler par ma faute ») et les neutralisations (« je vérifie que ma fenêtre est bien fermée »).

Selon l'hypothèse cognitiviste, la pensée intrusive¹ serait sous-tendue par une distorsion des schémas de pensée dans le TOC (Salkovskis & Warwick, 1985; Van Oppen, Hoekstra, & Emmelkamp, 1995). Ainsi, une pensée intrusive aurait pour conséquence la génération immédiate d'une pensée automatique négative souvent associée à l'idée d'être responsable de quelque chose de grave (ou d'être nuisible à soi-même ou à autrui). L'émotion négative et l'anxiété associées à la pensée automatique contraindraient les patients à la recherche de réponses neutralisantes que sont les compulsions (Salkovskis, 1999; Salkovskis & Warwick, 1985). Par exemple, dans le TOC, la pensée que la porte de la maison est mal fermée serait associée à la peur d'être cambriolé, à une forte anxiété et un sentiment de responsabilité qui contraint le patient à vérifier la porte. Cette tentative de neutralisation aurait 3 conséquences : 1) une diminution immédiate de l'anxiété (validant chez le patient la stratégie utilisée) ; 2) un renforcement positif des croyances dysfonctionnelles ; et 3) un renforcement du stimulus à l'origine des pensées intrusives du au renforcement des croyances et à l'évitement. À long

¹ Janet & Raymond (1903) considéraient dans le TOC que ce n'était pas la nature de la pensée qui était pathologique mais son caractère anxiogène, répété ainsi que la difficulté à les rejeter.

terme, le système de neutralisation aurait donc un impact sur le renforcement de l'état anxieux, les obsessions et les schémas dysfonctionnels (Stanley Rachman, 1997).

Ces modèles ont contribué à l'élaboration d'une technique psychothérapeutique efficace dans le traitement du TOC : la Thérapie Cognitive et Comportementale (Bouvard, 2003) qui a pour but d'aider le patient à modifier ses schémas de pensée et également à « casser » les boucles comportementales associées. Néanmoins, il est difficile chez certains patients de les soigner sur la base de ses modèles et l'amélioration de ses derniers sur la base des connaissances neurobiologiques sont une piste pour le traitement du TOC.

1.3.3 Modèles neurobiologiques

Bases anatomiques

Les modèles neurobiologiques proposent des liens entre les manifestations cliniques de la maladie (et les processus sous-jacents) et le fonctionnement cérébral. Chez les patients atteints de TOC, un dysfonctionnement est observé au niveau des régions fronto-striatales, en particulier au niveau du COF, du CPFDL et du CCA (Aouizerate, Guehl, et al., 2004; Rauch et al., 1994; van den Heuvel et al., 2005). Les structures sous corticales impliquées dans la physiopathologie du trouble sont le thalamus et le striatum ventral (Baxter, 2003; Nakao et al., 2005; Rauch et al., 1994).

Le COF est impliqué dans l'intégration et le traitement d'informations de nature émotionnelle (Krawczyk, 2002) en particulier au niveau de la prise de décision liée à une récompense ou une punition (Krawczyk, 2002; Rolls, 2000). En effet, les patients ayant une lésion du COF montrent des difficultés d'anticipation d'un événement négatif (Krawczyk, 2002). Chez les patients atteints de TOC, une méta-analyse montre une augmentation de la substance grise du COF (Rotge et al., 2009) corrélée à la sévérité des symptômes (Atmaca, Yildirim, Ozdemir, Tezcan, & Poyraz, 2007; Szeszko et al., 2008). L'activité en PET (ou encore en tomographie d'émission monophotonique) montre un dysfonctionnement de l'activité basale de le COF (Whiteside, Port, & Abramowitz, 2004). Une hyperactivité de le COF a été mise en évidence en IRMf chez des patients atteints de TOC comparés à des sujets sains (Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, & et al, 1996; Rotge et al., 2008). Cette hyperactivité est aussi retrouvée en condition de provocation de symptômes obsessionnels compulsifs

(comparé à l'état de repos) (McGuire et al., 1994; Rauch et al., 1994). Une corrélation est retrouvée entre la réduction des symptômes et la diminution de l'activité de le COF chez des patients atteints de TOC (Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin, & Phelps, 1996; Swedo et al., 1992). Enfin, un traitement efficace du TOC (par fluvoxamine ou par TCC) diminue l'hyperactivité initiale de le COF (Nakao et al., 2005).

Le CPFDL est impliqué dans la mémoire de travail, en particulier dans la manipulation d'informations pour la réalisation d'une tâche (Belger et al., 1998; J. D. Cohen et al., 1997). Une diminution de l'activité du CPFDL est retrouvée chez les patients atteints de TOC comparés aux sujets sains lors d'une tâche de planification (van den Heuvel et al., 2005).

Le CCA pourrait être impliqué dans différents processus cognitifs dont la détection du conflit ou de l'erreur (Bush, Luu, & Posner, 2000; Carter et al., 2000). La partie dorsale du CCA serait impliquée dans le traitement cognitif de l'information tandis que la partie ventrale en traiterait le caractère émotionnel (Bush et al., 2000). Chez les patients atteints de TOC, une diminution de la substance grise est observée au niveau du CCA (Atmaca et al., 2007; Valente et al., 2005; Yoo et al., 2008). De plus, selon Rotge et al. (2008), le CCA est hyperactif chez ces patients (comparés à des sujets sains), ce qui n'est plus le cas après un traitement efficace du TOC (Nakao et al., 2005).

Les ganglions de la base sont impliqués dans de multiples processus de traitement de l'information. Leur rôle semble indispensable pour tous les processus liés à l'acquisition et à la réalisation de programmes comportementaux ou de la prise de décision. Ils sont composés du striatum, du pallidum, de la substance noire et du noyau subthalamique.

Le striatum comprenant le putamen, le noyau caudé et le noyau accumbens, intervient dans l'apprentissage motivé et l'automatisation du mouvement. Cette motivation est sous la dépendance de l'activité dopaminergique, un neurotransmetteur sécrété par la substance noire *pars compacta* : - l'activité du putamen et du noyau caudé est associée à l'apprentissage (Yin, Knowlton, & Balleine, 2006) ; - le noyau accumbens est impliqué dans l'apprentissage par renforcement et les processus liés à l'addiction (Cohen & Anglin, 2009).

Chez les patients atteints de TOC, l'activité du putamen est réduite après un traitement par fluvoxamine ou par TCC (Nakao et al., 2005).

Concernant le noyau caudé, son volume est corrélé aux symptômes de contamination/lavage (Lacerda et al., 2003). Au niveau de son activité au repos, en comparant avec des sujets contrôles, l'activation de la tête du noyau caudé donne des résultats contradictoires, avec une augmentation chez les patients atteints de TOC en PET (tomographie d'émission monophotonique) et une diminution en SPECT (Single-photon emission computed tomography ; Whiteside et al., 2004). Lors d'une tâche de provocation de symptômes (activant le réseau associé au TOC), l'activité (en IRMf) du noyau caudé gauche est plus importante chez des patients comparés à des sujets sains (Schienle, Schäfer, Stark, Walter, & Vaitl, 2005). Le noyau caudé serait donc dysfonctionnel dans le TOC mais de plus amples études seraient nécessaires pour en comprendre les modalités.

Les premières études à avoir évalué l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens ont rapporté une diminution de la symptomatologie du TOC après traitement (Aouizerate, Cuny, et al., 2004; Sturm et al., 2003). Toutefois, la première étude à contrôler avec une condition contrôle a échoué à démontrer une efficacité thérapeutique (Huff et al., 2010).

Le pallidum se compose du globus pallidus externe et du globus pallidus interne. Le pallidum externe intervient dans la génération de l'akinésie parkinsonienne et dans certaines formes de dystonie (Vidailhet et al., 2005; Yelnik et al., 2000). Chez les patients atteints de TOC, la provocation de symptômes augmente l'activité du pallidum comparée à l'état de repos (McGuire et al., 1994).

Le noyau subthalamique (STN) est impliqué dans l'intégration des informations sensorimotrices, associatives et limbiques qui circulent au sein des ganglions de la base (Frank, Samanta, Moustafa, & Sherman, 2007; Mallet et al., 2007). Même si aucune étude en neuro-imagerie n'a pu prouver sa dysfonction dans le TOC (Haynes & Mallet, 2010) notamment dû à la petite taille du noyau comparée à la capacité de l'IRM, le STN est une cible thérapeutique efficace pour traiter ces patients par stimulation cérébrale profonde (Mallet et al., 2008), probablement pour son implication dans la voie « hyper-directe », décrite plus bas.

Le thalamus, dernière étape du circuit des ganglions de la base, a un volume plus important chez les patients souffrant de TOC (Atmaca et al., 2007; Christian et al., 2008; Yoo et al., 2008) comparés aux sujets sains, cette différence étant corrélée à la sévérité des symptômes (Atmaca et al., 2007). Au niveau fonctionnel, une hyperactivité (Lacerda et al., 2003) ou une hypoactivité (Lucey et al., 1995) ont été rapportées chez les patients comparés à des témoins sains.

Au niveau des connections, le striatum reçoit la majorité des informations provenant du cortex. Le pallidum, séparé en deux sous-unités (externe et interne), reçoit majoritairement des informations du striatum. Enfin, le noyau subthalamique reçoit les informations du pallidum et aussi du cortex. En dehors du striatum, c'est la seule structure qui reçoit des informations directement du cortex.

Chaque structure des ganglions de la base peut également être décomposée en trois territoires fonctionnels : sensori-moteur, associatif, et limbique (Parent, 1990; Parent & Hazrati, 1995).

La correspondance entre le cortex et les ganglions de la base respecterait le principe des territoires fonctionnels. L'un des modèles propose d'ailleurs l'existence de plusieurs boucles cortico-sous-cortico-corticales connectant le cortex avec les ganglions de la base et fonctionnant en parallèle (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Haber, Fudge, & McFarland, 2000; Parent, 1990).

Cinq boucles (

Figure 9) seraient ainsi identifiées et correspondraient aux trois territoires fonctionnels : sensorimoteur, cognitif et émotionnel (Parent, 1990), les limites séparant ces trois territoires se recouvrant partiellement (Mallet et al., 2007).

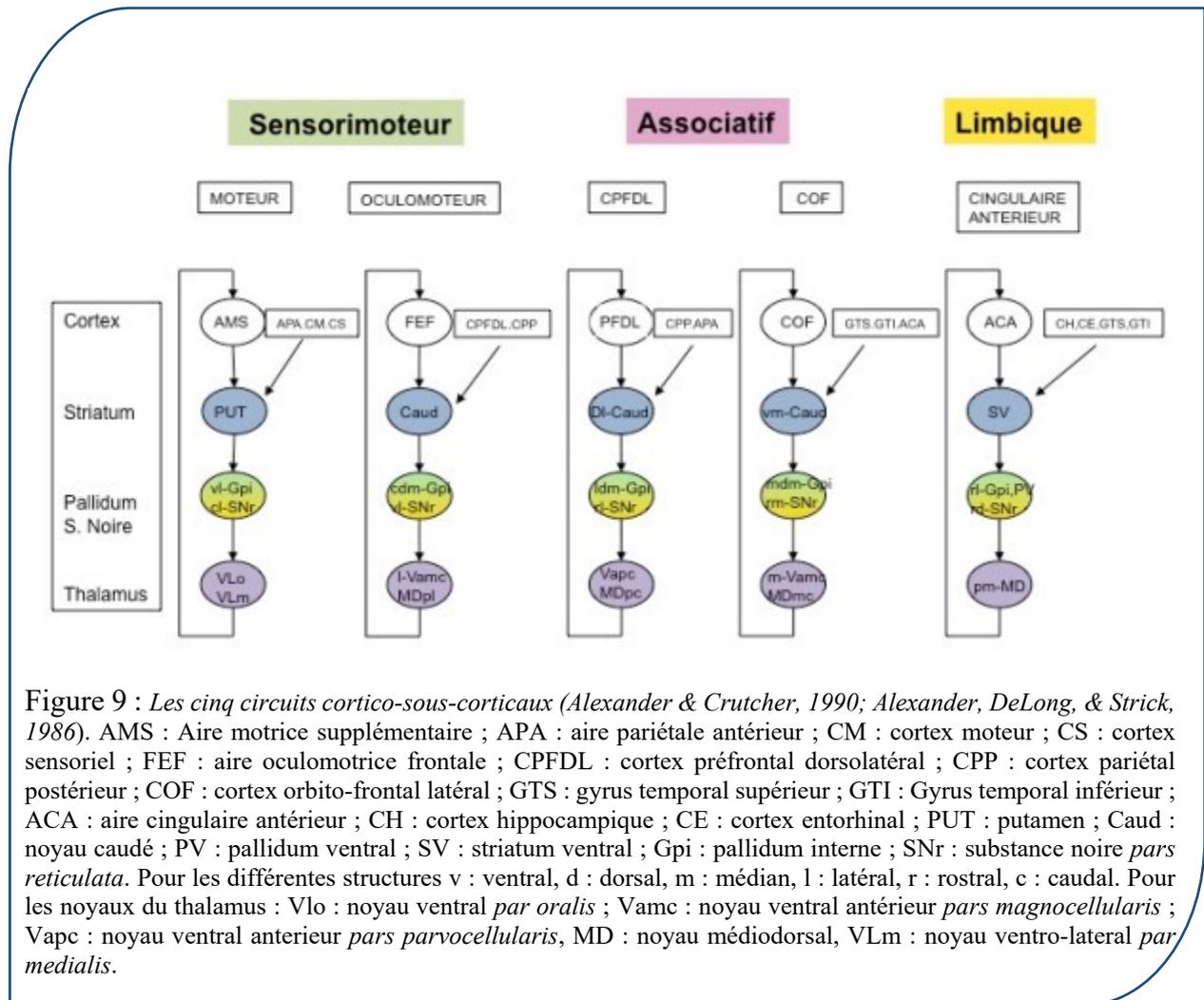


Figure 9 : Les cinq circuits cortico-sous-corticaux (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, DeLong, & Strick, 1986). AMS : Aire motrice supplémentaire ; APA : aire pariétale antérieure ; CM : cortex moteur ; CS : cortex sensoriel ; FEF : aire oculomotrice frontale ; CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; CPP : cortex pariétal postérieur ; COF : cortex orbito-frontal latéral ; GTS : gyrus temporal supérieur ; GTI : Gyrus temporal inférieur ; ACA : aire cingulaire antérieure ; CH : cortex hippocampique ; CE : cortex entorhinal ; PUT : putamen ; Caud : noyau caudé ; PV : pallidum ventral ; SV : striatum ventral ; Gpi : pallidum interne ; SNr : substance noire *pars reticulata*. Pour les différentes structures v : ventral, d : dorsal, m : médian, l : latéral, r : rostral, c : caudal. Pour les noyaux du thalamus : Vlo : noyau ventral *par oralis* ; Vamc : noyau ventral antérieur *pars magnocellularis* ; Vapc : noyau ventral antérieur *pars parvocellularis*, MD : noyau médiodorsal, VLm : noyau ventro-lateral *par medialis*.

Concernant les circuits cortico-sous-corticaux, l'information en provenance du cortex circule au sein des ganglions de la base par deux voies de passage : la voie directe et la voie indirecte (Albin, Young, & Penney, 1989). Le striatum qui reçoit l'information corticale projette vers le pallidum interne et la substance noire *pars reticulata* qui projettent à leur tour vers le thalamus puis le cortex frontal. Ce parcours, appelé « voie directe », a un effet activateur sur les structures corticales. Dans la « voie indirecte », le striatum projette vers le pallidum externe qui projette vers le noyau subthalamique pour retrouver la voie directe au niveau du pallidum interne et de la substance noire vers le thalamus puis le cortex. À l'opposé de la voie directe, la voie indirecte a un effet inhibiteur sur les structures corticales. Le système dopaminergique influence ces deux voies par la projection des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* sur le striatum. Une troisième voie, dite « hyper-directe » part du cortex pour projeter directement au niveau du noyau subthalamique (Nambu, Tokuno, & Takada, 2002).

Ce modèle anatomique a été utilisé par la suite pour comprendre les pathologies du mouvement comme la maladie de parkinson ou des troubles du comportement comme le syndrome de Gilles de la Tourette (Mink, 2001) et le TOC (Baxter Jr et al., 1996; Baxter, 1990; Schwartz, 1998).

Un des premiers modèles à avoir associé la physiopathologie cérébrale du TOC aux symptômes est celui de Modell (Modell, Mountz, Curtis, & Greden, 1989). Trois structures seraient fortement impliquées dans la physiopathologie du TOC : le COF, le thalamus et le striatum ventral. Parmi elles, une boucle incluant le COF et le thalamus serait hyperactive. Le striatum ventral, passage de la voie limbique, n'aurait pas un effet inhibiteur suffisant pour corriger ce dérèglement. D'après Modell, ce déficit pourrait se traduire cliniquement par l'absence de contrôle des symptômes rapportée par les patients.

Modèle de Rapoport (1988)

Le modèle développée par Rapoport (1988) suppose que le fonctionnement pathologique inné perturberait deux types de processus : l'inhibition de réponses comportementales programmées et les capacités d'identification de propriétés spécifiques d'un stimulus (Rapoport, 1988). Ces deux mécanismes convergeraient notamment par l'intermédiaire des aires limbiques (CCA et COF) vers le striatum. La boucle entre le CCA et le striatum serait ainsi anormalement active entraînant une hyper détection des stimuli et des comportements répétés.

Modèle d'Insel (1988)

Le modèle d'Insel (1988) attribue un rôle important à la dysfonction du pallidum, qui entrainerait une hyperactivité de la voie directe à l'origine de comportements excessifs dans le TOC. Par ailleurs, une hyperactivité du COF serait liée à l'augmentation de l'anxiété et des obsessions (Insel, 1988).

Modèle de Baxter (1992)

Le modèle de Baxter repose sur un déséquilibre entre la voie directe et la voie indirecte. La fonction des deux voies serait l'expression d'un programme comportemental de routine versus un programme orienté vers un but (Albin et al., 1989; Alexander & Crutcher, 1990). Dans le TOC, le déséquilibre se manifesterait face à certains stimuli de l'environnement (liés par exemple à l'hygiène), modifiant ainsi la réponse adaptée (Baxter et al., 1996; Baxter, 1992; Saxena, Brody, Schwartz, & Baxter, 1998). Le COF, impliqué dans le traitement des réponses émotionnelles, serait hyperactivé et lié à une perception anxieuse du stimulus. Le déséquilibre entre les deux voies, directe et indirecte, diminuerait le seuil de « capture » d'un stimulus facilitant la survenue d'obsessions (Baxter et al., 1996). De plus, le comportement développé en réponse à ce stimulus serait, fort de sa charge émotionnelle, maintenu notamment par la difficulté à changer pour d'autres comportements plus adaptés (Baxter et al., 1996; Baxter, 1990; Saxena et al., 1998). Pour Baxter, la cause de la pathologie ne serait non pas fonctionnelle mais structurelle, avec un dysfonctionnement des striosomes du striatum ventral. Recevant les afférences du COF et du CCA, ils entraîneraient une hyperactivité de la voie directe (Saxena et al., 1998), l'inhibition étant plutôt exercée par la voie indirecte. Le cortex préfrontal dorsolatéral serait en charge de cette voie qui aurait pour but d'inhiber les routines et d'installer un nouveau comportement.

Baxter pose aussi les pensées intrusives comme un phénomène non pathologique puisque inhibées par la voie indirecte chez les sujets sains (Baxter Jr et al., 1996). Ces pensées seraient associées à des thématiques liées à la survie de l'espèce ou à l'adaptation de l'espèce dans le système sociétal et environnemental, comme la morale ou se défendre d'agressions externes telles que les catastrophes ou la maladie. Les cortex orbitofrontal et cingulaire interviendraient chez les patients atteints de TOC dans la génération de pensées intrusives appelées obsessions. Le cortex préfrontal serait activé pour tenter de rétablir l'équilibre et refléterait la lutte consciente des patients envers leurs TOC (Baxter et al., 1996). Les compulsions seraient considérées comme des programmes comportementaux automatiques générés par les ganglions de la base en réponse au stimulus lui-même associé à la pensée intrusive (Baxter et al., 1996). Les compulsions seraient ainsi le reflet de l'impossibilité d'inhiber un comportement routinier.

Modèle de Schwartz (1998)

Schwartz (1998) propose un modèle qui s'inspire de celui de Baxter et a été élaboré essentiellement d'après des résultats obtenus en neuroimagerie avant/après un traitement efficace du TOC. Ainsi, une diminution de l'activité du noyau caudé est observée chez les patients répondeurs à un traitement par TCC (versus des patients non répondeurs) (Schwartz, 1998). Le cortex orbito-frontal, le gyrus cingulaire et le thalamus sont par ailleurs corrélés positivement avec le score Y-BOCS. Ces résultats sont en faveur d'une implication de ces structures frontales et sous-corticales dans la physiopathologie du TOC (Schwartz, 1998). Le modèle de Schwartz repose sur une origine neurologique de la maladie, avec une implication centrale du striatum. Plus particulièrement, les interneurons cholinergiques du striatum (TAN pour « tonically active neurons »), sensibles à la présence de stimuli associés à une récompense ou une punition, seraient dysfonctionnels dans le TOC (pour revue voir Apicella, 2007). Ces TANs joueraient un rôle dans l'association entre une action et sa conséquence (punition ou récompense), contribuant ainsi à la génération de nouveaux patterns d'activité en fonction des informations pertinentes à prendre en compte pour réaliser un comportement. Ainsi, ces neurones striataux pourraient être impliqués dans l'acquisition de nouveaux comportements au cours de la TCC chez les patients souffrant de TOC (Schwartz, 1998).

La dysfonction des TANs dans le TOC modulerait le traitement de l'information au sein des boucles cortico-sous-corticales avec une action sur les voies directe et indirecte puis les régions corticales. Le cortex orbitaire et le cortex cingulaire seraient les régions les plus perturbées dans le TOC, notamment par leurs connexions avec le striatum via le thalamus. Ces régions corticales seraient impliquées dans le système de récompense. En effet, chez le singe, une corrélation positive a été retrouvée entre d'une part les neurones du COF et du CCA et d'autre part le degré de récompense obtenu et attendu (Hikosaka & Watanabe, 2000; Shidara & Richmond, 2002). Schwartz intègre également les découvertes liées au fonctionnement du cortex cingulaire face à la survenue d'une erreur. Chez les patients atteints de TOC, l'hyperactivité du CCA serait relié un fonctionnement excessif du système de détection d'erreur.

Le modèle de Schwartz place donc le dysfonctionnement du système de récompense et de détection d'erreur au centre de la pathologie du TOC. Ce système de détection d'erreur serait observable à l'aide de la tâche de flanker mais également dans la condition 3-back de la tâche de *n*-back, niveau pour lequel le nombre d'erreur est élevé. Les TANs du striatum

interviendraient dans la production de comportements inadaptés (afin de soulager l'anxiété) : les compulsions. Ce comportement génèrerait également une sensation d'erreur observable par l'augmentation de l'activité du cortex cingulaire et du COF. Le rôle du striatum serait ensuite d'automatiser ces séquences comportementales répétées, ce qui expliquerait que les patients augmentent le nombre de rituels avec les années d'évolutions du TOC.

Le TOC a été modélisé d'un point de vue comportemental, cognitif et anatomique. Ainsi, le conditionnement et l'évitement (Mowrer, 1960) pourraient expliquer la composante compulsive du TOC alors que le concept des schémas de pensées dysfonctionnels (Stanley Rachman, 1997; Salkovskis & Warwick, 1985) explique la composante obsessionnelle. Au niveau cérébral, les régions dysfonctionnelles intégrées dans deux boucles cortico-sous-corticales déséquilibrées (Baxter et al., 1996) sont le CCA, le COF le CPFDL, le thalamus et le striatum mais d'autres noyaux tels que le STN jouent également un rôle central. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer le TOC, d'un côté, le fonctionnement des TANs situé dans le striatum et de l'autre côté, un dysfonctionnement du processus de détection de l'erreur entraînant une hyperactivité du COF et du CCA (Schwartz, 1998).

1.4 Traitements

Les traitements du TOC proposent différentes approches de soin et montrent des améliorations pour un certain nombre de patients (Flores Alves dos Santos & Mallet, 2013). Plusieurs stratégies sont possibles pour soigner les patients et la combinaison de plusieurs traitements permet d'augmenter les chances de guérison. Les traitements de première intention sont : i) médicamenteux avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et ii) psychothérapeutique avec la TCC. Ces deux traitements, basés sur une approche différente, peuvent être utilisés séparément ou associés, permettant d'augmenter l'efficacité thérapeutique dans le TOC. Les patients pour lesquels les traitements médicamenteux et psychothérapeutiques reconnus comme efficaces ont échoués, présentent un trouble dit résistant. Pour eux, des thérapies innovantes peuvent être alors proposées comme la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) ou la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS). L'efficacité de la SCP dans le traitement des TOC sévères et résistants montre de bons résultats (Aouizerate et al., 2005; Mallet et al., 2008). Par contre, l'efficacité de la TMS, technique pourtant moins invasive que la SCP, n'est pas encore clairement démontrée à ce jour.

1.4.1 Première intention

Traitements médicamenteux

Les IRS sont les traitements médicamenteux de première intention pour traiter le TOC. Ils bloquent la recapture de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans la dépression, les troubles du comportement alimentaire, l'agressivité ou le sommeil. Les corps cellulaires des neurones synthétisant la sérotonine sont situés au niveau des noyaux de Raphé et projettent vers une grande partie des aires corticales. L'efficacité de la clomipramine, antidépresseur tricyclique, renforce l'implication du système dopaminergique dans la physiopathologie du TOC (Stein, 2002). Un autre neurotransmetteur semble également sensible à l'effet de l'IRS : le glutamate (Camfield, Sarris, & Berk, 2011). Des études du liquide céphalo-rachidien (Chakrabarty, Bhattacharyya, Christopher, & Khanna, 2005), par spectroscopie par résonance magnétique (MacMaster, O'Neill, & Rosenberg, 2008) ou en génétique (Pauls, 2010; Welch et al., 2007) corroborent un dysfonctionnement du système glutamatergique dans le TOC. La dopamine serait aussi impliquée dans la physiopathologie du TOC. En effet, l'administration

d'un antagoniste dopaminergique, comme la risperidone, permet de réduire les symptômes obsessionnels-compulsifs (Stein, 2002). Les neuroleptiques sont souvent utilisés en seconde intention, en association avec un IRS, pour améliorer l'efficacité thérapeutique (M. H. Bloch et al., 2006; Komossa, Depping, Meyer, Kissling, & Leucht, 2010).

Les Thérapies Cognitives et Comportementales

La TCC repose notamment sur la technique d'exposition avec prévention de la réponse dans le TOC et la restructuration cognitive. Le patient apprend à des-automatiser le lien entre l'anxiété et le comportement associé. Il apprend que l'anxiété ne persiste pas et que le comportement répétitif qu'est la compulsion n'est pas le seul moyen de faire diminuer l'anxiété (Abramowitz, Whiteside, & Deacon, 2006).

Malgré, l'utilisation de ces différentes stratégies thérapeutiques, un tiers des patients présente encore des symptômes obsessionnels compulsifs et des alternatives thérapeutiques sont nécessaires pour traiter la pathologie.

1.4.2 Alternatives thérapeutiques

La stimulation cérébrale profonde

Initialement utilisée pour traiter les patients parkinsoniens, la SCP bilatérale des noyaux subthalamiques a ensuite été appliquée avec succès à des patients atteints de TOC sévères et résistants (Mallet et al., 2008). En cross-over, en comparant une condition active avec une condition placebo (électrodes éteintes), on observe une amélioration significative évaluée par la Y-BOCS (score moyen final de 19 ± 8 comparé à 28 ± 7 ; $p=0,01$). D'autres cibles ont également été testées dans le traitement du TOC dont la capsule interne (Nuttin, Cosyns, Demeulemeester, Gybels, & Meyerson, 1999) et le noyau accumbens (Denys et al., 2010). Compte tenu des risques liés à une intervention neurochirurgicale, cette technique reste limitée aux formes les plus sévères et résistantes du TOC. Il semble donc nécessaire de pouvoir proposer des alternatives thérapeutiques moins invasives pour les patients étant à un stade moins sévère et/ou résistant de la pathologie.

D'autres traitements ont été proposés mais nécessitent d'être confirmés par des études complémentaires afin de valider ou non leur utilisation dans le traitement du TOC tel que la stimulation non invasive comme la rTMS (Lefaucheur et al., 2014) ou la stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS ; Narayanaswamy et al., 2015). Cette dernière qui consiste à faire passer un faible courant électrique dans le cortex pourrait être une piste pour soigner les patients atteints de TOC. Néanmoins, les échantillons des études sont encore trop faibles pour évaluer l'effet thérapeutique (Bation, Poulet, Haesebaert, Saoud, & Brunelin, 2016; D'Urso et al., 2015; Mondino, Haesebaert, Poulet, Saoud, & Brunelin, 2015; Narayanaswamy et al., 2015; Volpato et al., 2013). La rTMS a été plus largement étudiée et fait partie des outils thérapeutiques ayant un potentiel pour soigner le TOC.

2 La Stimulation Magnétique Transcrânienne

2.1 Historique

La TMS est une technique qui consiste à stimuler le système nerveux en envoyant un champ magnétique. Les neurones situés sous la bobine sont dépolarisés pouvant provoquer des potentiels d'actions. Afin de comprendre le fonctionnement de la TMS, il est nécessaire de considérer cette technique de stimulation au regard de certaines propriétés électrophysiologiques des neurones.

Loi physique

La relation entre le champ magnétique et le courant électrique a été découverte en 1820 par Oersted qui observe qu'un courant électrique passant dans un fil conducteur modifie l'aiguille d'une boussole (Oersted, 1820). Dix ans plus tard, Faraday (Gooding et al., 1989) montre par une série d'expériences les règles de conversion entre le champ magnétique et le courant électrique : c'est l'induction électromagnétique (Figure 10), principe de fonctionnement de la TMS.

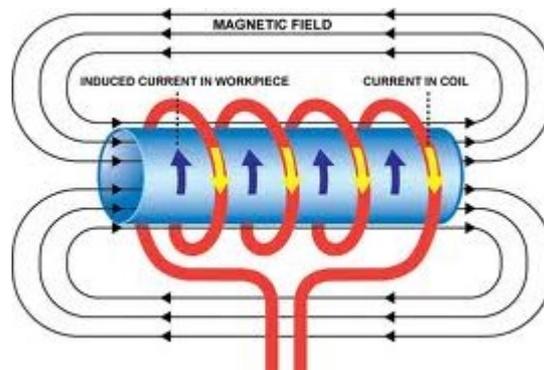


Figure 10 : Génération d'un champ magnétique à partir d'un courant électrique.

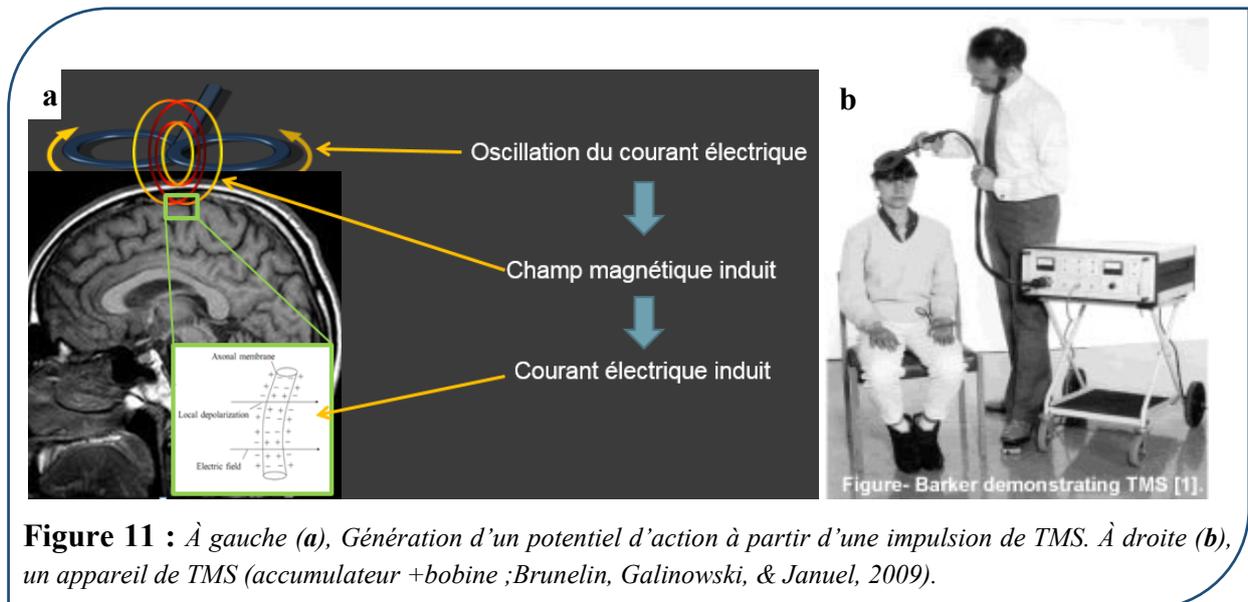
Les propriétés électriques du système nerveux ou l'avènement de l'électrophysiologie

En parallèle de ces travaux qui ont montré l'existence des phénomènes électromagnétiques, l'effet du courant électrique a été également étudié sur le corps humain. Au XVIII^e siècle, les travaux de Jallabert montrent qu'une contraction motrice a lieu lors de l'électrisation du muscle. Deux hypothèses sont formulées pour expliquer ce phénomène : (i) étant donné ses propriétés physiques, les atomes constituant le « neurone » permettent la transmission passive du courant (Volta, 1800) ; (ii) le signal électrique est converti en un signal biologique pour pouvoir être transmis dynamiquement le long du « neurone » (Galvani, 1791). Le développement de l'électrophysiologie, qui est l'étude des phénomènes électriques et électrochimiques au sein des organismes vivants, donne finalement raison à Galvani (Matteucci, 1840). Ainsi, au sein des cellules neuronales, le signal électrique peut être transporté par un neurone grâce à un ensemble de canaux situés au niveau de la membrane, sensibles au potentiel électrique transmembranaire. Donc, lorsque l'environnement électrochimique local est modifié, la dynamique de décharge des potentiels d'actions peut être modifiée et transmise par les propriétés intrinsèques de la cellule neuronale.

Les premiers travaux laissant suggérer un effet du champ magnétique sur le système nerveux sont réalisés par D'Arsonval en 1896, soit plusieurs années après la découverte de l'électrophysiologie. Biophysicien, D'Arsonval observe l'apparition de phosphènes lorsque la tête d'un individu est soumise à un champ magnétique. L'effet est confirmé plus tard par (Kolin, 1959) avec l'observation d'une contraction par application du champ magnétique sur un muscle de grenouille. L'équipe de l'université de Sheffield (Polson, Barker, & Freeston, 1982), intéressée par le potentiel d'une telle découverte, reproduit l'expérience en stimulant cette fois un nerf périphérique à partir d'une impulsion magnétique et observe une contraction motrice. De cette découverte, naît l'idée d'un appareil avec la capacité de stimuler le cerveau humain. Le principe est d'utiliser le champ magnétique pour générer un courant électrique induit dans un circuit conducteur comme un câble de cuivre ou un axone. Ainsi, à partir du courant électrique, l'appareil génère un champ magnétique qui va à son tour générer un courant électrique, appelé courant électrique secondaire ou induit. Lorsqu'il est induit dans l'axone, le courant module le potentiel transmembranaire et peut déclencher des potentiels d'action. Barker et al. (1985) fabriquent un appareil et publient l'électromyogramme de l'ADM (*abductor digiti minimi*) enregistré en réponse à la stimulation du cortex moteur. Les premiers

résultats de Barker sont tels que l'appareil est rapidement développé pour un usage clinique, c'est l'appareil de TMS, comprenant :

- un accumulateur pour récupérer le courant électrique, le modifier et le stocker ;
- une bobine qui reçoit le moment voulu le courant électrique et qui le transforme en champ magnétique (Figure 11 **a,b**).



2.2 Mode d'action de la TMS

Les premiers travaux sur la TMS montrent rapidement les avantages et les inconvénients de cet outil. L'un des avantages est l'observation directe de l'effet de la TMS, comme la contraction motrice lorsque l'on stimule le cortex moteur. L'une des limites de cette technique est que l'effet observé dépend d'un nombre important de paramètres techniques (intensité, type de courant, fréquence, localisation) qui peuvent moduler l'effet de la TMS sur le cerveau, ce qui rend difficile la compréhension précise de son mode d'action. De plus, en dehors du cortex moteur, il est difficile de stimuler une région et d'obtenir une sortie physiologique immédiate, rendant difficile la compréhension de la TMS sur des régions non-motrices.

Dans cette partie, l'influence de ces différents paramètres sur les effets de la TMS va être développée.

2.2.1 Effet d'une impulsion du champ magnétique sur un axone

L'effet d'un champ magnétique sur le système nerveux a tout d'abord été étudié sur un nerf isolé (Maccabee, Amassian, Eberle, & Cracco, 1993) afin de comprendre comment le champ magnétique peut entraîner une stimulation. L'une des approches est de voir si la configuration spatiale d'un nerf par rapport au champ magnétique influence la génération d'un potentiel d'action. Pour ce faire, le nerf sciatique d'une grenouille a été exposé à un champ magnétique et la réponse axonale était enregistrée par deux électrodes à distance (Figure 12).

Si on déplace l'électrode de stimulation le long du nerf, on va enregistrer un potentiel d'action à un temps plus ou moins court entre le moment de la stimulation et l'enregistrement du potentiel d'action. Plus l'électrode de stimulation est loin de l'électrode d'enregistrement, plus le temps sera long avant de voir un potentiel d'action. L'avantage d'un tel dispositif est d'observer, quelques millisecondes après la stimulation, l'activité du neurone induite par une bobine utilisée pour la TMS.

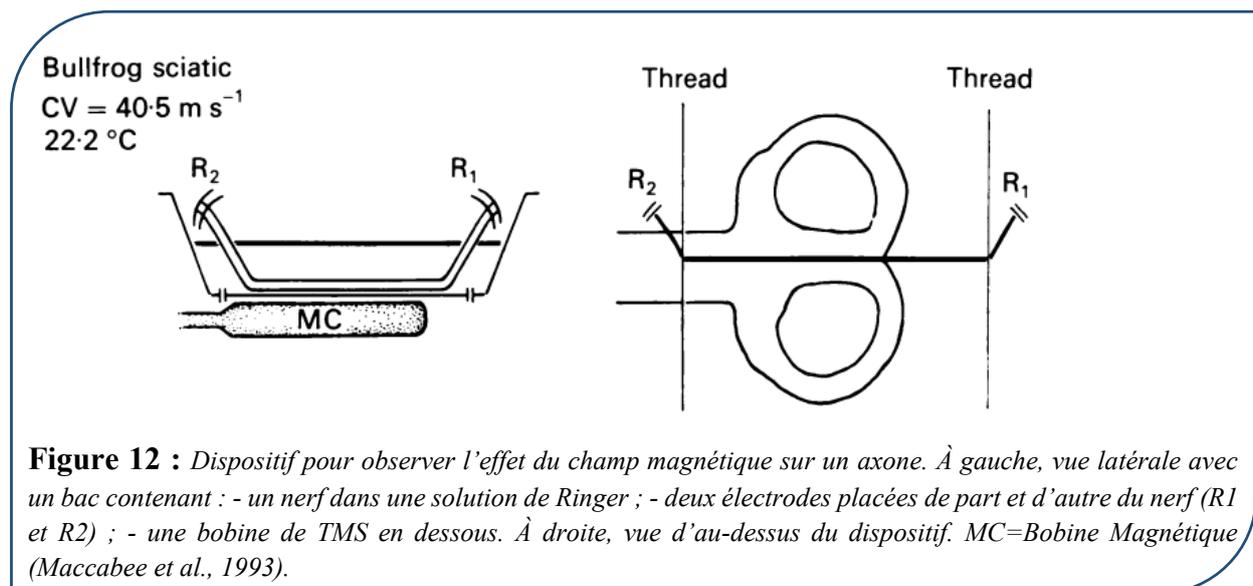
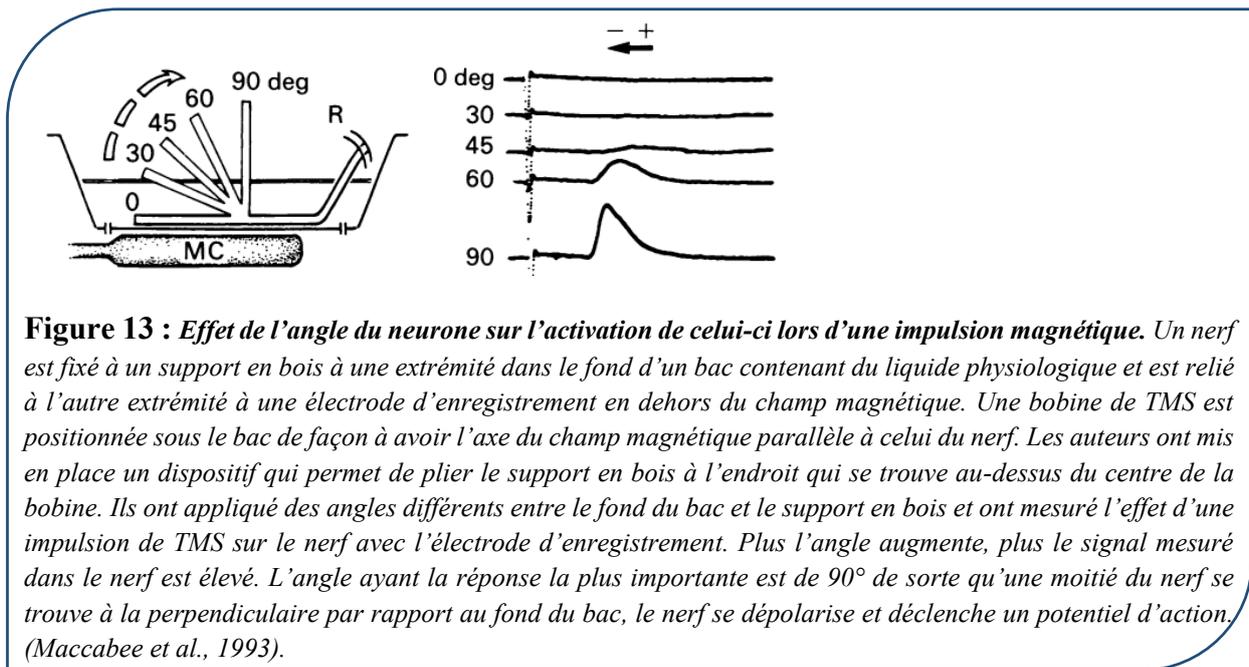


Figure 12 : Dispositif pour observer l'effet du champ magnétique sur un axone. À gauche, vue latérale avec un bac contenant : - un nerf dans une solution de Ringer ; - deux électrodes placées de part et d'autre du nerf (R1 et R2) ; - une bobine de TMS en dessous. À droite, vue d'au-dessus du dispositif. MC=Bobine Magnétique (Maccabee et al., 1993).

2.2.1.1 Rôle de la configuration spatiale du neurone.

Bien avant 1985, une étude utilisant le courant électrique apporte une information primordiale pour la TMS : Rushton (1927), en étudiant le fonctionnement de la partie axonale d'un neurone, découvre qu'un axone non rectiligne est sensible au champ électrique et ce différemment en fonction de l'angle qu'il adopte. Cette découverte est reproduite plus tard avec l'utilisation d'un champ magnétique (Maccabee et al., 1993 ; Figure 13).



D'autres études (Amassian, Eberle, Maccabee, & Cracco, 1992; Durand, Ferguson, & Dalbasti, 1989; Reilly, 1989; Roth & Basser, 1990) vont apporter des compléments d'informations qui serviront à mieux comprendre l'effet de la TMS sur un neurone.

Pour qu'un neurone puisse être dépolarisé par un champ magnétique, il faut qu'une partie de l'axone soit dans un premier temps parallèle au courant électrique induit, et ensuite suivi d'un changement de direction afin d'avoir un angle suffisamment important entre les deux (Figure 14a).

L'amplitude de la réponse neuronale à une impulsion magnétique est maximale lorsque l'angle est de 90 degrés (Amassian et al., 1992).

Quatre situations théoriques permettant l'activation d'un neurone par un courant électrique (induit par un champ magnétique) sont proposées (Figure 14b) :

- 1/ un axone parallèle à un courant non homogène (A) ;
- 2/ un axone parallèle à un courant qui change de direction (B) ;
- 3/ un axone parallèle au courant qui se termine (C) soit par une synapse (C1), soit par une terminaison axonale (C2) ;
- 4/ un courant courbé par rapport à un axone et qui a, sur une certaine distance, un tronçon parallèle (D).

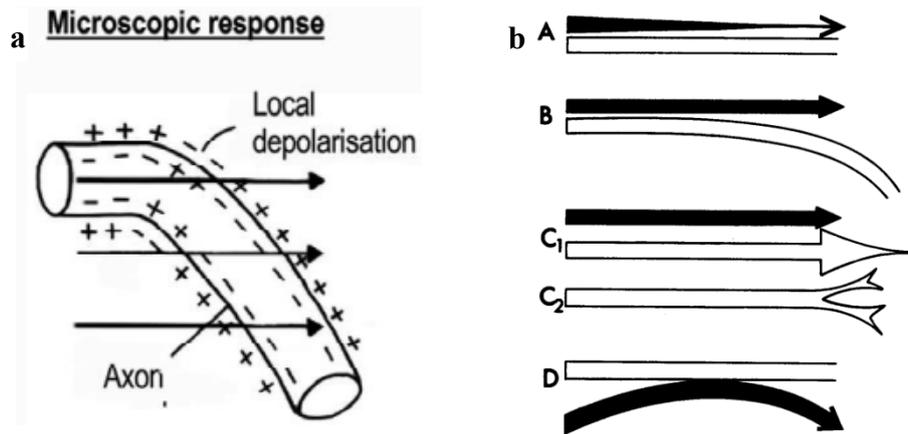


Figure 14 : a. Position de l'axone (formant un coude) par rapport au courant électrique induit (horizontal) pour déclencher un potentiel d'action. b. Possibles configurations entre le courant électrique induit (flèche noire) et l'axone (ligne blanche) qui entraînent une activation (Amassian et al., 1992). Le champ magnétique correspond ici à la même trajectoire que le champ électrique mais dans le sens opposé.

2.2.1.2 Effet du sens du courant électrique induit

L'inversion du champ magnétique modifie la réponse neuronale (Amassian et al., 1992) caractérisé par un changement de l'amplitude de la réponse et du délai d'activation (Figure 15).

Le champ magnétique est induit par un courant électrique. L'impulsion du courant électrique est effectuée selon une certaine polarité. Lorsqu'elle est inversée, le courant électrique qui passe d'une électrode à l'autre change de sens. De même, le champ magnétique induit est également inversé, ce qui modifie son effet sur l'axone. Le changement observé est une modification du lieu de genèse du potentiel d'action sur l'axone (Amassian et al., 1992).

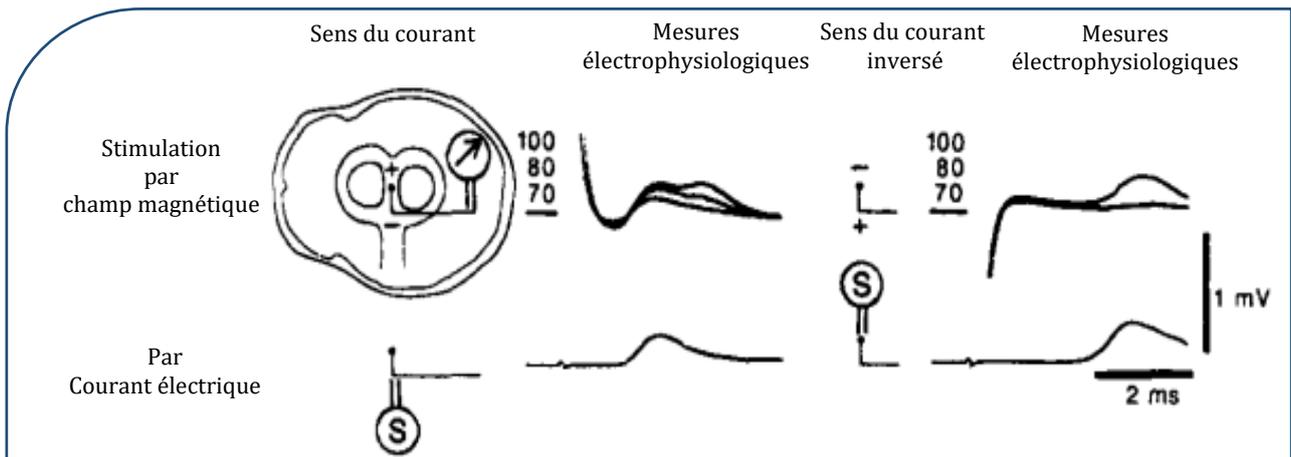


Figure 15 : Enregistrement de l'activité neuronale suite à une stimulation magnétique ou électrique. En haut à gauche, schéma de la position de la bobine de TMS par rapport à l'axone et sens du courant électrique de la bobine. En bas à gauche, schéma du lieu de la stimulation électrique (S) sur l'axone pour obtenir un changement au niveau de l'activité neuronale au même instant. À gauche des deux schémas, mesures électrophysiologiques issue de la stimulation magnétique (en haut) ou électrique (en bas). Dans la deuxième partie (à droite), en haut, le sens du courant électrique dans la bobine de TMS est inversé. En dessous, la position de l'électrode pour observer le changement au niveau de l'activité neuronale au même instant (Amassian et al., 1992).

La polarité du courant électrique (et du champ magnétique induit) modifie le lieu de genèse du potentiel d'action et peut aussi ne pas donner lieu à une modification de l'activité neuronale (Figure 16).

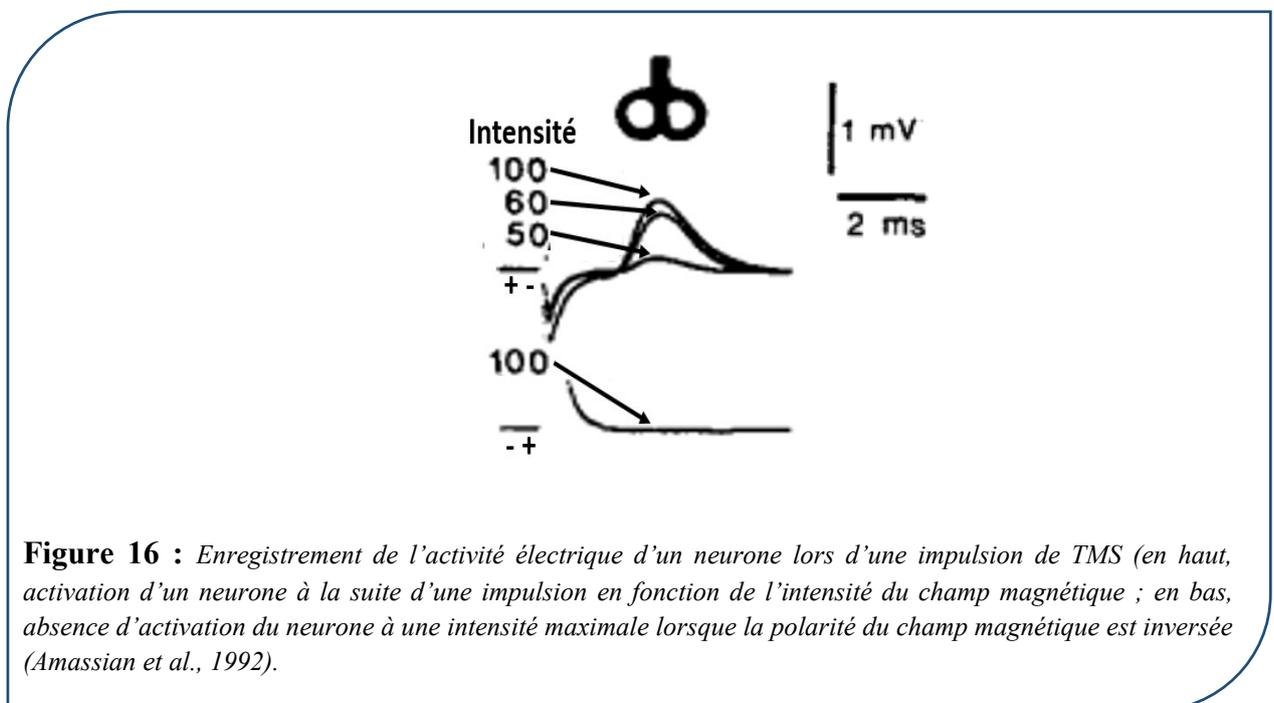


Figure 16 : Enregistrement de l'activité électrique d'un neurone lors d'une impulsion de TMS (en haut, activation d'un neurone à la suite d'une impulsion en fonction de l'intensité du champ magnétique ; en bas, absence d'activation du neurone à une intensité maximale lorsque la polarité du champ magnétique est inversée (Amassian et al., 1992).

Un type de courant inverse la polarité dans une même impulsion : le courant alternatif. En conséquence, le courant passe dans le circuit dans un sens puis dans le sens inverse.

Importance du type de courant électrique induit

Une impulsion magnétique génère un courant électrique induit observable par l'augmentation transitoire du voltage (Figure 17). Deux types d'impulsions sont possibles : une impulsion générant un courant monophasique ou biphasique. Une impulsion monophasique (environ 0,1 msec) envoie un courant dans un seul sens (Figure 17, gauche), c'est-à-dire que les électrons vont se déplacer du pôle négatif vers le pôle positif. Une impulsion biphasique (environ 0,2 msec) génère un courant sinusoïdal (Figure 17, droite) caractérisé par une inversion du courant, celui-ci allant vers le pôle positif puis vers le pôle négatif.

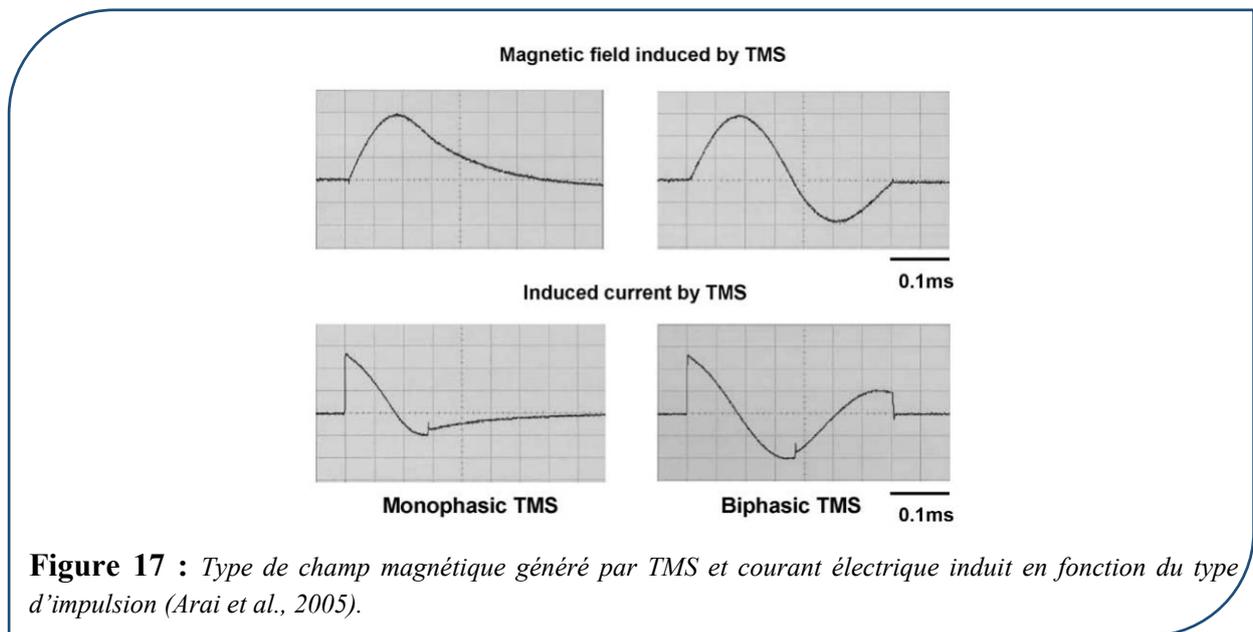


Figure 17 : Type de champ magnétique généré par TMS et courant électrique induit en fonction du type d'impulsion (Arai et al., 2005).

En lien avec les résultats d'Amassian (1992), un courant biphasique pourrait stimuler deux types de neurones différents ou encore un neurone mais à deux endroits différents. Le courant envoyé dans un sens provoque un potentiel d'action sur un neurone comme pour le courant monophasique. Lorsque le champ magnétique change de sens, il pourrait provoquer un potentiel d'action sur le même neurone, mais à un endroit différent, voire sur un autre neurone, dont la disposition spatiale est plus favorable à une excitation.

Ainsi, le type de courant électrique induit suite à une impulsion de TMS est modulé par différents facteurs :

- le champ magnétique et l'axone doivent être parallèles sur une portion et ensuite diverger avec un angle optimal de 90 degrés ;

- le sens du courant modifie l'amplitude et le délai d'une réponse neuronale.

Ces caractéristiques permettent d'augmenter le nombre de neurones stimulés sous la bobine et ainsi augmenter l'effet de la TMS. Une méthode complémentaire pour augmenter le nombre de neurones stimulés est de moduler l'intensité du champ magnétique.

2.2.1.3 Effet de l'intensité du champ magnétique

L'intensité du champ magnétique, dont l'unité est le Tesla ($T = \text{kg}/(\text{A}\cdot\text{s}^2)$), est l'un des paramètres clés de la TMS. Lorsque l'on stimule un neurone, on observe une corrélation entre l'intensité de celle-ci et l'amplitude de la réponse obtenue (Maccabee et al., 1993 ; Figure 18).

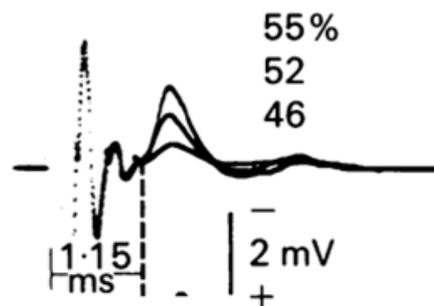


Figure 18 : L'amplitude de la réponse axonale augmente en fonction de l'intensité du champ magnétique. Dans cette figure, on observe une intensité exprimée en pourcentage (46, 52 et 55%) de celle délivrée par l'accumulateur (Maccabee et al., 1993).

2.2.2 Effet d'une impulsion magnétique sur un ensemble de neurones

L'effet de la TMS sur un neurone permet de comprendre comment un signal physique (impulsion magnétique) est converti en un signal physiologique (potentiel d'action). Tous les facteurs qui peuvent influencer cette conversion ont été observés. Intéressons-nous maintenant à un effet plus global de la TMS.

2.2.2.1 Modification de l'activité électrique spontanée par TMS

Les neurones du cortex ont une activité permanente qu'ils soient activés par un stimulus ou non. Par exemple, un neurone du cortex occipital a une activité synaptique lors de la

présentation d'un stimulus visuel mais également lorsque le neurone est au « repos ». Ainsi, il est possible d'observer l'effet d'une impulsion de TMS sur le cortex occipital lorsque les neurones sont « au repos » ou activés par un stimulus (Moliadze, Zhao, Eysel, & Funke, 2003). Suite à une stimulation, on observe une augmentation du rythme de décharges de potentiels d'action les 500 premières millisecondes et une diminution du rythme de décharge par la suite jusqu'à 1,5 à 2 sec (Figure 19).

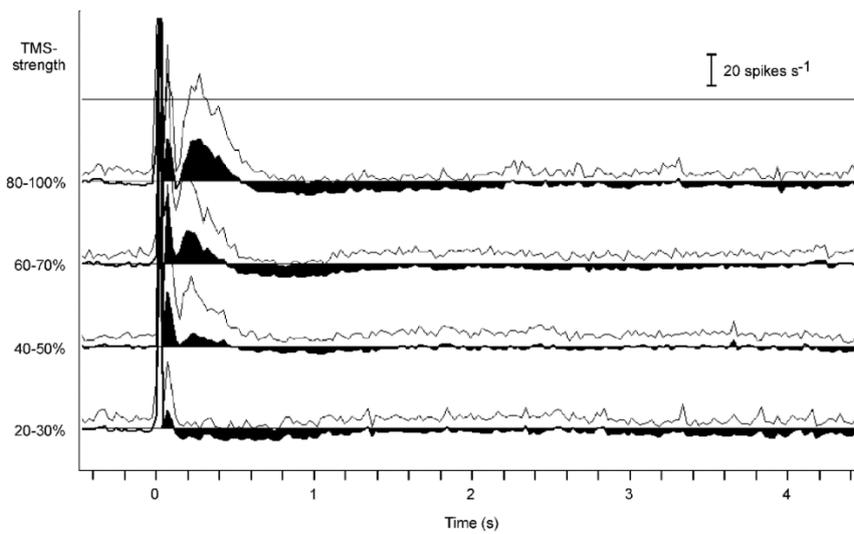


Figure 19 : En noir, moyenne par rapport à l'activité basale du nombre de potentiels d'action par seconde au niveau du neurone après une impulsion de TMS et en fonction de la puissance de la machine. En blanc, l'écart type (Moliadze et al., 2003).

L'effet de la TMS sur l'activité électrique est également modulé en fonction de l'intensité du champ magnétique. D'une manière générale, plus l'intensité du champ est importante, plus l'amplitude de la réponse est grande.

La durée de l'effet de la réponse est plus nuancée. À une intensité de stimulation de l'accumulateur de 20 à 30%, on observe une augmentation du nombre de potentiels d'action sur une durée de 100 ms, puis une période d'inhibition sur une durée d'une seconde environ. Si on augmente l'intensité de l'accumulateur (> à 50%), on observe une excitation sur 100-200 msec qui redescend et immédiatement une nouvelle phase de facilitation jusqu'à 500 msec après l'impulsion suivie d'une longue période d'inhibition (de 500 msec à 2 secondes environ ; voir Figure 19).

Ainsi, une impulsion de TMS a un effet transitoire sur l'activité neuronale et l'intensité de stimulation modifie cet effet. Plus l'intensité est élevée, plus l'effet transitoire est important en terme d'amplitude d'activité et de temps. Comme l'intensité d'un champ magnétique diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la source, on peut supposer que les neurones sont stimulés avec une intensité différente en fonction de la distance qui les sépare de la bobine.

2.2.2.2 Mesurer et moduler l'effet de la TMS sur une région.

Le Potentiel Évoqué Moteur

Un neurone peut être facilement étudié quand il est isolé, mais les interactions des neurones au sein d'une région cérébrale sont mal connues en particulier lorsque celle-ci est stimulée par TMS. Une façon d'appréhender cet effet est la mesure du potentiel évoqué moteur (PEM) lors de la stimulation d'un ensemble de neurones du cortex moteur. Il consiste à générer artificiellement une contraction motrice qui peut être mesurée à l'aide d'un électromyogramme. La procédure consiste à placer une bobine de TMS au-dessus du cortex moteur et générer des impulsions magnétiques jusqu'à obtenir une contraction motrice observable sur l'électromyogramme. Indirectement, l'effet de différents paramètres de la TMS tels que l'intensité du champ magnétique ou la position de la bobine peut donc être observé en situation « écologique ».

L'orientation de la sonde

Nous avons vu que l'effet de la TMS pouvait être modifié en fonction de la polarité du champ magnétique. Une autre méthode pour inverser la polarité est d'appliquer une rotation de 180 degrés par rapport à la position de départ. Lorsque l'on déclenche un PEM, cette rotation de 180 degrés modifie l'amplitude et le délai avant une réponse (Figure 20 ; Brasil-Neto et al., 1992; Guggisberg, Dubach, Hess, Wüthrich, & Mathis, 2001; Mills, Boniface, & Schubert, 1992).

L'orientation de la sonde modifie donc l'amplitude du PEM. Cet effet est retrouvé quel que soit l'hémisphère stimulé et également quel que soit l'état du muscle du sujet, contracté ou non (Mills et al., 1992).

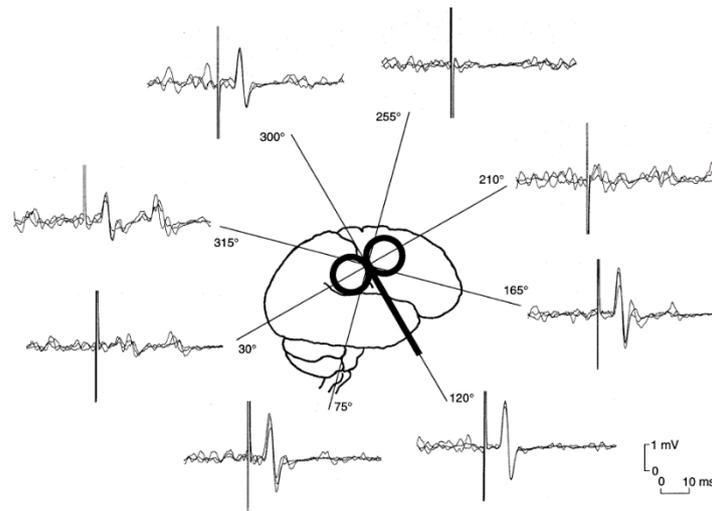


Figure 20 : Impact de l'orientation de la bobine sur l'activation du muscle (Guggisberg et al., 2001).

Une interprétation possible pour expliquer les différentes réponses observées est la stimulation de circuits différents selon l'orientation de la bobine (Day et al., 1989; Sakai et al., 1997; Werhahn et al., 1994). Lors d'une stimulation, on considère que la première réponse est issue de la stimulation directe du neurone pyramidal : *la voie directe* ; les réponses suivantes sont quant à elles issues d'une excitation indirecte du neurone pyramidal via des interneurons : *la voie indirecte* (Day et al., 1989; Hamada, Murase, Hasan, Balaratnam, & Rothwell, 2013). Les réponses enregistrées suite à une impulsion de TMS correspondraient donc à la stimulation de la voie directe suivie de différentes voies indirectes excitatrices impliquant des régions corticales avoisinantes. Chaque voie indirecte serait caractérisée par un nombre différent de synapses, assurant différemment le transport de l'information vers le neurone pyramidal. Ainsi, chaque voie indirecte aurait un temps d'acheminement de l'information spécifique.

Pour étudier ce principe sur le PEM, les auteurs ont pu observer trois temps de conduction différents en fonction de trois types de stimulations : la première au bout de 21 ms ; la deuxième vers 22,5 - 22,6 ms ; la troisième vers 25 - 25,5 ms (Figure 21 ; Sakai et al., 1997). Les types de stimulations sont respectivement i) électrique, ii) magnétique avec une bobine orientée selon l'axe médio-antérieur, iii) magnétique avec un bobine orientée selon l'axe latéro-postérieur. Ainsi, chacune de ces stimulations activerait un circuit différent.

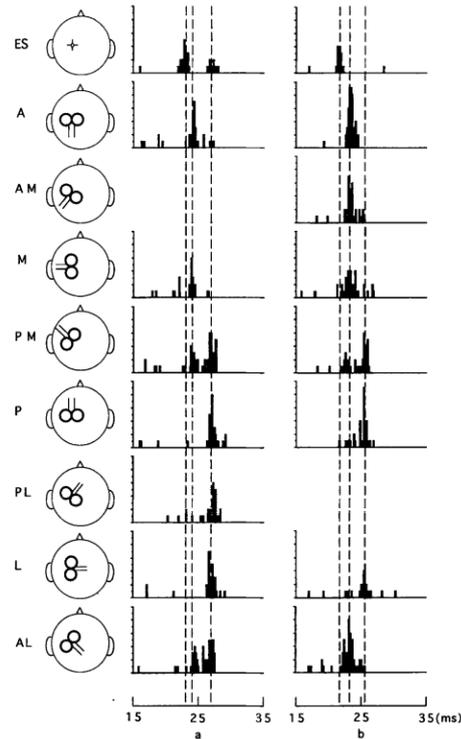


Figure 21 : *Effet de différentes orientations de la sonde sur le PEM. L=Lateral ; A=anterieur ; P=posterieur ; M=médian. Deux exemples d'enregistrements selon l'orientation de la bobine (Sakai et al., 1997).*

Lors d'une impulsion de TMS, l'activation d'une voie indirecte par rapport à un autre dépendrait de l'orientation de la bobine. Ainsi, la première voie indirecte (I1 ; 22,5-22,6 ms) est activée selon l'axe latéro-postérieur (AM pour la Figure 21 et la Figure 22 ; ou PA pour Hamada et al., 2013; Sakai et al., 1997; Volz, Hamada, Rothwell, & Grefkes, 2014) et la troisième voie indirecte (I3 ; 25-25,5 ms) selon l'axe Antéro-médian (PL pour la Figure 21 et la Figure 22; ou AP pour Volz et al., 2014).

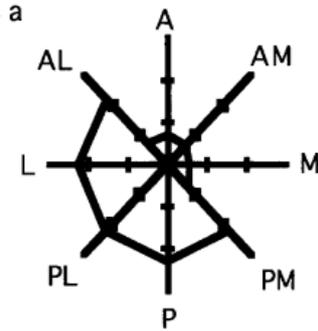


Figure 22 : Latence de la réponse du cortex moteur lors de la stimulation par TMS par rapport à la stimulation électrique en fonction de l'orientation de la sonde. Le centre correspond au temps correspondant au PEM à la suite d'une stimulation électrique. Plus on s'écarte du centre, plus le PEM arrive tardivement. Chaque droite correspond à l'orientation de la bobine dont la légende est identique à la **Figure 22** (Sakai et al., 1997).

La corrélation entre les délais des voies indirectes et l'activation en imagerie fonctionnelle lors d'une tâche de contraction musculaire montre que les voies indirectes « I1 » sont corrélées à la connectivité du cortex moteur stimulé avec les régions motrices contiguës alors qu' « I3 » est corrélé à la connectivité du cortex moteur avec le cortex prémoteur (Volz et al., 2014).

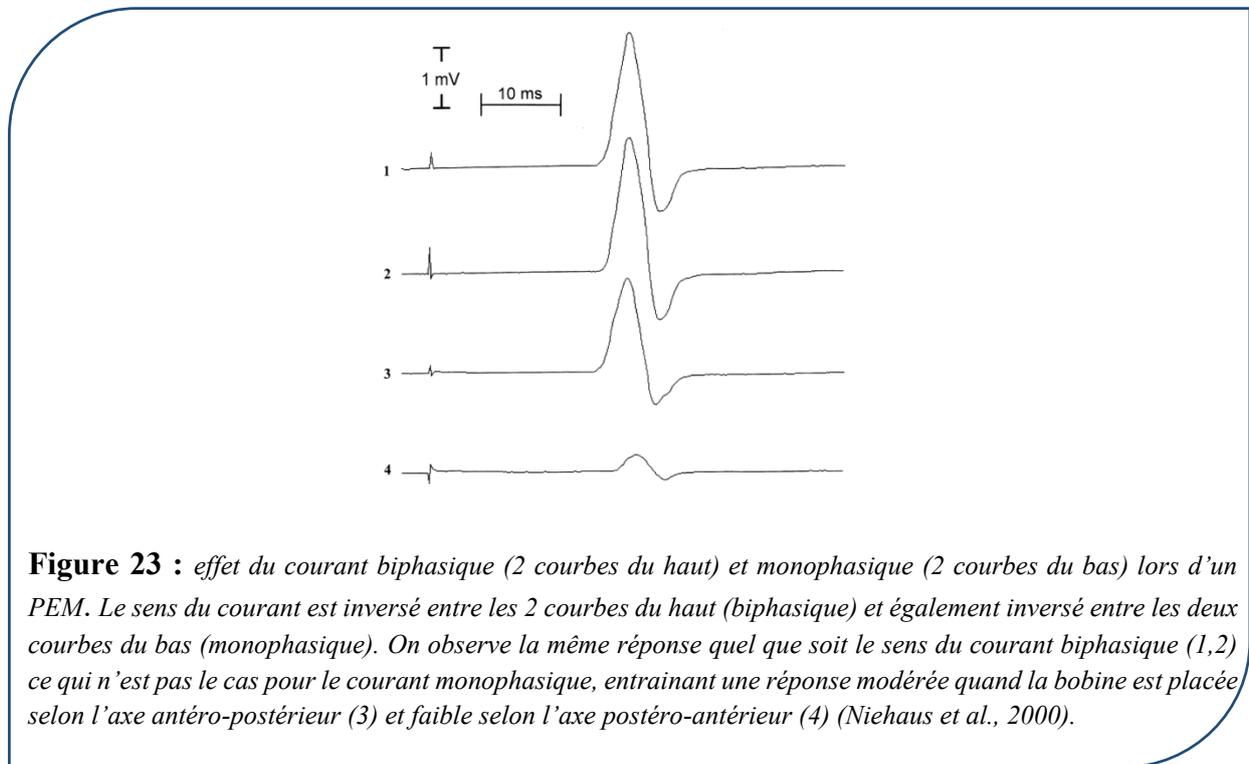
Volz et al. (2014) concluent que les voies I1 seraient présentes dans le cortex moteur alors que les voies I3 proviendraient du cortex prémoteur. La variabilité de la réponse pour cette dernière voie viendrait de différences anatomiques ou fonctionnelles interindividuelles.

L'amplitude maximale de la réponse motrice est obtenue selon l'axe postéro-latéral (Brasil-Neto et al., 1992; Mills et al., 1992). L'angle correspond à l'axe utilisé pour stimuler la voie indirecte I1 alors que la position de la sonde à l'opposé stimule la voie indirecte I3. Avec un courant biphasique, il est possible de stimuler dans les deux sens et donc de stimuler la voie I1 et I3 en même temps.

Les connaissances actuelles sur les pathologies ne nous permettent pas encore de savoir si une voie indirecte est privilégiée par rapport à une autre. De ce fait, l'approche théorique la plus communément utilisée de stimuler le plus grand nombre de voies notamment par l'utilisation d'un courant biphasique.

L'intérêt du courant biphasique

A intensité égale, un courant biphasique augmente l'amplitude du PEM par rapport à un courant monophasique et l'amplitude de la réponse ne varie pas si le courant est inversé (Figure 23; Niehaus, Meyer, & Weyh, 2000).

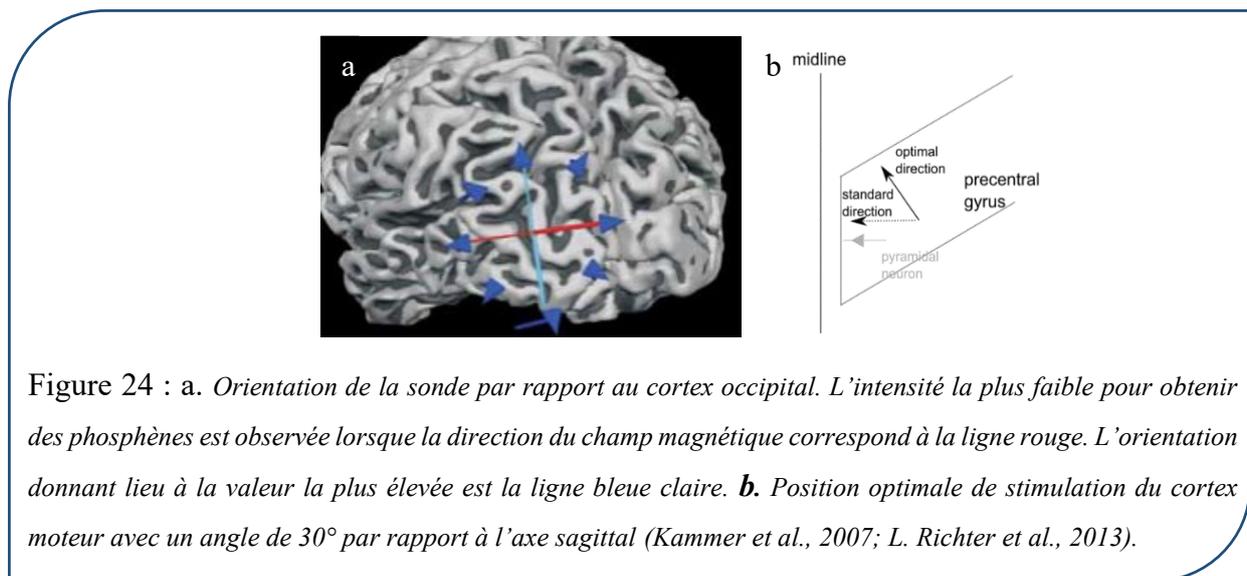


À l'inverse, pour une même amplitude, on observe une intensité émise par la TMS plus basse avec un courant biphasique (Arai et al., 2005; Sommer et al., 2006). L'intensité étant dépendant de la proximité avec la bobine de TMS, il est nécessaire de développer des outils capables de localiser précisément des régions neuronales comme la neuronavigation.

2.2.2.3 La neuronavigation et l'orientation de la bobine

En TMS, le système de neuronavigation permet la correspondance entre les coordonnées stéréotaxiques obtenues par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale et le scalp du sujet en temps réel. Il consiste à reconstruire en 3D l'IRM anatomique du sujet et à la faire correspondre au scalp du sujet par l'intermédiaire de capteurs infrarouges. Il est également possible de déterminer une cible en fonction d'une activité neuronale obtenue par IRMf et transposé sur l'IRM anatomique.

En plus de connaître le point de stimulation sur le cortex, nous pouvons observer l'influence de la direction du champ magnétique en fonction de la position du gyrus. Même si la corrélation entre l'axe du gyrus et l'effet de la TMS n'est pas clairement établie (Kammer, Vorwerk, & Herrnberger, 2007; Richter, Neumann, Oung, Schweikard, & Trillenberger, 2013), l'intensité la plus faible pour obtenir un PEM est obtenue quand le champ magnétique coupe perpendiculairement l'axe du gyrus (Figure 24a). Richter et al. (2013) déterminent une position qui semble correspondre à cette même règle (Figure 24b).



De même, des modèles évaluant le champ magnétique par rapport au gyrus ont été réalisés dans l'optique de calculer la meilleure orientation de la sonde pour avoir le maximum d'effet (Bijsterbosch et al., 2013; Janssen et al., 2013; Thielscher, Opitz, & Windhoff, 2011) mais ces résultats n'ont pu être reproduit sur d'autres régions, en particulier associatives.

2.3 Stimulus interagissant avec une impulsion de TMS

Nous avons vu jusqu'à présent l'effet d'une impulsion sur un neurone unique ou sur une région. Nous allons maintenant comprendre l'effet d'une impulsion de TMS sur l'activité cérébrale.

2.3.1 La double impulsion de TMS (paired-pulse stimulation)

Deux impulsions de TMS sur le cortex moteur avec un intervalle de quelques millisecondes modifient le PEM (Day et al., 1989; Kujirai et al., 1993). On nomme la première impulsion « stimulus de conditionnement » (S1) et la deuxième « stimulus test » (S2) (Figure 25a). Outre le paramètre temporel entre les deux impulsions, l'intensité joue également un rôle, tout comme l'orientation de la bobine (Figure 25b; Tokimura, Ridding, Tokimura, Amassian, & Rothwell, 1996).

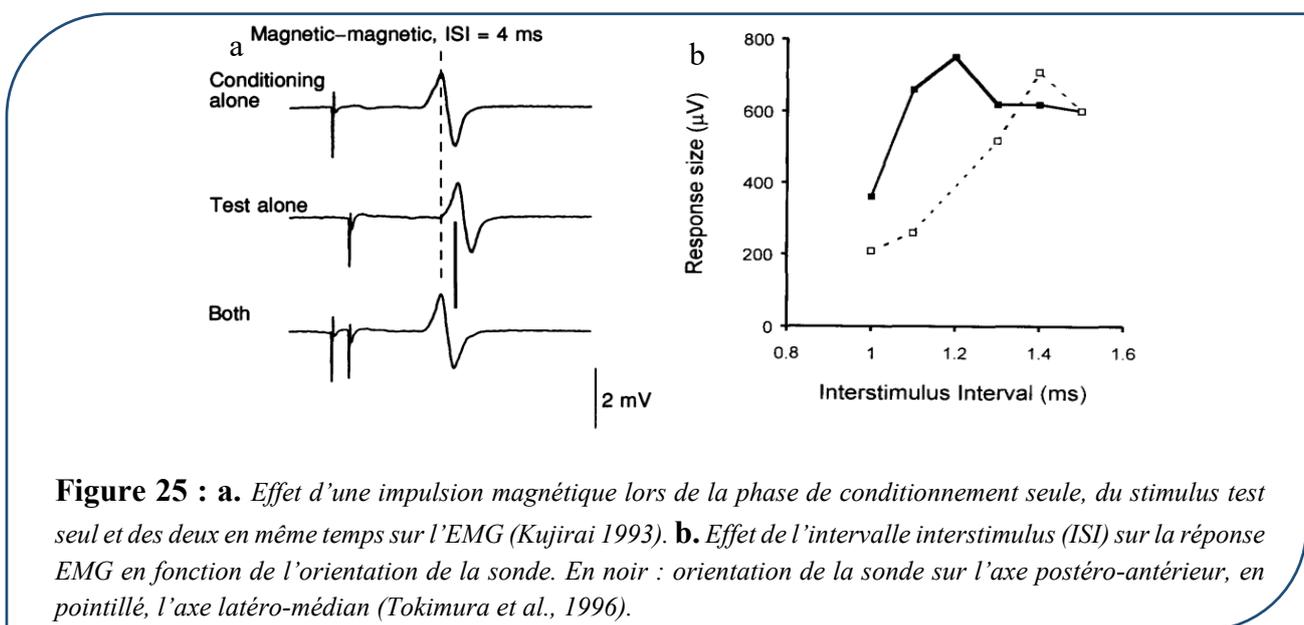


Figure 25 : a. Effet d'une impulsion magnétique lors de la phase de conditionnement seule, du stimulus test seul et des deux en même temps sur l'EMG (Kujirai 1993). **b.** Effet de l'intervalle interstimulus (ISI) sur la réponse EMG en fonction de l'orientation de la sonde. En noir : orientation de la sonde sur l'axe postéro-antérieur, en pointillé, l'axe latéro-médian (Tokimura et al., 1996).

L'exemple du Short-interval intracortical facilitation (SICF)

Deux impulsions de même intensité dans un délai de temps très court augmentent l'amplitude du PEM : on appelle le délai entre ces deux impulsions un *Short Interval Intracortical Facilitation* (SICF ; Figure 26 ; (Rothwell et al., 1999; Tokimura et al., 1996; Ziemann et al., 1998).

Plusieurs intervalles de temps ont été identifiés comme donnant l'amplitude la plus importante : 1,5 ms ; 2,9 ms ; 4,5 ms (Chen et al., 2008; Tokimura et al., 1996; Ziemann et al., 1998). Ces résultats pourraient s'expliquer par l'activation de plusieurs circuits lors d'une impulsion de TMS. Ces circuits mettraient un temps différent pour activer le neurone pyramidal responsable de la contraction musculaire enregistrée lors d'un PEM. Ainsi, lorsque deux impulsions sont rapprochées, il serait possible de faire rencontrer le signal provenant de la première impulsion

avec le signal venant de la deuxième impulsion de TMS. Au niveau du neurone pyramidal, la première impulsion passerait par un circuit lent et la seconde par un circuit rapide. La réponse sur le PEM serait alors plus grande. Pour la SICF, on considère que quatre circuits indirects composés d'interneurones excitateurs (I1, I2, I3 et I4) fonctionneraient en parallèle lors d'une impulsion donnant lieu à trois SICF différentes : 1,5 ; 2,9 et 3,5 ms :

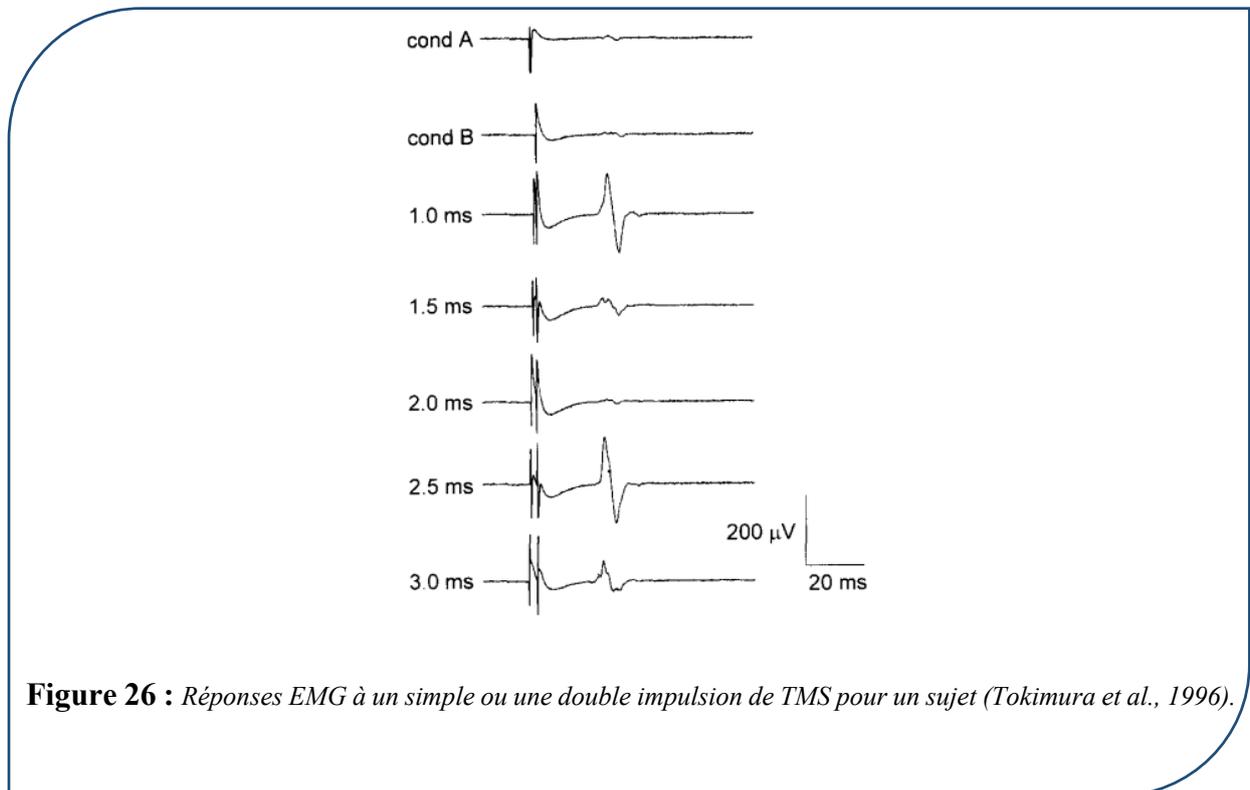


Figure 26 : Réponses EMG à un simple ou une double impulsion de TMS pour un sujet (Tokimura et al., 1996).

- Le SICF-1 serait la conséquence de l'interaction de la voie I2 provenant de S1 avec la voie I1 provenant de S2.
- Le SICF-2 serait l'interaction d'I3 (S1) avec I1 (S2)
- Le SICF-3 serait l'interaction I4 (S1) avec I1 (S2) (Hanajima et al., 2002).

Pour résumer, on observe une interaction entre deux impulsions de TMS, modulée par l'intensité et l'intervalle entre les deux impulsions (Figure 27). Les voies indirectes permettent la sommation de deux impulsions de TMS à des temps différents mais il est également possible de coupler une impulsion de TMS avec un stimulus évoqué.

Nom	Première Impulsion (S1)	Intervalle (ms)	Deuxième Impulsion (S2)	Résultats (amplitude)	Récepteurs
SICF-1	Seuil-moteur (100%)	1,5	Seuil-moteur (100%)	+	
SICF-2	Seuil-moteur (100%)	2,9	Seuil-moteur (100%)	+	
SICF-3	Seuil-moteur (100%)	4,5	Seuil-moteur (100%)	+	
SICI	Infra-seuil (80%)	1-6	Supra-seuil (120%)	-	GABAa
ICF	Infra-seuil (80%)	10-20	Supra-seuil (120%)	+	NMDA
LICI	Supra-seuil (120%)	50-200	Supra-seuil (120%)	-	GABA _b

Figure 27 : Tableau récapitulatif des différents effets de deux impulsions de TMS en fonction de l'intervalle et de l'intensité. Seuil moteur : intensité minimale nécessaire pour enregistrer au moins 5 PEM sur 10. + : augmentation de l'amplitude par rapport au seuil moteur. - : diminution de l'amplitude par rapport au seuil moteur. GABA : Gamma-Aminobutyric Acid; NMDA : N-Méthyl-D-Aspartic acid ; SICF : Short Interval intraCortical Facilitation; SICI : Short Interval intraCortical Inhibition; ICF : Intra-Cortical Facilitation; LICI : Long Interval Cortical Inhibition (Adapté de Hoogendam, Ramakers, & Di Lazzaro, 2010).

2.3.2 L'effet d'interaction entre une impulsion et un stimulus évoqué

En plus d'une interaction entre deux impulsions de TMS, il est possible de faire interagir une impulsion de TMS avec un stimulus perçu naturellement par le système physiologique (Moliadze et al., 2003). Le dispositif mis en place pour le démontrer est le suivant : des électrodes d'enregistrements sont placées sur le cortex occipital d'un chat et une bobine de TMS est placée juste au-dessus. Le chat est anesthésié, les yeux maintenus ouverts afin de présenter des stimuli visuels. Les premières expériences montrent qu'un stimulus visuel active les neurones du cortex occipital et augmente le taux de décharges mesurées par l'électrode extracellulaire (Figure 28a). Les auteurs montrent que la TMS active ces mêmes neurones (Figure 28b) et l'interaction des deux stimuli, visuel et TMS, permet d'activer de façon plus importante les neurones concernés (Figure 28c et d). Néanmoins, en fonction de l'intervalle entre le stimulus visuel et l'impulsion de TMS, l'augmentation est différente. L'addition du taux de décharge lors du stimulus visuel seul et de la TMS seule n'atteint pas le taux de décharge généré par les deux combinés (Figure 28c). On observe une interaction des deux stimuli qui n'est pas reproduite si on augmente l'intervalle au-delà de 100 ms (Figure 28d).

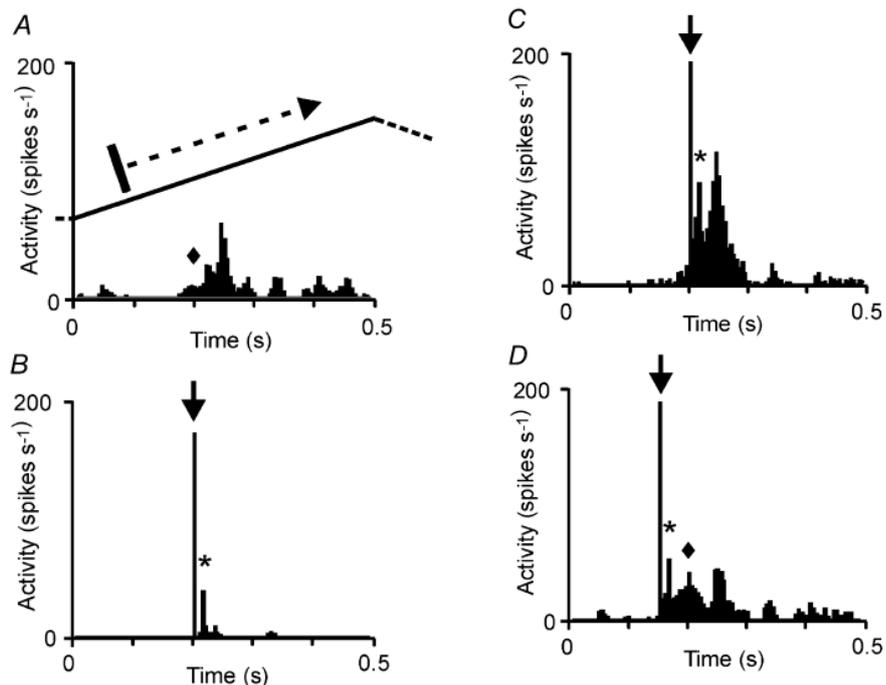


Figure 28 : Interaction d'une activité visuelle évoquée avec une impulsion de TMS. A. Enregistrement *extra-cellulaire* du taux de décharge d'un neurone du cortex visuel lors de la présentation d'un stimulus visuel. B-D. Impulsion de TMS à différents temps après la présentation d'un stimulus visuel sur l'activité extracellulaire d'un neurone (Moliadze et al., 2003).

Une impulsion de TMS agit sur plusieurs neurones, notamment des neurones pyramidaux et des interneurones excitateurs qui stimuleront ensuite les neurones pyramidaux. L'activation de ces interneurones est visible sur l'activité pyramidale par une excitation tardive. Lorsqu'une deuxième impulsion de TMS est effectuée, l'excitation du neurone pyramidal lié à la première impulsion peut être couplée à l'excitation de ce même neurone issue de la seconde impulsion. De même, le couplage d'une impulsion de TMS avec un stimulus évoqué augmente l'amplitude de la réponse pyramidale. L'interaction entre deux stimuli peut donc être modulée en fonction de l'intervalle temporel entre ces deux stimuli, de leur intensité et également de leur nature. Qu'en est-il de l'interaction d'un nombre plus important de stimuli ?

2.3.3 La répétition des impulsions magnétiques

La rTMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive) est la répétition consécutive d'impulsions de TMS. Elle présente l'avantage d'amplifier l'effet cumulé de deux impulsions. On s'attend à une augmentation de l'amplitude de la réponse et de la durée de l'effet. Toutefois, les mécanismes physiologiques qui expliquaient l'accumulation de deux impulsions ne peuvent pas expliquer l'effet d'un nombre élevé d'impulsions. La rTMS provoque des modifications durables de mécanismes cellulaires comparables à la potentialisation à long terme (LTP) ou la dépression à long terme (LTD) qui se caractérisent respectivement par une augmentation ou une diminution de la capacité de transmission de l'information entre neurones.

2.3.3.1 Les types de protocoles

Deux grandes catégories de rTMS ont des effets opposés sur le PEM :

- 1/ les protocoles ayant un effet d'inhibition entraînant une diminution du PEM,
- 2/ les protocoles d'excitation entraînant une augmentation du PEM.

Les protocoles classiques

La classification s'est faite historiquement car la séparation se faisait sur la base principalement d'un seul paramètre : la fréquence (Pascual-Leone, Valls-Solé, Wassermann, & Hallett, 1994). Pour une fréquence inférieure ou égale à 1 Hz, une diminution de l'excitabilité est observée. L'électromyographie révèle une diminution de l'amplitude du PEM lors d'une impulsion de TMS après la rTMS à 1 Hz (Figure 29). À l'inverse, une fréquence supérieure à 5 Hz augmente l'excitabilité motrice (Figure 29 ; (Pascual-Leone et al., 1994).

Un autre paramètre est l'intensité (Pascual-Leone et al., 1994) calibrée de façon individuelle lors de l'établissement du seuil moteur (SM; Rothwell et al., 1999). Lorsque la bobine de TMS est placée sur le cortex moteur, le SM se définit comme étant l'intensité la plus faible pour obtenir sur 10 essais au moins 5 PEM (d'un minimum de 50 mV). Une augmentation du PEM est observée lorsque l'intensité est à 110% du SM, soit 10% de plus que le seuil moteur (Pascual-Leone et al., 1994) et avec une fréquence de 10 Hz. À l'inverse, on observe une diminution du PEM pour une intensité de 90% du SM (Hoogendam et al., 2010), soit 10% en dessous du SM et à une fréquence de 1 Hz. On note qu'un changement de

l'intensité est susceptible d'inverser l'effet attendu (Daskalakis et al., 2006; Modugno et al., 2001)

Le nombre d'impulsions augmente l'effet inhibiteur (Robertson & Pascual-Leone, 2003; Touge, Gerschlager, Brown, & Rothwell, 2001) que ce soit sur l'amplitude ou sur la durée de l'effet. Cette inhibition s'expliquerait par l'état du muscle lors du PEM : l'effet inhibiteur à 1 Hz disparaîtrait si le muscle est contracté (Touge et al., 2001).

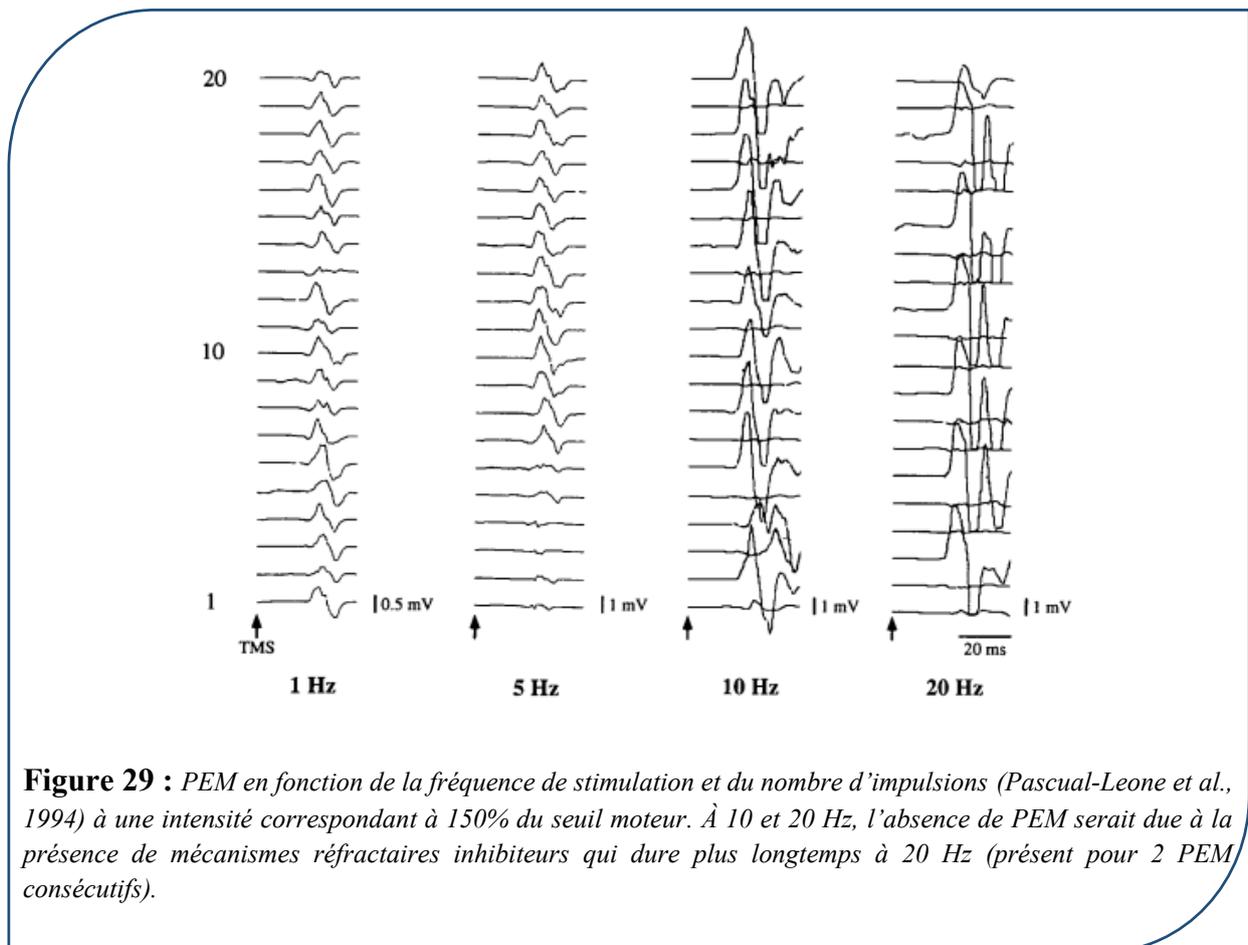


Figure 29 : PEM en fonction de la fréquence de stimulation et du nombre d'impulsions (Pascual-Leone et al., 1994) à une intensité correspondant à 150% du seuil moteur. À 10 et 20 Hz, l'absence de PEM serait due à la présence de mécanismes réfractaires inhibiteurs qui dure plus longtemps à 20 Hz (présent pour 2 PEM consécutifs).

Une évolution des paramètres proposée (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005) a permis de proposer d'autres types de protocoles, dont ceux basés sur la stimulation de train de type thêta (TBS).

La stimulation par salves thêta

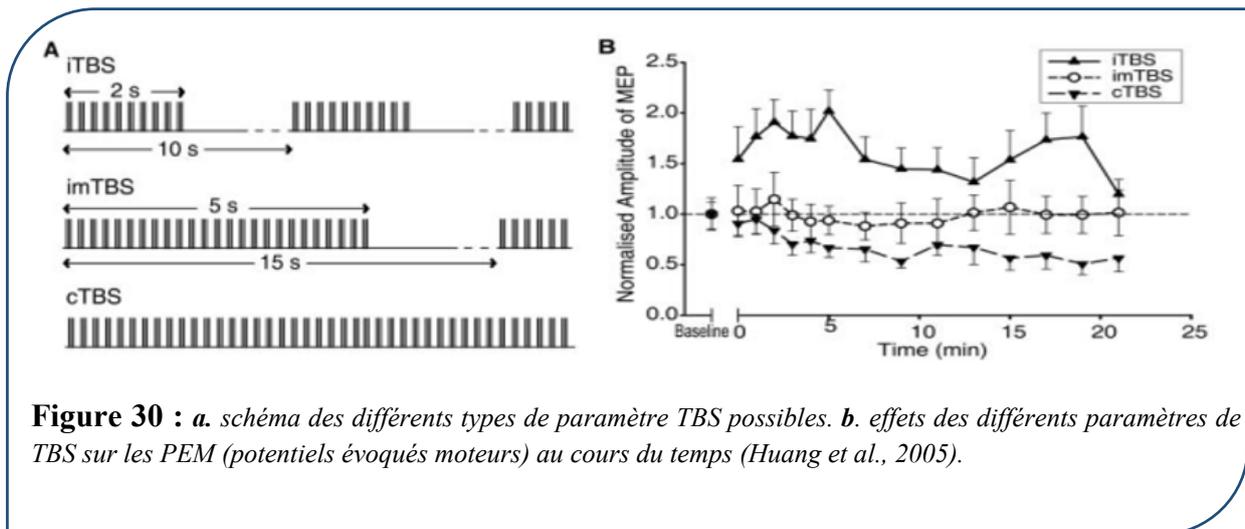
À la suite d'études sur l'hippocampe, Huang et al. (2005) dans une étude chez les rongeurs proposent un protocole basé sur les ondes thêta, appelé thêtaburst stimulation (TBS). La littérature est plus homogène et les effets plus reproductibles que les paramètres classiques

(600 impulsions ; 80% du SM ; Hoogendam et al., 2010). Le principe est d'induire un phénomène de plasticité par une stimulation d'un train de 3 impulsions à une fréquence de 50 Hz toutes les 200 ms (5Hz), soit trois impulsions avec un écart de 20 ms suivi d'une pause de 200 ms avant un nouveau triplet (Figure 30). La règle d'un effet de la modulation de l'excitabilité en fonction de la fréquence des impulsions est annulée par la TBS. Alors que la fréquence détermine normalement l'orientation de l'excitabilité, la TBS la module différemment. La TBS en continue (cTBS) a un effet inhibiteur alors que l'interruption de la TBS (iTBS) toutes les 2 secondes d'une durée de 10 secondes a un effet excitateur (Figure 30). Ainsi, pour un même nombre d'impulsions et une même intensité, on observe un effet inhibiteur ou excitateur en fonction de la présence de pause. L'iTBS augmente l'excitabilité corticale alors que le cTBS diminue l'excitabilité corticale (Huang et al., 2005).

Une étude a récemment proposé une piste pour comprendre les mécanismes à l'origine d'un effet excitateur ou inhibiteur de la TBS sur le cortex moteur (Hamada et al., 2013). L'amplitude d'un PEM enregistré avant et après une séance de TBS est différente : elle augmente ou diminue en fonction du type de stimulation (iTBS ou cTBS). En plus, d'un changement d'amplitude, une variation du temps de réponse est également observée. Or, en fonction de l'orientation de la bobine, des circuits différents sont activés, direct en stimulant l'axe LM (Latéro-médian ou M pour la Figure 21) et indirect en stimulant l'axe AP (Antéro-postérieur ou PL pour la Figure 21). La différence entre la voie directe et indirecte correspondrait au passage de l'information dans les interneurons. Cette différence est modifiée après un protocole de cTBS ou iTBS et est fortement corrélée à l'effet de la TBS que ce soit l'iTBS ou le cTBS (Hamada et al., 2013). Plus la différence est faible, moins un protocole de type TBS aurait d'effet.

Les auteurs proposent également que l'effet cumulatif de la rTMS dépendrait des voies indirectes plutôt que de la voie directe (Hamada et al., 2013; Volz et al., 2014). Ainsi, les interneurons seraient plutôt responsables de la modulation de l'activité.

De plus, l'inclinaison AP (ou AM pour la Figure 21), position optimale utilisée pour stimuler le cortex moteur en courant biphasique, activerait préférentiellement les neurones durant la phase d'inversion, soit l'orientation AP (ou PL pour la Figure 21 ; Di Lazzaro et al., 2001; Maccabee et al., 1993).



Autres protocoles

D'autres protocoles (Figure 31a) existent avec des paramètres différents mais sont peu utilisés en psychiatrie tels :

- La stimulation par paire d'impulsion (PPS) ou par quarte d'impulsion (QPS). Elle consiste à utiliser un intervalle d'1,5 (QPS : 1,5 ; 5 et 10 msec) entre deux ou quatre impulsions pour des effets excitateurs (avec un espace de 5 sec ensuite) et un intervalle plus long pour un effet inhibiteur (PPS : 3 ou 100 msec ; QPS : 30,50 ou 100 msec ; Daskalakis et al., 2008; Khedr, Gilio, & Rothwell, 2004).
- La paire de stimulation par association (PAS) qui consiste à stimuler un nerf (généralement par stimulation électrique) puis le cortex moteur (Figure 31b). L'effet excitateur est observé quand la stimulation électrique remonte au cortex moteur avant l'impulsion de TMS (25 ms) alors que l'effet inhibiteur est observé quand l'impulsion de TMS est déclenchée avant (10 ms ; Stefan, Kunesch, Cohen, Benecke, & Classen, 2000).

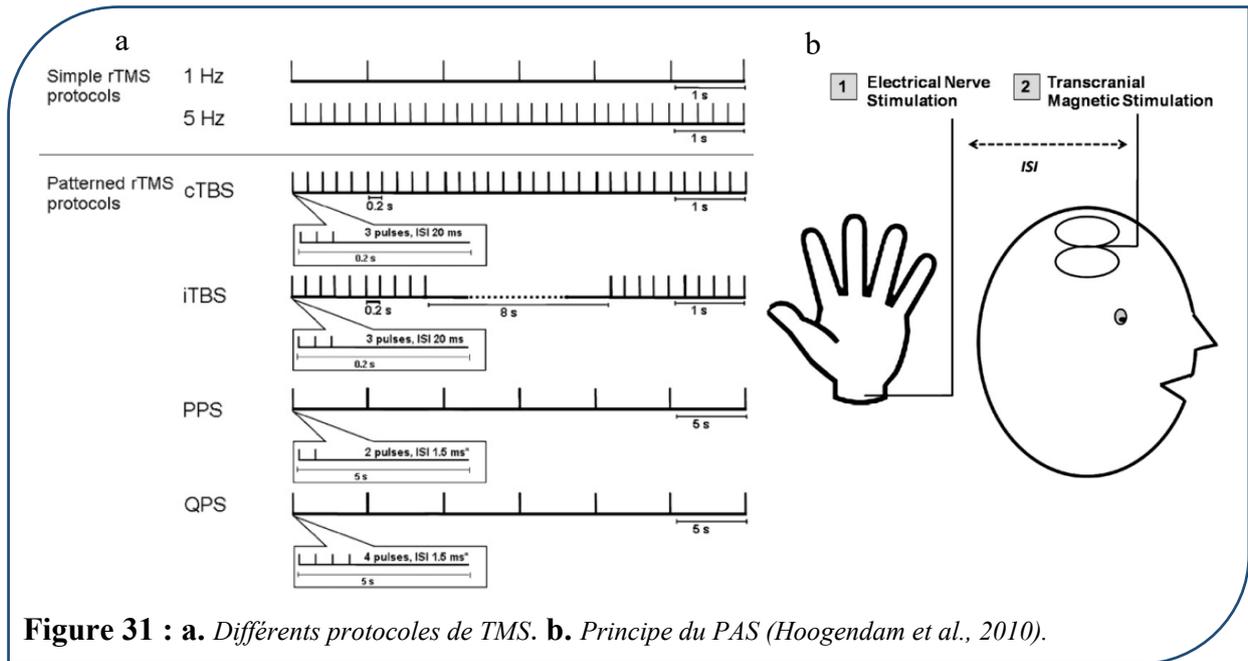


Figure 31 : a. Différents protocoles de TMS. b. Principe du PAS (Hoogendam et al., 2010).

2.3.3.2 Effets post-stimulation

Deux types d'effets sont observés lors d'une session de rTMS :

1/ *l'effet post-TMS* ; effet immédiatement après la rTMS qui peut durer de quelques minutes à une heure

2/ *l'effet cumulatif* ; effet cumulatif lors de la répétition des sessions de rTMS sur plusieurs jours.

Pour *l'effet post-TMS*, après utilisation d'une fréquence de 5 à 20 Hz, on observe une augmentation de l'excitabilité pendant 3 à 4 minutes pour 50 impulsions ; alors qu'à une fréquence d'1 Hz, on observe une diminution de l'excitabilité pendant 15 minutes pour 800 impulsions (Cárdenas-Morales, Nowak, Kammer, Wolf, & Schönfeldt-Lecuona, 2010). Les protocoles de type TBS sur le cortex humain moteur ont des effets post-stimulation plus longs : iTBS, la durée *post-TMS* est de 20 minutes pour 600 impulsions ; et de 60 minutes pour le cTBS pour 600 impulsions (Huang et al., 2005 ; **Figure 32**).

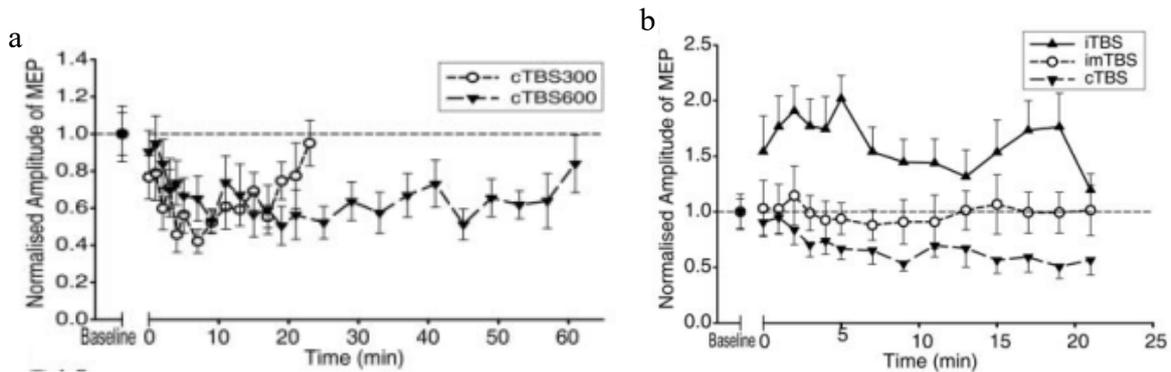


Figure 32 : a. Effet sur le PEM d'une séance de TBS (cTBS : 300 et 600 pulses à gauche) et b. à droite : cTBS, iTBS et imTBS (TBS intermédiaire) à 600 pulses (Huang et al., 2005).

Il est toutefois possible d'augmenter la durée de l'effet post-rTMS de la cTBS par l'intégration de pauses de longue durée lors d'une séance de 800 impulsions lors d'une tâche de saccades oculaires par stimulation du Frontal Eye Field (FEF; **Figure 33** ; Nyffeler et al., 2006) dans le cortex humain.

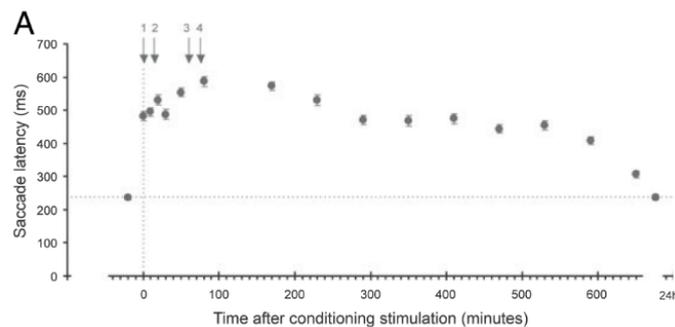


Figure 33 : Effet de plusieurs sessions de rTMS sur le délai de saccade oculaire (Nyffeler et al., 2006).

Lorsque l'on regarde l'effet post-TMS du cortex visuel du chat de plusieurs séances effectuées consécutivement (1 séance par jour), on observe une augmentation de l'effet de la rTMS : c'est l'effet cumulatif (Valero-Cabré, Pascual-Leone, & Rushmore, 2008 ; Figure 34).

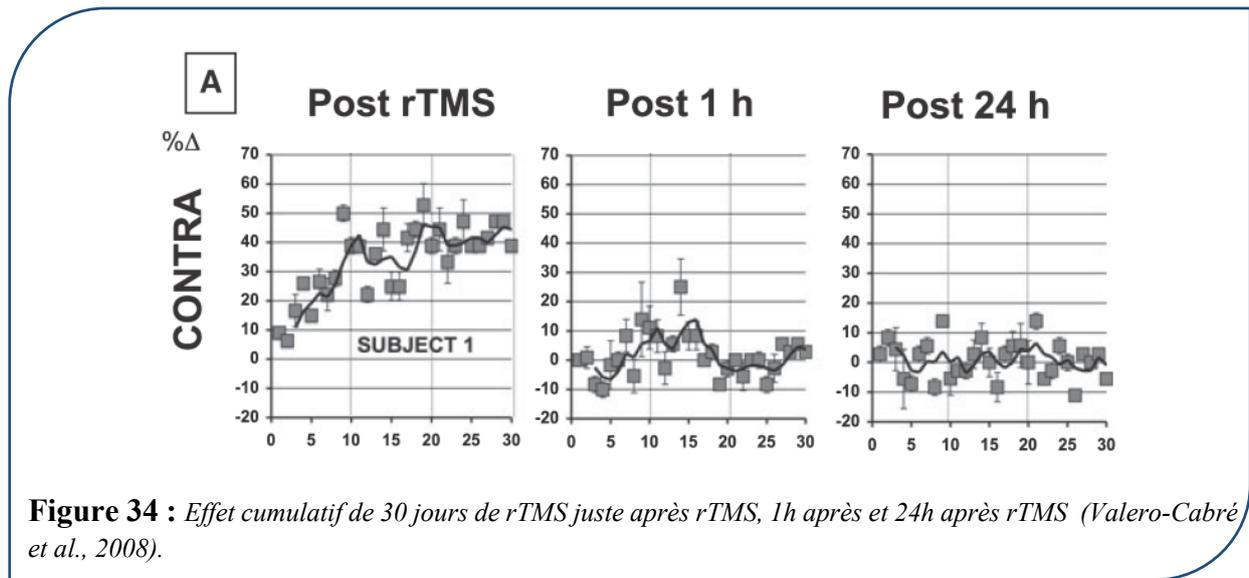


Figure 34 : *Effet cumulatif de 30 jours de rTMS juste après rTMS, 1h après et 24h après rTMS (Valero-Cabré et al., 2008).*

2.3.3.3 L'effet de la rTMS observé en imagerie

Il existe d'autres outils que le PEM pour comprendre les mécanismes physiologiques de la rTMS tels que l'IRMf ou la Tomographie par émission de Positrons couplée au scanner (PET-Scan). L'IRMf est un témoin de la consommation d'oxygène par les neurones et le PET-Scan est utilisé comme témoin de la consommation de glucose ou de la circulation des atomes d'oxygène, selon la nature du traceur utilisé.

Lorsqu'une séance de rTMS est couplée avec un PET-Scan sur le cortex humain, une augmentation de la consommation de glucose est observée pour des fréquences de rTMS de 1 Hz (Speer et al., 2003), 2 Hz (Hartwig R. Siebner, Dressnandt, Auer, & Conrad, 1998) ou 3 Hz (Fox et al., 2006). Ainsi, sur les basses fréquences (1 Hz) qui ont un effet inhibiteur post-rTMS, on observe une activation de la région stimulée par rTMS (Speer et al., 2003). Une des explications possibles de cette activation serait qu'une intensité élevée de rTMS, supérieure au seuil moteur, pourrait provoquer une activation de la région stimulée (Fox et al., 2006; Hartwig R. Siebner et al., 1998; Speer et al., 2003). Si l'on compare différentes intensités, qu'elles soient au-dessous, au-dessus ou au niveau du seuil moteur, une corrélation positive est observée entre l'activité de la région stimulée et l'intensité (Fox et al., 2006; Speer et al., 2003). L'activité de la région stimulée est en outre corrélée avec l'amplitude du PEM (Fox et al., 2006). Ainsi, le PET-Scan semble être un bon témoin de l'activité générée par la rTMS, sensible à l'intensité

de la rTMS ou corrélé à l'amplitude du PEM. L'augmentation du nombre d'impulsions est également corrélée à la consommation de glucose (Paus et al., 1997).

D'autre part, la rTMS peut avoir un effet cumulatif de la région stimulée (Fox et al., 2006; Paus et al., 1997; Speer et al., 2003). L'activité de régions distantes du point de stimulation est également corrélée à celle de la région stimulée par rTMS (Fox et al., 2006; Speer et al., 2003). En faisant varier l'intensité, on observe à fréquence égale, une corrélation positive ou négative en fonction des régions. Ainsi, lorsqu'une région est stimulée par rTMS, elle s'active et excite ou inhibe des régions à distances. Plus l'intensité de stimulation augmente, plus les régions à distance sont excitées ou inhibées. Cet effet perdure également après rTMS à la fois sur la région stimulée mais également les régions à distance en réseau avec la cible locale stimulée (Paus, Castro-Alamancos, & Petrides, 2001; Wang et al., 2014). Ainsi, lorsque le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche est stimulé à 10 Hz et à 100% du SM, l'effet de la stimulation continue 3 min après la fin de la stimulation (Paus et al., 2001) sur la région stimulée par rTMS mais également sur des régions distantes telles que le cortex préfrontal dorsolatéral droit, le CCA, le cortex frontopolaire bilatéral ou le cortex pariétal gauche.

L'augmentation du nombre de séances de rTMS permet de voir des effets jusqu'à 72 heures après la fin de la dernière séance.

Chez les patients déprimés, la stimulation par rTMS du CPFDL droit et gauche est inversée. Ainsi, pour 10 séances de rTMS appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral droit effectuées à 1 Hz (effet inhibiteur) et à 100% du SM, une diminution de l'activité de la région stimulée ainsi que des ganglions de la base, du cortex temporal gauche ou de l'amygdale gauche est observée. À 20 Hz (effet exciteur), on mesure une augmentation de l'activité cérébrale au niveau de la région stimulée (cortex préfrontal dorsolatéral gauche) mais également du CCA bilatéral, de l'insula bilatérale et des ganglions de la base (Speer et al., 2000). Cliniquement, on retrouve également une corrélation entre l'échelle de dépression (Hamilton) et l'activité au niveau du CPFDL (Speer et al., 2000).

La stimulation d'une région par rTMS modifie donc l'activité cérébrale au moment de la stimulation mais également après celle-ci et aussi bien sur la région stimulée que sur des régions distantes. Cet effet peut être accru en augmentant l'intensité, le nombre d'impulsions ou la fréquence. De plus, l'effet sur les régions distantes n'est pas affecté de la même façon que l'effet sur la région stimulée directement : ces effets peuvent être corrélés positivement ou

négalement. Ainsi, dans une stratégie thérapeutique, il est possible de moduler l'activité de la région concernée mais également des régions à distances, connectées à la région stimulée et potentiellement inaccessibles pour la rTMS ; plus l'intensité de la stimulation augmente, plus l'effet de la rTMS module les régions distantes.

2.3.3.4 Base physiologique : la dépression à long terme, la potentialisation à long terme

Un des aspects physiologiques observés par l'application de la rTMS est un changement de la plasticité neuronale assimilée à de la LTP et de la LTD. La LTP se caractérise par une augmentation de la sensibilité de l'activité synaptique, caractérisée notamment par une augmentation :

- des récepteurs post-synaptiques ;
- de la surface d'apposition entre le neurone pré et post synaptique ;
- du phénomène d'exocytose pré synaptique.

La LTD, inverse de la LTP, diminue le contact synaptique entre deux neurones ainsi que le nombre de récepteurs post-synaptiques.

La LTP est observée à partir d'une fréquence de 10 Hz avec un effet plus consistant à 30 Hz alors qu'une fréquence inférieure à 10 Hz génère de la LTD (Feldman, 2012). Les effets de type LTP et LTD pourraient se maintenir sur plusieurs jours voire plusieurs mois (Malenka & Bear, 2004; Raymond, 2007).

In vitro, on observe chez l'animal qu'un effet de type LTP peut être induit par une stimulation électrique à haute fréquence (100 Hz) et qu'un effet de type LTD est plutôt observée lors de la stimulation à basse fréquence (1 Hz ; Albensi, Oliver, Toupin, & Otero, 2007). En rTMS, l'application de très haute fréquence (100 Hz) a augmenté le potentiel post-synaptique excitateur (EPSP), témoin d'une activité de type LTP (Tokay, Holl, Kirschstein, Zschorlich, & Köhling, 2009). De plus, la mémantine qui est un antagoniste aux récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartic acid), indispensable pour la LTP et LTD, bloque l'effet de la TBS (Huang, Chen, Rothwell, & Wen, 2007).

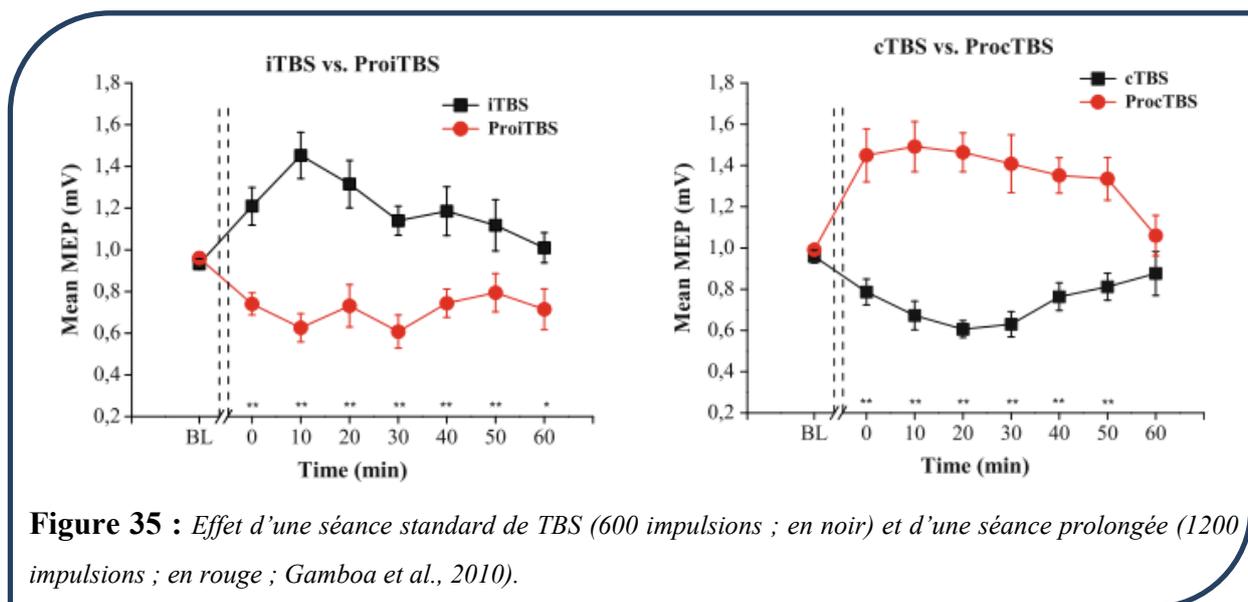
On observe deux formes de LTP et de LTD : le stade initial (« early phase ») et le stade avancé (« late phase »). Le stade initial est présent pendant 30 à 60 min tandis que le stade avancé dure plusieurs heures à semaines.

Ces deux stades sont assimilables aux effets *post-rTMS* (dans l'heure qui suit la séance de rTMS) et *à distance* (un effet présent le lendemain et les jours qui suivent). La durée du premier stade est dépendante du type de protocole effectué ; celle du deuxième stade dépend du nombre de séances de rTMS hebdomadaires consécutives, c'est à dire plus le nombre de séances augmente, plus longtemps durera l'effet *cumulatif*.

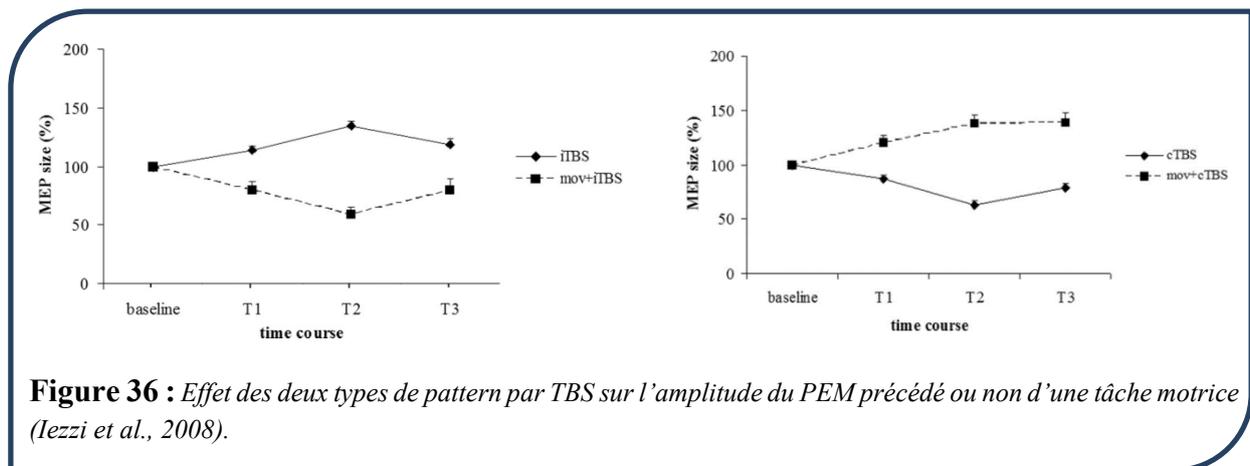
Cette notion pose également la question de l'état du circuit au moment de la séance de rTMS, les mécanismes de type LTD et LTP au moment de la stimulation ne sont pas connus et l'effet de la rTMS peut être modulé par le processus LTD ou LTP existant.

Un paramètre compliqué : l'état dépendant (« state-dependancy »)

La fréquence est le paramètre principal qui détermine si la stimulation aura un effet excitateur ou inhibiteur (Pascual-Leone et al., 1994). Néanmoins, cette association n'est plus exclusive. Les paramètres de Huang et al. (2005) montrent que pour un même jeu de fréquence, c'est la présence d'un inter-train dans un cas et son absence dans un autre cas qui inversent l'effet de la rTMS (iTBS et cTBS). De plus, en fonction du nombre d'impulsions, on observe un changement d'effet notamment pour de la cTBS : 300 impulsions induisent un effet excitateur, 600 impulsions induisent un effet inhibiteur (Stefan, Gentner, Zeller, Dang, & Classen, 2008) et 1200 impulsions induisent un effet excitateur (Gamboa, Antal, Moliadze, & Paulus, 2010). Cet effet d'inversion est également observé avec de l'iTBS à 600 impulsions induisant un effet excitateur et à 1200 impulsions un effet inhibiteur (**Figure 35**).



Une autre explication pour comprendre cette inversion est la notion d'état du système au moment de la stimulation qui va moduler l'effet de la stimulation. Cet état dépendant va également évoluer au fur et à mesure de la rTMS. L'effet de la cTBS sur le cortex moteur est par exemple inversé si une contraction du muscle pendant 5 minutes est effectuée 7 à 10 min avant la stimulation (Gentner, Wankerl, Reinsberger, Zeller, & Classen, 2008). De même, l'effet de l'iTBS et du cTBS sont inversés si les sujets effectuent une tâche motrice 2 min avant la stimulation (Figure 36 ; Iezzi et al., 2008).



Ainsi, un effet d'amorçage dans les études de rTMS est susceptible d'inverser l'effet de la rTMS (Iyer, Schleger, & Wassermann, 2003; Hartwig R. Siebner et al., 2004). Ces résultats suggèrent la possibilité d'un système homéostatique de la rTMS entre un effet excitateur et un effet inhibiteur aussi observé avec la LTP/LTD (Lefaucheur et al., 2012; Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000).

Deux hypothèses sont proposées pour expliquer ce phénomène :

- Une séance de rTMS de type TBS prolongée aurait les mêmes effets que ceux obtenus lorsque l'on fait du préconditionnement/conditionnement. La première partie de la séance aurait un rôle de pré-conditionnement comme sur les protocoles de rTMS classique et la deuxième partie correspondrait à la stimulation.
- L'autre hypothèse est celle dite des « portes » (Hartwig Roman Siebner, 2010; Ziemann et al., 2008). Les processus de type LTP/LTD modulés par la rTMS modifient l'ouverture du récepteur NMDA qui faiblement ouvert entraîne de la LTD et fortement ouvert entraîne de la LTP. L'utilisation de la cTBS provoquerait au début de la LTD et

à un moment donné, le système changeant de configuration, de la LTP. A l'inverse, sur de l'iTBS, on observerait au début de la LTP puis un système d'accumulation inverserait le processus pour faire de la LTD (Gamboa et al., 2010).

Ainsi, l'effet inhibiteur de la cTBS est observé lorsque le cortex moteur est au repos avant la stimulation. Mais si celui-ci est activé pendant 2 min, 17 min avant la stimulation, l'effet de la cTBS n'est pas retrouvé (Goldsworthy, Pitcher, & Ridding, 2014) et la variabilité interindividuelle de l'effet de la cTBS augmente.

Au niveau clinique, l'effet de l'inhibition par cTBS d'une région hyperactive pourrait être complexe. Chez un patient atteint de TOC, la région que l'on souhaite stimuler est souvent hyperactive. Or, si la région est active juste avant la séance de rTMS, l'effet inhibiteur ne serait pas observé. Afin de provoquer un effet inhibiteur, il pourrait être préférable d'utiliser un amorçage de type excitateur afin d'induire plus facilement par la suite un effet inhibiteur (Iyer et al., 2003).

Conclusion

Un courant électrique circulant dans un circuit induit un champ magnétique, qui induit à son tour dans un autre circuit un courant électrique dit secondaire. Un circuit tel que la partie axonale d'un neurone peut transporter le courant secondaire et avoir pour conséquence le déclenchement d'un potentiel d'action (PA). Deux conditions doivent être remplies pour déclencher un PA : - une partie de l'axone doit être parallèle au champ magnétique et doit être suivie d'une autre partie qui doit faire un angle minimal avec la direction du courant électrique induit.

La genèse d'un PA dépend de la configuration spatiale de l'axone et également du type de courant utilisé. Le PA peut être modifié en fonction de sa polarité, du type d'impulsion ou encore de l'intensité. Lorsque l'on stimule un ensemble de neurones, ces paramètres sont appliqués à plusieurs neurones. Ainsi, un neurone dont la configuration spatiale permet un PA sera stimulé si le courant est orienté dans la bonne direction. Toutefois, un courant biphasique permet de générer une impulsion dans une direction suivie d'un autre dans le sens opposé et pourrait théoriquement stimuler un plus grand nombre de neurones.

Un autre aspect à prendre en compte lors de la stimulation est l'intensité du champ magnétique : plus elle sera élevée, plus l'amplitude de la réponse motrice sera élevée correspondant à une augmentation du nombre de neurones stimulés. Dans un groupe de neurones dont l'activité synaptique est permanente, l'augmentation de l'intensité accroît le nombre de neurones touchés par le champ magnétique et le nombre de potentiels d'action générés pour chaque neurone.

Les neurones stimulés par TMS sont connectés à d'autres neurones pour former un circuit jusqu'à une fibre musculaire. Une impulsion de TMS peut alors à distance activer un muscle. En fonction de l'orientation de la bobine sur une région motrice, on observe des réponses motrices dont l'amplitude et le délai diffèrent, témoignant de la présence de multiples circuits ayant la même finalité musculaire.

Ces circuits sont étudiés en générant des paires d'impulsions de TMS, ce qui provoque une interaction entre les circuits les plus lents de la première impulsion et les circuits les plus rapides de la deuxième impulsion. Cet effet est également observé en couplant une impulsion de TMS avec un stimulus évoqué.

Les différentes combinaisons ont permis d'observer l'existence de circuits inhibiteurs et excitateurs tel que la Short Intra Cortical Inhibition (SICI) ou l'Intra Cortical Facilitation (ICF). Ses circuits pourraient provenir de régions adjacentes ayant pour rôle d'inhiber ou d'activer une région spécifique.

La stimulation répétée de ces circuits par TMS modifie le circuit de sorte qu'il puisse donner une réponse plus grande ou plus petite sur le cortex moteur après stimulation. Deux paramètres de la rTMS modulent grandement l'excitation : l'intensité, la fréquence de stimulation et l'intervalle entre les trains.

Plus l'intensité est élevée, plus grand est le nombre de neurones sensibles à l'effet de la rTMS. De plus, un neurone qui est stimulé par la rTMS reçoit un signal plus fort qui provoque une dépolarisation plus importante en amplitude et en durée ce qui génère un nombre de PA plus élevé. La conséquence de cette augmentation est la stimulation plus importante des

synapses liées à l'axone de ce neurone. Les neurones post synaptiques sont donc plus stimulés, faisant un effet « boule de neige » et activant un réseau plus important.

La fréquence module également l'effet de la rTMS mais touche différemment le réseau. La fréquence modifie la structure du circuit. Par exemple, au niveau cellulaires, les basses fréquences modifient le circuit pour le rendre moins transmissible (Grehl et al., 2015), c'est-à-dire, que la réponse motrice consécutive à une impulsion de TMS est moins grande après de la rTMS à basse fréquence. À haute fréquence (10 Hz), on a le phénomène inverse entraînant une plus grande réponse motrice.

Cet effet est transitoire et consécutif à la rTMS mais lorsque les séances sont répétées de façon quotidienne, on observe une accumulation de l'effet des précédentes séances de rTMS.

En imagerie, on mesure une activation de la région lorsqu'elle est stimulée par rTMS et cela, quelle que soit la fréquence. De plus, les régions profondes, hors de portée de la rTMS sont également modulées (Valero-Cabré, Payne, Rushmore, Lomber, & Pascual-Leone, 2005), témoin de la connectivité entre les régions (mais elles peuvent être activées ou au contraire inhibées). Après rTMS, on retrouve en imagerie une augmentation ou une diminution de l'activité de la région en fonction de la fréquence.

Ce mécanisme a une base physiologique qui est le processus de potentialisation à long terme pour l'effet excitateur ou de dépression à long terme pour l'effet inhibiteur. Ces deux phénomènes se déclenchent en fonction de certaines conditions et notamment des facteurs temporels. C'est-à-dire que l'état de la région au moment de la rTMS influence l'effet de la stimulation.

En résumé, la rTMS est un procédé capable de moduler des circuits neuronaux au niveau local mais également à distance. Cette modulation entraîne des modifications de la structure du réseau neuronal car il reste modifié même après la fin d'une ou plusieurs séances de rTMS. Ainsi, la rTMS pourrait moduler des régions dysfonctionnelles (hyper ou

hypoactivées) chez des patients, même si elles sont hors de portée du champ d'action de la rTMS lors de la stimulation. Les difficultés pour la mise au point d'un protocole rTMS sont : - la sélection de la région dysfonctionnelle ou la porte d'entrée du réseau neuronal impliqué dans la physiopathologie ; - le choix des différents paramètres en adéquation avec le résultat clinique attendu. En psychiatrie, les malades souffrant de Trouble Obsessionnel Compulsif, dont certaines zones cérébrales dysfonctionnelles ont été identifiées, pourraient bénéficier de cette nouvelle approche thérapeutique.

3 La Stimulation Magnétique Transcrânienne comme option thérapeutique dans le Trouble Obsessionnel Compulsif

Dans la littérature internationale, on rapporte 19 études évaluant l'effet thérapeutique de la rTMS sur les symptômes obsessionnels compulsifs. On dénombre cinq études de cas (Mantovani et al., 2007; Mantovani, Westin, Hirsch, & Lisanby, 2010; Talaei, 2010; Thomas, adams, 2014; Wu et al., 2010), trois études en ouvert (Kumar & Chadda, 2011; Mantovani et al., 2006; Modirrousta et al., 2015), deux études en simple aveugle (Greenberg et al., 1997; Sachdev et al., 2001) et 12 études randomisées contre placebo (Alonso et al., 2001; Badawy, El Sawy, & El Hay, 2010; Gomes, Brasil-Neto, Allam, & Rodrigues de Souza, 2012; Kang, Kim, Namkoong, Lee, & Kim, 2009; Mansur et al., 2011; Mantovani, Simpson, Fallon, Rossi, & Lisanby, 2010; Ma, Huang, Liao, & Jin, 2014; Nauczyciel et al., 2014; Prasko et al., 2006; Ruffini et al., 2009; Sachdev, Loo, Mitchell, McFarquhar, & Malhi, 2007; Sarkhel, Sinha, & Praharaaj, 2010) dont 9 en double aveugle. Il y a quatre revues de la littérature (Blom, Figeo, Vulink, & Denys, 2011; Jaafari et al., 2012; Nauczyciel, 2012; Saba, Moukheiber, & Pelissolo, 2015) et deux méta-analyses (Berlim, Neufeld, & Van den Eynde, 2013; Burt, Lisanby, & Sackeim, 2002; Rodriguez-Martin, Barbanoj, Pérez, & Sacristan, 2003; Slotema, Blom, Hoek, & Sommer, 2010) qui traitent de la question de la rTMS comme outil thérapeutique dans le TOC.

Plusieurs cibles ont été étudiées : le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbitofrontal, l'aire motrice supplémentaire et le cortex préfrontal médian. La dernière revue de la littérature (Saba et al., 2015) conclut que le CPFDL n'est pas une cible pertinente pour soigner le TOC. En revanche, la rTMS du COF et de l'AMS auraient une relative efficacité. Au total, sur les 17 études portant sur la TMS chez les patients souffrant de TOC : 47% (n=8) des études ciblent le CPFDL (Alonso et al., 2001; Greenberg et al., 1997; Mansur et al., 2011; Ma et al., 2014; Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007; Sachdev et al., 2001; Sarkhel et al., 2010a), 29% (n=5) ciblent l'AMS ou la pré-AMS (Gomes et al., 2012; Kumar & Chadda, 2011; Mantovani et al., 2006; Mantovani, Simpson, et al., 2010; Thomas, adams, 2014), 12% (n=2) ciblent le COF (Nauczyciel et al., 2014; Ruffini et al., 2009), une cible le CPFDL et l'AMS (Kang et al., 2009) et une étude cible le CCA (Modirrousta et al., 2015).

Parmi les études évaluant l'effet de la rTMS dans le TOC, on note que certaines présentent des limites méthodologiques :

- plusieurs études ne précisent pas la méthode utilisée pour localiser la cible de stimulation (Badawy et al., 2010; Mantovani et al., 2007; Talaei, 2010; Wang, 2015; Wu et al., 2010)
- certaines études ne précisent pas le nombre de séances par semaine (Talaei, 2010; Wu et al., 2010) ou les paramètres de rTMS utilisés (Badawy et al., 2010).

Enfin, des informations contradictoires dans l'étude de Kumar & Chadda (2011) ne permettent pas de connaître le nombre de sessions proposées aux patients (cinq sessions par semaine pendant deux semaines versus 15 sessions au total).

3.1 Effet des différentes cibles de la rTMS sur les symptômes obsessionnels-compulsifs

3.1.1 Le cortex préfrontal dorsolatéral

Greenberg et al. (1997) sont les premiers à étudier l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TOC, en stimulant le cortex préfrontal. Par la suite, trois études en simple aveugle et cinq études en double aveugle ont choisi cette même cible (Tableau 1). Le choix initial de cette cible a été effectué car : i) en modulant l'humeur, la rTMS permettrait d'améliorer l'état clinique du patient ; et ii) la rTMS pourrait stimuler des régions à distance de la cible via le réseau cortico-sous-cortical. Ainsi, à partir de la stimulation du CPFDL, il serait possible de moduler l'activité du COF et du cortex cingulaire, tous deux impliqués dans la physiopathologie du TOC (Teneback et al., 1999).

Dans l'étude de Greenberg et al. (1997) chaque patient était stimulé au niveau du CPFDL droit, gauche et du cortex occipital médian (condition contrôle). Douze patients avec un TOC modéré (Y-BOCS ; moyenne = $20 \pm 9,7$) étaient stimulés à 20Hz et à 80% du SM. Cliniquement, le besoin compulsif des patients (évalué par la National Institute of Mental Health self-rating scale) diminuait pendant la stimulation du CPFDL droit ($p < 0,01$), 30 min après ($p < 0,01$) et jusqu'à 8 heures après ($p < 0,02$). La stimulation de cette même structure à gauche diminuait également le besoin compulsif pendant la stimulation ($p < 0,03$), mais pas au-delà. L'humeur était également améliorée lors de la stimulation du CPFDL droit ($p < 0,03$) et

jusqu'à 30 min après ($p < 0,02$). **En résumé, une stimulation excitatrice sur le CPFDL droit à une intensité infra-seuil améliore les symptômes cliniques du TOC pendant au moins 8h, ainsi que l'humeur pendant 30 min.**

Nom du premier auteur	Nom de l'année	Type d'étude	Site de stimulation	Fréquence (Hz)	Intensité (% Seuil Moteur)	Technique de localisation	Type de bobine	Condition Contrôle	Différence avant traitement	Effet Stimulation	Effet d'interaction groupe par temps pour la Y-BOCS
CPFDL gauche											
Prasko	2006	Double aveugle, randomisée, groupe placebo	CPFDL gauche	1	110	5 cm en avant du cortex moteur	Papillon	Bobine active à 90 degrés		Diminution Y-BOCS / HARS / BAI / CGI-S dans les 2 groupes.	Non
Sachdev	2007	Double aveugle, randomisée, groupe placebo + phase en ouvert	CPFDL gauche	10	110	5 cm en avant du cortex moteur.	Papillon	Bobine active à 90 degrés		Diminution Y-BOCS (sous-score Obsessions (p<0,001))	Non
CPFDL Droit ou gauche											
Greenberg	1997	Simple aveugle, randomisée, pas de groupe placebo	CPFDL droit ou gauche	20	80	5 cm en avant du cortex moteur	Papillon	Bobine active sur le cortex occipital		CPFDL droit : Diminution échelle compulsion pendant rTMS, 30 min après et 8 heures après; CPFDL gauche : Diminution échelle compulsion pendant rTMS.	NA
Sachdev	2001	Simple aveugle, randomisée, pas de groupe placebo	CPFDL droit ou gauche	10	110	5 cm en avant du cortex moteur	Papillon	NA		Diminution Y-BOCS dans les 2 groupes.	Non

Nom du premier auteur	Nom de l'année	Type d'étude	Site de stimulation	Fréquence (Hz)	Intensité (% Seuil Moteur)	Technique de localisation	Type de bobine	Condition Contrôle	Différence avant traitement	Effet Stimulation	Effet d'interaction groupe par temps pour la Y-BOCS
CPFDL droit											
Alonso	2001	Double aveugle, randomisée, groupe placebo	CPFDL droit	1	110	IRM BA 9/46	Circulaire	Bobine active à 90 degrés et à 20% Seuil Moteur		Aucun effet	Non
Sarkhel	2010	Simple aveugle, randomisée, groupe placebo	CPFDL droit	10	110	5 cm en avant du cortex moteur	Papillon	Bobine active à 45 degrés	HARS	Diminution Y-BOCS dans les 2 groupes.	Non
Mansur	2011	Double aveugle, randomisée, groupe placebo + phase en ouvert	CPFDL droit	10	110	5 cm en avant du cortex moteur	Papillon	Bobine éteinte	Durée et âge de la maladie	Diminution Y-BOCS / CGI-S / HDRS / HARS dans les 2 groupes.	Non
CPFDL bilatéral											
Ma	2014	Double aveugle, randomisée, groupe placebo	CPFDL bilatéral	7-14 (alpha)	80	F3 et F4 (Système 10-20)	Circulaire (9 cm)	Bobine éteinte + Bobine active à 60 cm		Diminution de la Y-BOCS / HDRS / HARS dans les 2 groupes	Oui

Tableau 1 : Études rTMS sur le CPFDL chez des patients atteints de TOC. BAI : Beck Anxiety Inventory. CGI-S : Clinical Global Impression - Severity. CPFDL : Cortex PréFrontal DorsoLatéral. HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale. HDRS : Hamilton Depression Rating Scale. NA : Not Available. Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale.

L'équipe de Sachdev et al. (2001) a répliqué l'étude de Greenberg et al. (1997) en augmentant notamment le nombre de sessions. Deux groupes de six patients étaient stimulés : le premier groupe présentait un TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $27 \pm 8,95$) et été stimulés au niveau du CPFDL droit et le deuxième groupe avec un TOC modéré (Y-BOCS ; moyenne = $23 \pm 6,25$) été stimulés au niveau du CPFDL gauche. Les patients recevaient 10 sessions de TMS réparties sur deux semaines avec une fréquence de 10 Hz et 110% du SM. Une diminution de la sévérité du TOC (score total de la Y-BOCS) tant au niveau des symptômes compulsifs (sous-score compulsions Y-BOCS) que obsessionnels (sous-score obsessions Y-BOCS) a été mesurée après rTMS et cela dans les deux groupes. Cet effet est maintenu quatre semaines après la fin du traitement, mais disparaît quand les symptômes dépressifs (score à la MADRS) sont utilisés comme covariable ($p=0,062$). Cependant, même en tenant compte de la dimension dépressive, les symptômes obsessionnels (sous-score obsessions Y-BOCS) restent significativement améliorés quatre semaines après stimulation ($p=0,03$). **Ainsi, deux semaines de stimulation excitatrice du CPFDL gauche ou droit à une intensité supra-seuil améliorent les symptômes du TOC jusqu'à quatre semaines. Après correction par la dimension dépressive, cet effet est maintenu seulement sur les symptômes obsessionnels.**

L'équipe d'Alonso (2001) propose une méthodologie intégrant une condition contrôle (placebo) avec une bobine perpendiculaire au scalp et une intensité de 20%. Dix patients souffrant d'un TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $24 \pm 5,3$), ont été stimulés au niveau du CPFDL droit à 1 Hz et à 110% du SM (versus 8 patients appariés dans le groupe placebo avec un TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $25,6 \pm 6,1$). Les patients reçurent 18 sessions de rTMS à hauteur de trois par semaine pendant six semaines. Les auteurs observent aucune amélioration clinique quel que soit le groupe ou l'échelle clinique utilisée (Y-BOCS ; HDRS (Hamilton Depression Rating Scale)). **Une stimulation inhibitrice sur le CPFDL droit supra-seuil à une fréquence de 3 sessions par semaine ne permet pas d'améliorer significativement les symptômes obsessionnels compulsifs.**

L'équipe de Prasko (2006) effectue également une étude visant à comparer l'efficacité de la rTMS sur le TOC en stimulant au niveau du CPFDL gauche à 1Hz et à 110% du seuil moteur (comparé à une stimulation avec bobine perpendiculaire au scalp – condition placebo). Dix sessions sont effectuées sur une durée de 2 semaines. Dans cette étude randomisée, les

patients présentaient un TOC sévère dans le groupe actif (n=18 patients) (Y-BOCS ; moyenne = $30 \pm 5,88$), et modéré dans le groupe placebo (n= 12 patients) (Y-BOCS ; moyenne = $23 \pm 5,00$) avec une différence entre les groupes ($p < 0,005$). Dans les deux groupes, une diminution du score total de la Y-BOCS a été relevée immédiatement après traitement et jusqu'à deux semaines après la fin des sessions de rTMS. En revanche, aucun effet d'interaction groupe par temps n'a pu être observé pour la Y-BOCS. **Ainsi, une stimulation inhibitrice supra-seuil du CPF DL gauche n'aurait pas d'effet significatif sur les symptômes obsessionnels compulsifs.**

Dans une seconde étude, Sachdev (2007) a également évalué l'effet de séances quotidiennes de rTMS sur les symptômes de patients atteints de TOC sévère, mais en stimulant à 10Hz et 110% du SM pendant deux semaines sur le CPF DL gauche. Dans le groupe placebo, la bobine était aussi placée perpendiculairement au scalp. Dix patients, avec un TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $26 \pm 5,7$), ont été comparés à 8 patients du groupe placebo avec un TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $24 \pm 9,9$). À la fin de la période de stimulation, une phase en ouvert comprenait deux semaines de stimulation supplémentaires en actif pour les deux groupes. Aucun effet d'interaction groupe par temps n'est observé pour la Y-BOCS mais une tendance à une amélioration de cette échelle est observée dans les deux groupes. Une diminution significative de la symptomatologie dépressive (score MADRS) est également observée dans les deux groupes. En regroupant tous les patients, les auteurs observent une diminution au cours des 4 semaines du score de la Y-BOCS ($p = 0,013$). Cependant, cet effet n'est pas retrouvé lorsque la MADRS est utilisée comme covariable. Le score à la MADRS est également diminué après 4 semaines de rTMS active ($p = 0,001$). **En résumé, après deux semaines de stimulation excitatrice du CPF DL gauche supra-seuil en aveugle, on n'observe pas d'effet d'interaction entre le groupe (actif/placebo) et le temps (avant/après). En revanche, quatre semaines de rTMS active diminuent la Y-BOCS avec un effet plus marqué sur les obsessions.**

Sarkhel et al. (2010) ont étudié l'effet sur les symptômes obsessionnels compulsifs de 10 sessions de rTMS sur une période de deux semaines (avec un groupe contrôle consistant à placer la bobine à 45 degrés par rapport au scalp). La stimulation est effectuée à 10Hz, 110% du SM sur le CPF DL droit. Les deux groupes de 21 patients avaient un TOC sévère (Y-BOCS ;

moyenne = $26 \pm 3,94$ pour le groupe actif ; moyenne = $24 \pm 3,71$ pour le groupe contrôle) mais avec des niveaux d'anxiété différents (HARS (Hamilton Anxiety rating Scale) ; moyenne = $22,76 \pm 4,41$ contre $19,71 \pm 3,8$), $t=2,39$, $p=0,021$). Les auteurs ne retrouvent pas d'effet d'interaction groupe par temps pour la Y-BOCS, mais les patients des deux groupes sont améliorés après traitement. Par contre, un effet d'interaction est obtenu sur les symptômes anxieux et dépressifs (l'HDRS et l'HARS). **Donc la stimulation du CPFDL droit pendant deux semaines à 10 Hz et supra-seuil chez les patients atteints de TOC a un effet sur l'anxiété et la dépression mais pas sur les symptômes obsessionnels compulsifs.**

Dans l'étude de Mansur (2011), des patients atteints de TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $30 \pm 3,7$ pour le groupe actif (n=13) ; moyenne = $29 \pm 4,9$ pour le groupe contrôle (n=14)) sont stimulés au niveau du CPFDL droit à 10 Hz et à 110% du SM. La condition placebo consistait à utiliser la même bobine que pour le groupe actif mais à la désactiver. Le nombre de sessions était de 30 sur une durée de 6 semaines, puis une période de 6 semaines de suivi avait lieu pour évaluer les effets à plus long terme. À l'issue de cette période de suivi, les patients du groupe placebo avaient la possibilité d'être stimulés en actif. Une diminution significative du score total de la Y-BOCS avec le temps est mesurée dans les deux groupes. De même, on mesure une amélioration du fonctionnement global (échelle CGI-S), ainsi que les symptômes anxieux et dépressifs (HARS et la HDRS) après traitement. Aucun effet d'interaction groupe par temps n'est observé. **En résumé, la stimulation du CPFDL droit à 10Hz supra-seuil pendant 6 semaines n'a pas d'effet significatif sur les symptômes du TOC.**

Dans l'étude de Ma (2014) des patients atteints de TOC sévère et modéré (Y-BOCS ; moyenne = $25,4 \pm 6,2$ pour le groupe actif ; moyenne = $23,4 \pm 5,7$ pour le groupe contrôle) sont stimulés au niveau du CPFDL bilatéralement avec une fréquence basée sur l'onde alpha à 80% du SM. Deux groupes sont stimulés lors de 10 sessions pendant deux semaines, l'un (n=25) avec une bobine circulaire de 9 cm active, l'autre groupe (n=21) avec une bobine débranchée surmontée d'une seconde bobine active à 60 cm de hauteur. Concernant le score à la Y-BOCS, un effet d'interaction groupe par temps est observé après les deux semaines de stimulation et jusqu'à une semaine après le suivi. Cet effet est obtenu également pour le sous-score « obsessions » de l'échelle. De même, on observe un effet d'interaction pour l'HARS et

l'HDRS après deux semaines de rTMS et après la semaine de suivi. **La stimulation bilatérale du CPFDL de patients atteints de TOC diminue donc significativement leurs symptômes, y compris les obsessions.**

En résumé, les premiers résultats montrant un effet significatif de la rTMS sur les symptômes obsessionnels compulsifs sont ceux de l'étude de Greenberg et al. (1997). À 20 Hz et à 80% du seuil moteur, une session de rTMS du CPFDL droit diminue le besoin compulsif jusqu'à huit heures après. Bien que cliniquement pertinents, à notre connaissance, ces paramètres n'ont ensuite jamais été reproduits dans d'autres études en double-aveugle. Ceci est probablement dû à la fréquence utilisée (20 Hz) qui augmenterait le risque épileptogène. Une récente étude en simple aveugle a également observé une amélioration clinique après stimulation à 20 Hz chez des patients atteints de TOC (Haghighi et al., 2015) sur le CPFDL.

Stimulation en rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral : effet de la latéralité

Dans cinq études, les patients atteints de TOC ont été stimulés au niveau du CPFDL droit (Alonso et al., 2001; Mansur et al., 2011; Ma et al., 2014; Sachdev et al., 2001; Sarkhel et al., 2010), mais seulement trois d'entre elles ont utilisé une bobine papillon, une fréquence excitatrice et ont rapporté une diminution au cours du temps des symptômes du TOC dans les deux groupes (Mansur et al., 2011; Sachdev et al., 2001; Sarkhel et al., 2010). Le groupe contrôle consistait soit en une stimulation active sur la région controlatérale (Sachdev et al., 2001), soit en un placement de la bobine à 45 degrés (Sarkhel et al., 2010a), soit en une sonde désactivée (Mansur et al., 2011). Cependant, dans deux de ces études, les groupes présentaient des différences significatives avant traitement concernant l'âge de début et la durée de la maladie (plus jeune et plus longue dans le groupe actif) (Mansur et al., 2011), et le degré d'anxiété (plus important dans le groupe actif) (Sarkhel et al., 2010).

La stimulation du CPFDL gauche a été étudiée avec une sonde papillon dans quatre études (Greenberg et al., 1997; Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007; Sachdev et al., 2001), dont trois avec une stimulation excitatrice et une avec une stimulation inhibitrice. Bien qu'une

diminution des symptômes du TOC ait été observée après stimulation dans trois de ces études (Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007; Sachdev et al., 2001), aucune différence n'est mise en évidence avec le groupe contrôle. Les conditions contrôles consistaient soit en une stimulation de la région controlatérale (Sachdev et al., 2001) soit en un placement de la bobine perpendiculairement au scalp (Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007). Une limite méthodologique est relevée dans une de ces études avec un défaut de comparabilité initiale des groupes (scores à la Y-BOCS significativement différents) (Prasko et al., 2006). Le sous-score des obsessions est retrouvé diminué dans deux études (Sachdev et al., 2007; Sachdev et al., 2001) tous groupes confondus : - un effet du temps est observé sur les obsessions après rTMS (Sachdev et al., 2007) et quatre semaines après (Sachdev et al., 2001).

Parmi les études randomisées en double aveugle contre placebo, une seule a montré une diminution significative des symptômes obsessionnels compulsifs après 2 semaines de rTMS et jusqu'à la semaine suivant l'arrêt de la stimulation (Ma et al., 2014). Dans cette étude, le CPFDL était stimulé bilatéralement à une fréquence alpha (8-12 Hz) du patient avec une bobine circulaire. Néanmoins, en raison de sa forme, la bobine a pu stimuler plusieurs régions, dont le cortex préfrontal médian.

Nom du premier auteur	Nom de l'année	Type d'étude	Site stimulation	Fréquence (Hz)	Intensité (% Seuil Moteur)	Technique de localisation	Type de bobine	Condition Contrôle	Différence avant traitement	Effet Stimulation	Effet d'interaction groupe par temps pour la Y-BOCS
Ruffini	2008	Simple aveugle, randomisée, groupe placebo	COF gauche	1	80	Système 10-20 : Fp1	Papillon	Bobine active à 90 degrés	-	Diminution Y-BOCS dans les 2 groupes.	Oui
Nauzyciel	2014	Double aveugle, randomisée, groupe placebo	COF droit	1	120	Système 10-20 : Fp2	Double Cône	Bobine Placebo	-	Diminution Y-BOCS dans les 2 groupes.	Non
Modirrousta	2015	Étude en ouvert, un groupe (patients)	CCA	1	110	IRM CCA (BA 24 et 32)	Double Cône	-	-	Diminution Y-BOCS.	-

Tableau 2 : Études rTMS sur les régions autres que le CPFDL ou l'AMS chez des patients atteints de TOC. CCA : Cortex Cingulaire Antérieur. COF : Cortex Orbito-Frontal. Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale.

Nom du premier auteur	Nom de l'année	Type d'étude	Site stimulation	Fréquence (Hz)	Intensité (% Seuil Moteur)	Technique de localisation	Type de bobine	Condition Contrôle	Différence avant traitement	Effet Stimulation	Effet d'interaction groupe par temps pour la Y-BOCS
Mantovani	2006	Etude en ouvert	Pre-AMS	1	100	Système 10-20 : A 15% de la distanceinion-nasion en partant de Cz direction nasion	Papillon	-	-	Diminution Y-BOCS / HDRS / CGI / HARS	Non
Mantovani	2010	Double aveugle, randomisée, groupe placebo + phase en ouvert	Pre-AMS	1	100	Système 10-20 : A 15% de la distanceinion-nasion en partant de Cz direction nasion	Papillon	Bobine Placebo	-	Diminution Y-BOCS / Y-BOCS-SR / HARS / Zung-SAS / CGI-S / PGI / BDI dans les 2 groupes.	Non. Effet d'interaction sur la Y-BOCS-SR et la CGI-S.
Gomes	2012	Double aveugle, randomisée, groupe placebo	Pre-AMS	1	100	Système 10-20 : A 15% de la distanceinion-nasion en partant de Cz direction nasion	Papillon	Bobine Placebo	-	Diminution Y-BOCS / BDI / HARS / CGI-S dans les 2 groupes.	Oui. Effet d'interaction sur la HARS/ CGI-S / BAI.

Tableau 3 : Études rTMS sur la pré-AMS chez des patients atteints de TOC. BAI : Beck Anxiety Inventory. BDI : Beck Depression Inventory. CGI : Clinical Global Impression. CGI-S : Clinical Global Impression - Severity. HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale. HDRS : Hamilton Depression Rating Scale. PGI : Patient Global Impression. Pre-AMS : Région antérieure de l'aire motrice supplémentaire. Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale. Y-BOCS-SR : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale Self-Rating. Zung-SAS : Zung Self-Administered Scale.

3.1.2 Le cortex cingulaire antérieur

Une étude portant sur l'impact de la rTMS sur le CCA a utilisé une bobine permettant de stimuler des structures cérébrales plus profondes : la bobine double cône (Tableau 2 ; Modirrousta et al., 2015). Considérant la physiopathologie du TOC, l'objectif était alors de diminuer l'excitabilité du CCA chez ces patients. Le seuil moteur était déterminé en stimulant la région du cortex moteur correspondant au pied, celle-ci étant profonde et située approximativement à la même profondeur que le CCA. La procédure de localisation cible les aires de Brodmann 24 et 32 correspondant au CCA. Des patients atteints de TOC modéré (Y-BOCS ; moyenne = $22,8 \pm 3,1$) ont effectué 10 sessions de rTMS pendant 14 jours. Une diminution du score de la Y-BOCS est observée après traitement et maintenue jusqu'à un mois après. **En résumé, cette première étude en ouvert évaluant l'effet de la stimulation de le CCA en rTMS chez les patients atteints de TOC montre des résultats prometteurs, même si la sonde stimule aussi des régions superficielles comme l'AMS et que la localisation manque de précision.**

3.1.3 L'aire motrice supplémentaire

La stimulation de l'AMS en rTMS a fait l'objet d'un nombre élevé d'études (Gomes et al., 2012; Mantovani et al., 2005; Mantovani, Simpson, et al., 2010; Mantovani, Westin, et al., 2010; Thomas, adams, 2014). Deux études de cas, une étude en ouvert et deux études randomisées en double aveugle ont été effectuées (Tableau 3).

L'étude de Mantovani et al. (2005) est la première à explorer l'impact de la rTMS bilatérale de l'AMS chez des patients atteints de TOC. Sept patients atteints de TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $36,4 \pm 7,5$) dont deux patients ayant une comorbidité avec le syndrome de Gilles de la Tourette ont été stimulés au niveau de l'AMS en rTMS. Les patients ont été stimulés avec une sonde papillon à une fréquence inhibitrice de 1 Hz à 100% du seuil moteur, pendant deux semaines, pour un total de 10 séances. Une diminution significative de la sévérité du TOC, des symptômes dépressifs et anxieux (scores HDRS et HARS) ont été observées après traitement.

Par la suite, le même protocole de stimulation a été appliqué à d'autres patients atteints de TOC, mais cette fois-ci comparés à un groupe contrôle (Gomes et al., 2012; Mantovani, Simpson, et al., 2010). L'étude de Mantovani, Simpson, et al. (2010) consistait à stimuler la pré-AMS des patients, de façon bilatérale, à 1 Hz et 100% du seuil moteur pendant quatre semaines (soit 20 sessions). Dix-huit patients souffrant d'un TOC modéré (Y-BOCS ; moyenne = $26 \pm 5,4$) ont été répartis en groupe actif ou placebo stimulé avec une bobine identique ne délivrant que 3% du champ magnétique (Rossi et al., 2007). Dans les deux groupes on obtient une diminution après traitement de la sévérité du TOC hétéro et autoévaluée (score Y-BOCS et Y-BOCS-SR (Yale-Brown Obsessives Compulsives Scale-Self Rating), de l'anxiété autoévaluée (de la Zung-SAS), et une amélioration clinique global et des symptômes dépressifs (CGI-S (Clinical Global Impression – Severity), PGI (Patient Global Impression), BDI (Beck Depression Inventory)). Cependant, les résultats ne montrent pas d'effet d'interaction groupe par temps sur la Y-BOCS. Seuls les scores à la CGI-S et la Y-BOCS-SR (auto-évaluation) diffèrent entre les groupes actif versus placebo. **En résumé, chez les personnes atteintes de TOC la stimulation inhibitrice de l'AMS à 100% du seuil moteur diminue significativement les symptômes de la maladie lorsqu'ils sont auto-évalués comparé au groupe contrôle.**

L'étude de Gomes et al. (2012) compare chez deux groupes de patients atteints de TOC très sévère (Y-BOCS ; moyenne = $36,4 \pm 3,2$ pour le groupe actif ; moyenne = $31,8 \pm 3,5$ pour le groupe placebo) l'effet de la stimulation de la pré-AMS. Les patients (12 dans le groupe actif et 10 dans le placebo) étaient stimulés 14 jours soit 10 sessions de rTMS à 1 Hz et à 100 % du seuil moteur. Un effet d'interaction groupe par temps est retrouvé pour la sévérité de la maladie (score Y-BOCS), les symptômes anxieux (HARS et BAI (Beck Anxiety Inventory)), et le fonctionnement clinique global (CGI-S). Cet effet persiste trois mois après la fin du traitement pour la Y-BOCS et la CGI-S. **En résumé, on observe un effet de la stimulation de la pré-AMS en rTMS sur la sévérité du TOC comparé à un groupe contrôle, immédiatement et 3 mois après le traitement.**

Bien qu'à l'heure actuelle seule une étude ait pu mettre en évidence une amélioration clinique du TOC par la stimulation en rTMS de la pré-AMS (Gomes et al., 2012), cette cible reste une piste intéressante dans le traitement du TOC.

3.1.4 Le cortex orbitofrontal

Deux études ont évalué l'effet de la stimulation du cortex orbitofrontal (COF) en rTMS sur les symptômes du TOC (Tableau 2 ; Nauczyciel et al., 2014; Ruffini et al., 2009).

Dans la première étude, en simple aveugle contre placebo (Ruffini et al., 2009), le COF gauche a été stimulé en rTMS chez 23 patients ayant un TOC sévère (Y-BOCS ; moyenne = $32,19 \pm 6,05$ pour le groupe actif (n=16) ; moyenne = $31,43 \pm 6,88$ pour le groupe placebo (n=7)) ; la condition placebo consistait à placer la bobine perpendiculairement au scalp. Les patients avaient 15 sessions de rTMS sur une durée de trois semaines. Au niveau de la sévérité du TOC (score Y-BOCS), on observe un effet d'interaction groupe par temps caractérisé par une diminution plus importante dans le groupe actif que dans le groupe placebo. L'effet d'interaction est présent jusqu'à 10 semaines après la fin de la stimulation. **En résumé, la stimulation inhibitrice du COF en rTMS diminue significativement plus les symptômes du TOC qu'une stimulation placebo, et ce pendant au moins 10 semaines.**

Par la suite, afin de tester l'effet de la même cible de stimulation chez ces patients, une étude a été réalisée en cross over (Nauczyciel et al., 2014). Ainsi, 19 patients atteints de TOC très sévères (Y-BOCS ; moyenne = $32 \pm 15,36$) ont été séparés en deux groupes : l'un recevant d'abord la stimulation active puis la stimulation placebo, et l'autre l'inverse. Les patients ont été stimulés sur le COF droit avec une sonde double cône pendant une semaine à raison de deux séances par jour à 1 Hz et à 120% du seuil moteur. Après la première semaine de rTMS, une période de suivi de quatre semaines était effectuée avant de faire le cross-over. Au niveau clinique, on observe une diminution de la Y-BOCS dans les deux groupes après la première phase du cross-over. Aucun effet d'interaction groupe par temps n'est observé concernant la sévérité de la maladie, bien que la différence entre les scores de Y-BOCS des 2 groupes après traitement approche la significativité (p=0,07). **En résumé, la stimulation du COF droit en rTMS ne permet pas une diminution significative des symptômes chez des patients atteints de TOC sévères.**

Parmi les différentes études évaluant l'effet clinique de la stimulation par rTMS chez les patients atteints TOC, on observe une diminution significative du score à la Y-BOCS quel que soit le site de stimulation (le CPFDL, la pré-AMS ou le COF) mais aussi quel que soit le

groupe (placebo ou actif). Il semblerait donc que la technique elle-même, et/ou le protocole qui y est associé soient suffisant pour réduire les symptômes du TOC de façon significative, ce que l'on pourrait qualifier d'effet placebo. Ainsi, l'absence de différence significative entre un traitement par rTMS et un placebo ne permet pas de conclure à un effet de la rTMS sur les symptômes du TOC. Seule trois études contrôlées, randomisées, contre placebo ont réussi à mettre en évidence une diminution significative des symptômes en stimulant le COF, la pré-AMS ou le CPFDL de ces patients (Gomes et al., 2012; Ma et al., 2014; Ruffini et al., 2009).

Plusieurs méta-analyses (Berlim et al., 2013; Rodriguez-Martin et al., 2003; Slotema et al., 2010) et revues de la littérature (Blom, 2011; Jaafari et al., 2012; Nauczyciel, 2012; Saba et al., 2015) ont évalué l'intérêt thérapeutique de la rTMS dans le TOC. Dans la méta-analyse de Berlim et al. (2013), portant sur 10 études, les auteurs relèvent une sévérité plus importante de la maladie (score Y-BOCS) avant traitement dans les groupes actifs (versus placebo). Ce biais pourrait notamment expliquer les difficultés à observer une différence entre le groupe actif et le groupe placebo dans une grande partie des études. D'autre part, les auteurs confirment le fait que la rTMS aurait un effet significatif sur les symptômes anxio-dépressifs. Les résultats de cette revue révèlent enfin que la stimulation à haute fréquence du CPFDL ne serait pas une technique efficace dans le traitement du TOC, alors que la stimulation à basses fréquences ciblant l'AMS ou le COF serait plus prometteuse. Berlim et al., (2013) remarquent que l'utilisation des basses fréquences, indépendamment du site de stimulation en rTMS, diminue significativement la Y-BOCS des patients atteints de TOC.

Parmi les cibles, la stimulation bilatérale de l'AMS ou unilatérale du COF semble montrer un meilleur potentiel (Berlim, 2013; Jaafari et al., 2012; Nauczyciel, 2012; Saba et al., 2015). Des études contrôlées, randomisées, en double aveugle, manquent cependant pour pouvoir inclure la rTMS parmi les outils thérapeutiques efficaces dans le traitement du TOC (Blom, 2011; Rodriguez-Martin et al., 2003).

3.2 Effet de la (r)TMS sur l'excitabilité cérébrale

La mesure du seuil moteur est effectuée dans tous les protocoles utilisant la TMS afin de déterminer l'intensité de la stimulation. Elle peut également servir de mesure avant et après un traitement pour voir si le niveau d'excitabilité du seuil moteur varie au fur et à mesure de la stimulation. Sa mesure est d'autant plus pertinente lors de la stimulation de l'aire motrice supplémentaire (Mantovani et al., 2005, 2013) puisque cette région est contiguë au cortex prémoteur et moteur. La modification du seuil moteur par une stimulation de l'AMS en rTMS montre qu'une telle stimulation a des effets sur les régions adjacentes (Mantovani et al., 2005, 2013). De plus, Mantovani et al. (2013) montrent que la stimulation de cette aire a des effets sur le cortex moteur, permettant une mesure indirecte de l'effet de la rTMS.

Comparé à des sujets sains, le seuil moteur des patients atteints de TOC serait hyperexcitable (Russo et al., 2014). Ainsi, on observerait une asymétrie entre les deux hémisphères au niveau du cortex moteur au moyen d'un potentiel évoqué moteur (Mantovani et al., 2005) avec l'hémisphère droit plus bas que le gauche. Cette asymétrie disparaît après rTMS, c'est à dire que l'hémisphère qui a le seuil moteur le plus faible augmente après traitement.

Plusieurs études ont mesuré l'effet de la (r)TMS sur le seuil moteur des patients atteints de TOC (Greenberg, Ziemann, Harmon, Murphy, & Wassermann, 1998; Mantovani et al., 2005, 2007, 2013; Mantovani, Simpson, et al., 2010; M. A. Richter et al., 2012). La première étude est celle de Greenberg et al. (1998) qui observe chez 12 patients l'IntraCortical Inhibition (ICI) au niveau du cortex moteur gauche. Pour l'observer, on envoie une impulsion sous le seuil moteur suivi 2 à 5 ms après par une impulsion au niveau du seuil. On observe une diminution de l'amplitude de la réponse, interprétée comme étant une activation du système inhibiteur. Chez les patients atteints de TOC, on observe une inhibition plus faible que chez les sujets sains (Greenberg et al., 1998; Russo et al., 2014). L'hypothèse sous-jacente est un défaut d'inhibition cohérent avec l'approche physiopathologique du TOC. On retrouve un déficit inhibiteur lors du Cortical Silent Period (CSP ; Richter et al., 2012). Il est défini comme étant la période de silence corticale (observé avec l'électromyogramme) après la TMS sur le cortex moteur d'un muscle contracté. On observe également un déficit inhibiteur pour le Short latency Afferent Inhibition (SAI ; Russo et al., 2014), qui est l'inhibition observée lors de deux impulsions consécutives avec un intervalle interstimulus de moins de 20 msec. On observe

également une facilitation de l'excitation pour l'ICF (Richter et al., 2012), qui est l'augmentation de l'excitabilité évoquée par un stimulus conditionné suivi d'un stimulus test, chez les patients atteints de TOC par rapport à des sujets sains. On observe de plus une différence entre les patients traités et non traités, au niveau du seuil moteur avec un cortex plus excitable sous médicament (Richter et al., 2012).

Cette asymétrie *Gauche/Droite* du seuil moteur disparaît après rTMS avec une augmentation du seuil moteur de l'hémisphère droit après traitement (Mantovani et al., 2005). Ceci signifie que les neurones de l'hémisphère droit sont hyperexcitables et qu'ils ne nécessitent qu'une faible intensité de rTMS pour être activés. Après inhibition de l'AMS, les neurones sont moins facilement excitable et correspondent au seuil d'excitabilité du cortex moteur gauche. La comparaison avec un groupe de patients contrôles montre un effet d'interaction groupe par temps au niveau du seuil moteur de l'hémisphère droit (Mantovani et al., 2013). Néanmoins, dans cette étude, une différence est observée avant stimulation avec un seuil moteur plus bas pour le groupe actif que le groupe placebo. Une augmentation du seuil moteur de l'hémisphère droit est également observée dans le groupe actif après stimulation. Cette augmentation est corrélée à une échelle clinique évaluant le fonctionnement global de la personne (la CGI). L'évolution de l'asymétrie *hémisphère droit/hémisphère gauche* dans le groupe actif est corrélée quant à elle à la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs (score de l'Y-BOCS-SR). Un effet d'interaction groupe par temps est observé pour la Short Interval intraCortical Inhibition (SICI ; 3 msec) de l'hémisphère droit. La SICI est plus importante dans le groupe actif après traitement. Concrètement, l'effet inhibiteur observé lors de la SICI est plus fort après rTMS active (Mantovani et al., 2013). Une corrélation est retrouvée après rTMS entre la SICI de l'hémisphère droit et l'Y-BOCS-SR. La SICI de l'hémisphère droit est également corrélée avec la CGI-S.

Pour conclure, on observe un déficit dans les processus d'inhibition chez les patients atteints de TOC. De plus, ce déficit serait observé au niveau de l'hémisphère cérébral droit. La normalisation du seuil moteur semble liée à une amélioration clinique.

3.3 Effet de la rTMS sur les processus cognitifs

Peu d'études se sont intéressées à l'effet de la rTMS sur les processus cognitifs chez les patients souffrant de TOC (Kang et al., 2009; Mansur et al., 2011). Un test d'inhibition (tâche de Stroop) est effectué dans l'étude contrôlée de Kang et al. (2009) (comportant 10 sessions de rTMS sur le CPFDL et l'AMS). Ils n'observent pas d'effet d'interaction groupe par temps pour le temps de réponse ou la performance. De même, ils n'observent pas d'amélioration des performances ou du temps de réponse au fur et à mesure du temps. On note également l'absence d'effet d'interaction pour la Y-BOCS et une amélioration clinique dans les deux groupes après les séances de rTMS. Mansur et al. (2011) effectuent un bilan cognitif avant, juste après la stimulation par rTMS puis six semaines après la fin du protocole. Le bilan se compose de la Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), du test de Stroop, du digit symbol substitution test (DSST), du Trail Making test (TMT), du test de fluence verbale (lettre et catégorie), du test des cinq points, du test de l'empan de la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale). Une amélioration clinique est observée dans les deux groupes, sans différence significative entre eux (Mansur et al., 2011). Les tests cognitifs ne semblent pas modifiés par la rTMS dans les deux groupes. Aucune corrélation entre l'amélioration clinique et cognitive n'est retrouvée.

3.4 Effet de la rTMS sur les réseaux neuronaux

Seule l'étude en cross-over de Nauczyciel et al. (2014) a cherché à évaluer l'effet de la TMS sur l'activité cérébrale de patients atteints de TOC, à l'aide d'un PET-Scan. Dix patients ont effectué deux examens en PET-Scan : le premier après une semaine de rTMS et le second après la deuxième semaine de rTMS. L'activité cérébrale au repos était mesurée lors de l'examen. L'étude consistait à stimuler avec une sonde double cône la région orbitofrontale (Fp2 en système international 10-20 EEG) à 1 Hz et à 120% du seuil moteur pour un total de 1200 impulsions par jour. Une diminution de l'activité est observée après traitement par rTMS dans le groupe actif comparé au groupe placebo pour :

- Le cortex frontal droit, le putamen gauche, le cortex cingulaire antérieur gauche, le cortex orbitofrontal bilatéral avec une diminution plus importante sur l'hémisphère droit.

De plus, le changement de l'activité du cortex orbitofrontal droit après rTMS est corrélé avec la diminution du score de la Y-BOCS.

3.5 Limites et perspectives

Il existe un nombre important de limites, notamment rapportées par Berlim et al. (2013) comme la présence de faibles échantillons dans les études, l'hétérogénéité des groupes avant traitement (Mansur et al., 2011; Mantovani et al., 2013; Prasko et al., 2006; Sarkhel et al., 2010a) ou la différence des critères d'inclusions. D'autre part, la condition placebo peut être critiquée dans plusieurs travaux :

- la bobine était placée perpendiculairement au scalp (Alonso et al., 2001; Prasko et al., 2006; Ruffini et al., 2009; Sachdev et al., 2007). Or l'effet placebo est critiqué car la sensation sur le scalp est différente (Lisanby, Gutman, Luber, Schroeder, & Sackeim, 2001) ;

- la bobine était placée à 45 degrés par rapport au scalp (Sarkhel et al., 2010a), or elle stimule néanmoins le cortex et la sensation au niveau du scalp n'est pas identique (Loo et al., 2000) ;

- la bobine était éteinte (Mansur et al., 2011; Ma et al., 2014) et ne donne pas de sensation tactile.

L'utilisation d'une bobine « placebo », c'est à dire contenant un Mu-métal, bloque le champ magnétique et permet d'obtenir les mêmes sensations auditives et la même forme que la bobine active. Elle a été utilisée dans trois études (Gomes et al., 2012; Mantovani, Simpson, et al., 2010; Nauczyciel et al., 2014) pour évaluer l'efficacité de la rTMS dans le TOC. Néanmoins, cette bobine « placebo » donne des sensations somesthésiques différentes (Arana et al., 2008; George & Aston-Jones, 2010; Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009) et dans une étude sur le TOC, la forme de la bobine semble être différente (Nauczyciel et al., 2014). Une récente étude montre également que même si la bobine « placebo » contenant du Mu-métal ne délivre que 5% du champ magnétique d'une bobine active, il est suffisant pour moduler l'activité EEG du cerveau avec du cTBS (Opitz et al., 2015).

Ainsi, même si les paramètres sont différents avec les protocoles sur le TOC, l'effet actif d'une bobine « placebo » est possible. De même, l'inclinaison de la bobine active à 90 ou 45°

pourrait également générer un faible courant. Ainsi, les études montrant un effet dans les deux groupes en l'absence d'effet d'interaction pourraient être pertinentes cliniquement (Mantovani, Simpson, et al., 2010; Nauczyciel et al., 2014; Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2001; Sarkhel, Sinha, & Praharaj, 2010b)

Une autre limite des études existantes en TMS est la méthode utilisée pour déterminer la cible. Pour le CPFDL, la technique utilisée est de stimuler : soit 5 cm en avant du cortex moteur du right *abductor pollicis brevis* (APB ; Greenberg et al., 1997; Mansur et al., 2011; Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007; Sachdev et al., 2001; Sarkhel et al., 2010) ; soit la jonction des aires de Brodmann 9 et 46 (Alonso et al., 2001) ; soit les points F3 et F4 d'après le système international 10-20 EEG (Ma et al., 2014). La technique des 5 cm ne prend pas en compte la différence inter-individuelle (Peleman et al., 2010) et manque de précision au niveau anatomique (Herwig, Padberg, Unger, Spitzer, & Schönfeldt-Lecuona, 2001). En effet, la technique des 5 cm sur l'IRM montre que seulement 36% des sujets sont stimulés au niveau du CPFDL, les autres étant stimulés au niveau du cortex prémoteur dorsolateral (Ahdab, Ayache, Brugières, Goujon, & Lefaucheur, 2010). Cela signifie que seul un tiers des patients a été véritablement stimulé sur le CPFDL dans les études TMS sur le TOC avec une bobine papillon. De plus, la variabilité interindividuelle est élevée avec la technique des 5 cm (Rusjan et al., 2010). Nous pouvons faire l'hypothèse que les études ont un pourcentage de risques non négligeable d'avoir stimulé le cortex prémoteur dorsolateral plutôt que le cortex préfrontal dorsolatéral. Quant aux études ayant utilisé une bobine circulaire (Alonso et al., 2001; Ma et al., 2014), la localisation est difficile à déterminer.

Concernant les études sur le cortex orbitofrontal (Nauczyciel et al., 2014; Ruffini et al., 2009), la méthode de localisation est basée sur le system EEG 10-20, le centre de la bobine étant placé sur Fp2 (Nauczyciel et al., 2014) et Fp1 (Ruffini et al., 2009). Ces électrodes correspondent à une région à la fois frontopolaire et orbitofrontale. De plus, la proximité avec les yeux rend compliquée la stimulation du cortex orbitofrontal et la distance entre le scalp et le cortex est généralement beaucoup plus grande qu'au niveau du cortex moteur. Sans neuronavigation, il est compliqué de connaître précisément la région stimulée. L'utilisation d'une bobine double cône permettant de stimuler des régions plus profondes (Nauczyciel et al., 2014) est également compliquée en raison de l'angle et de la taille de la bobine.

Enfin, la stimulation de l'AMS dans le TOC a été basée principalement sur le système EEG 10-20 (Gomes et al., 2012; Mantovani et al., 2005; Mantovani, Simpson, et al., 2010; Thomas, Adams, 2014). La cible est placée sur l'axe sagittal par rapport à Cz à une distance correspondant à 15% de la distance entre le nasion et l'inion. Une autre technique est de considérer l'AMS comme étant la moitié de Fz et Fcz.

L'orientation de la bobine est également explicitée (Gomes et al., 2012; Mantovani et al., 2005; Mantovani, Simpson, et al., 2010) avec une orientation de sorte d'avoir le manche de la bobine papillon parallèle au plan sagittal et dans la direction du cortex occipital. Cette position stimule bilatéralement l'AMS alors que la stimulation d'un seul hémisphère (White, Davare, Andres, & Olivier, 2013) pourrait se montrer plus pertinente du fait de l'asymétrie interhémisphérique dans le TOC (Mantovani et al., 2013).

En rTMS, trois cibles ont été étudiées comme piste thérapeutique dans le TOC : le CPFDL, le COF et l'AMS. Une diminution des symptômes obsessionnels compulsifs (score à la Y-BOCS) est observée chez tous les sujets inclus (groupe placebo ou actif) dans les protocoles en ouvert et les études randomisées en double aveugle, excepté pour celle d'Alonso et al., (2001). La dernière méta-analyse (Berlim et al., 2013) suggèrent que l'AMS pourrait être une bonne piste thérapeutique mais le manque d'études ne permet pas de conclure sur l'effet de la rTMS dans le TOC. Des études sont donc encore nécessaires afin de confirmer ou non son efficacité thérapeutique. De plus, les techniques de localisation de la cible sont critiquées par leur précision, leur reproductibilité inter individuelle ou encore par les difficultés techniques pour atteindre une cible en profondeur. La région corticale ayant le système de localisation le plus fiable actuellement dans le traitement par rTMS du TOC est l'AMS. Pour le CPFDL, l'amélioration de la technique de neuronavigation (Mylius et al., 2013) en particulier est pertinente afin d'évaluer l'effet de la rTMS sur la région mais également sur des régions distantes.

Travail expérimental

4 Effet sur l'activité cérébrale de deux semaines de rTMS du CPFDL sur l'activité cérébrale de sujets sains : Étude en IRMf, randomisée, en double aveugle contre placebo

4.1 Résumé

Plusieurs études ont évalué l'effet de la rTMS sur le cortex préfrontal dorsolatéral. Les études portant sur la dépression montrent une amélioration clinique après rTMS. On observe également une amélioration cognitive dans ces études (Holtzheimer, Russo, Claypoole, Roy-Byrne, & Avery, 2004; Padberg et al., 1999) et aussi chez les sujets sains (Vanderhasselt, Raedt, Baeken, Leyman, & D'haenen, 2006). Au niveau des réseaux modulés par rTMS, on note au repos des modifications au niveau de la région stimulée et des régions à distance pendant la stimulation (Nahas et al., 2001) mais également après (Kito, Fujita, & Koga, 2008a, 2008b). Les hautes fréquences augmentant l'activité de la région stimulée et des régions distantes après rTMS (Kito et al., 2008a), les basses fréquences les diminuant (Kito et al., 2008b). Néanmoins, la question est de savoir si l'activité cérébrale est également modulée lorsque le sujet effectue une tâche cognitive. L'objectif de cette étude est de comprendre, lors d'une tâche cognitive, l'effet de 2 semaines de rTMS sur le CPFDL.

Dans un protocole randomisé en double aveugle, 20 sujets sains ont été recrutés et repartis aléatoirement dans 2 groupes, un groupe actif et un groupe placebo. La stimulation consistait en 10 sessions de rTMS à 10 Hz et à 110 % du Seuil Moteur à raison d'une séance par jour pendant 2 semaines. Une bobine placebo était utilisée pour le groupe placebo. Les sujets effectuaient une tâche de mémoire de travail lors de l'enregistrement de leur activité cérébrale en IRM, au début et à la fin des 2 semaines de stimulation. La bobine était positionnée sur le CPFDL gauche sur des bases anatomiques (Nauczyciel et al., 2011).

Au niveau comportemental, aucun effet d'interaction n'est rapporté. En imagerie, une diminution de l'activité cérébrale est observée au niveau de la région stimulée, de la région controlatérale et au niveau du noyau caudé gauche.

En conclusion, une diminution de l'activité cérébrale au niveau de la région stimulée et de régions à distance est observée après stimulation à haute fréquence et à 110% du seuil moteur.

4.2 Article

5 Effet de la rTMS sur l'aire motrice supplémentaire chez des patients atteints de TOC : Étude randomisée en double aveugle.

Les premières études ayant testé la stimulation de l'AMS en rTMS chez des patients atteints de TOC ont montré des résultats encourageants, même en tenant compte du faible nombre de sujets inclus (Mantovani et al., 2006) ou de l'absence de patients résistants (Mantovani, Simpson, et al., 2010). L'objectif de cette étude en double aveugle est d'observer sur un échantillon plus grand (N=40) l'effet de quatre semaines de stimulation de l'AMS en rTMS sur la symptomatologie obsessionnelle compulsive. Une analyse secondaire consiste à observer l'effet de la rTMS au niveau cognitif et des activations cérébrales associées.

5.1 Méthodologie

Design

Quarante patients sont inclus dans une étude randomisée en double aveugle dans le cadre du PHRC P070148 coordonné par le Pr. Antoine Pelissolo. Deux groupes sont formés, 20 patients dans le bras actif et 20 patients dans le bras placebo. Deux sessions IRM sont effectuées : une session avant et une session après quatre semaines de rTMS. Trois évaluations cliniques sont effectuées : une avant traitement (S0), une à court terme après les quatre semaines de traitement (S5) puis une à plus long terme deux mois après (S13). Dans ce protocole, ma contribution a porté sur la neuroimagerie que ce soit pour la mise en place de la procédure en IRM, de la passation des patients ou encore des analyses des données acquises.

Population

Tous les patients âgés entre 18 et 65 ans ont signé un formulaire de consentement et le protocole a été approuvé par le comité de protection des personnes (CPP). Le diagnostic de TOC était confirmé par l'entretien clinique structuré du DSM-IV (First et al., 1997) avec un score d'au moins 20 à la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS ; Goodman et al. 1989a, b). La résistance était définie par l'absence de réponse thérapeutique à au moins deux traitements médicamenteux de première intention (IRS et Clomipramine) à la dose efficace. Elle correspond en la prise du médicament pendant au moins huit semaines à la dose minimale

efficace depuis le début de la maladie (sauf si intolérance). Le traitement médicamenteux d'un patient inclus dans le protocole devait être stable les deux mois précédents et tout au long du protocole. Les patients sont pris en charge par l'un de ces trois services de psychiatrie adulte : de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, de l'hôpital de Poitiers et du secteur G03 de l'Établissement Public de Santé de Ville-Evrard. Les patients étaient exclus s'ils avaient un trouble neurologique, un antécédent de traumatisme crânien, une suspicion de grossesse ou avérée, un antécédent de crise d'épilepsie ou actuel, une psychothérapie en cours, un objet métallique dans le corps, un traitement par électroconvulsivothérapie le mois précédent le début du protocole, un traitement par thymorégulateur ou un anticonvulsivant en cours.

Les tests psychométriques ont été effectués par des évaluateurs aveugles de l'attribution des groupes, tout comme les patients et l'expérimentateur IRM. Les évaluations cliniques consistaient en la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) ; l'*Impression Clinique Globale* (ICG sévérité et amélioration) ; l'Évaluation Globale du Fonctionnement (EGF) ; la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) ; la *Brief Anxiety Scale* (BAS) ; l'*Hospital Anxiety and Depression scale* (HAD) ; la *Maudsely Obsessionnal Inventory* (MOCI) ; la *Liste des Pensées Obsessionnelles* (LPO) ; la *Zung-Sheehan Disability Scale* (Zung-SAS) et le recueil des *événements indésirables* (EI). La mesure principale est le score à la Y-BOCS. Les patients ayant une réduction de 30% à la Y-BOCS après la fin du traitement par rTMS étaient considérés comme répondeurs.

La rTMS a été administrée par un stimulateur super-rapid de la marque Magstim (Magstim-Company Ltd, UK) associé à une bobine papillon réfrigérée de 70-mm. Les paramètres de stimulation sont 1 Hz soit cinq trains de cinq minutes avec un intervalle inter-train de 2 minutes, soit une session de 33 minutes. L'intensité correspond à 100% du seuil moteur qui est l'intensité seuil pour évoquer un PEM dans le muscle premier interosseux dorsal droit. Les patients étaient stimulés une fois par jour (1500 impulsions par jour), cinq jours par semaine pendant quatre semaines consécutives. La bobine est positionnée sur l'Aire Motrice Supplémentaire (AMS) en utilisant le logiciel de Neuronavigation (Eximia NBS, Nexstim Ltd, Helsinki, Finlande) associé à l'IRM anatomique du patient. L'AMS est repérée sur l'IRM comme le point dans le prolongement d'une ligne verticale passant par la commissure antérieure. Ce point correspond au clivage entre la pré-AMS et l'AMS (O. Hikosaka et al., 1996; Vorobiev, Govoni, Rizzolatti, Matelli, & Luppino, 1998), et sera projeté sur la ligne

médiane. Le manche de la bobine est placé le long de l'axe sagittal en direction du cortex occipital afin de stimuler l'AMS bilatéralement (Figure 37).

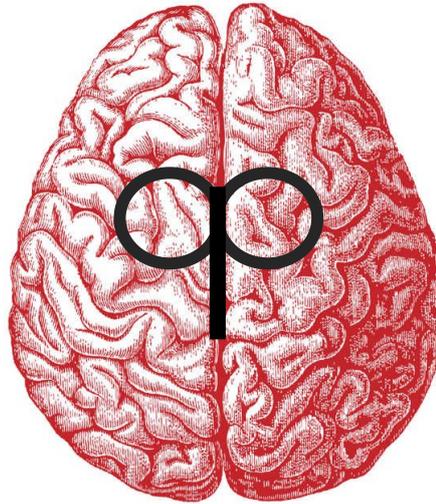


Figure 37 : Position de la bobine de rTMS pour stimuler l'AMS (Adapté de Mantovani, Simpson, et al., 2010).

Le seuil moteur est défini comme étant l'intensité minimale pour enregistrer une réponse par EMG (50 micro-volt) dans au moins cinq essais sur dix. Le muscle cible est le muscle premier interosseux dorsal droit au repos.

Double-aveugle

La bobine de rTMS placebo utilisée pour le bras placebo est composée d'un métal bloquant la majorité du champ magnétique à l'extérieur de la bobine (Rossi et al., 2007). La bobine est identique visuellement et auditivement. Les patients ainsi que les évaluateurs étaient aveugles du bras correspondant à chaque patient.

Tâche expérimentale

La tâche expérimentale est basée sur une version modifiée de la tâche de flanker (Eriksen & Eriksen, 1974). Elle consiste à présenter aux patients cinq lettres, la troisième étant la lettre cible (Figure 38 : Tâche de flanker composé de deux types de stimuli : congruent et incongruent). En fonction du type de lettre cible, les patients doivent répondre sur l'un des deux boutons : la

moitié des patients appuyés sur le bouton placé sous l'index de la main droite si la lettre cible est la lettre B ou H, et sous le majeur de la main droite si la cible est la lettre F ou T. L'autre moitié des patients avaient les consignes inverses, à savoir le majeur pour les lettres B ou H et l'index pour les lettres F ou T. Deux types d'essais étaient réalisés : - les essais contrôles consistaient à présenter la même lettre en tant que stimulus cible ou stimulus interférent (lettres autour de la lettre cible) ; les essais avec un niveau d'interférence consistaient à présenter une lettre cible différente des lettres autour de la cible. Un nombre plus important d'erreurs était observé dans cette condition car les lettres cibles et les lettres distractrices n'étaient pas associées au même bouton réponse. La consigne donnée au patient était de répondre le plus rapidement possible et le mieux possible. L'expérimentateur ajustait le temps de réponse pour chaque patient afin d'avoir environ 10 erreurs par bloc. Un bloc était constitué de 72 essais générés aléatoirement pour contenir 2 événements nuls (écran noir), 60 % d'essais interférents et 40 % d'essais contrôles. Un bloc démarrait et finissait par un écran noir de 5 sec. Les 70 stimuli étaient présentés pendant 100 msec suivis d'un écran noir de 500 msec et d'une croix de fixation pendant une période de 2400-4300 msec. Les événements nuls, au nombre de deux par bloc et avec une durée aléatoire de 18 à 22 sec, améliorent la qualité de l'analyse en IRM de la tâche de flanker. Chaque session d'IRM comprenait 6 blocs de 5 min 27 sec, soit 252 essais

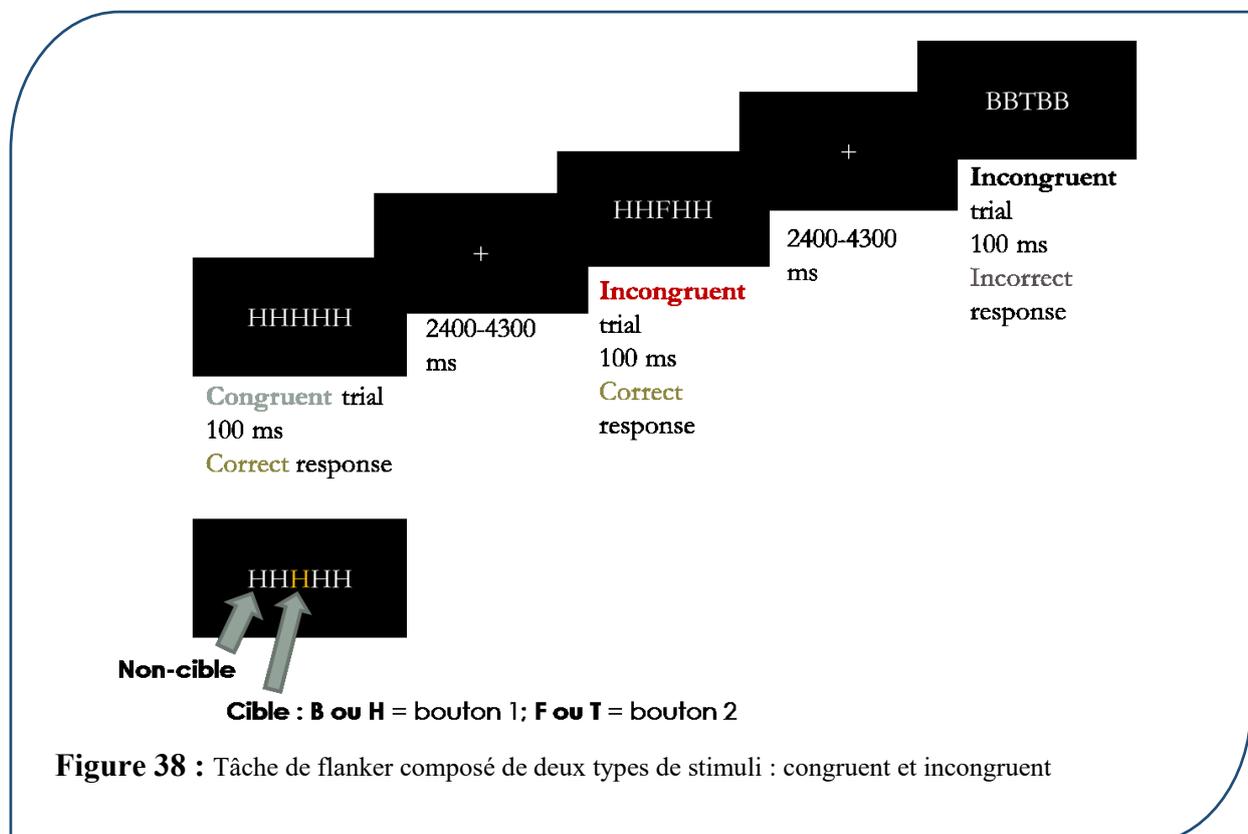
incongruents, 168 essais congruents et 12 évènements nuls. La tâche de flanker était réalisée dans l'IRM une à deux semaines avant et après les 20 sessions de rTMS.

Design expérimental

Les stimuli sont présentés sur un écran à l'aide d'un vidéoprojecteur. Les patients visualisent l'écran à l'aide d'un miroir placé sur l'antenne IRM. Une manette est placée dans la main droite du patient, liée par une fibre optique à une interface, synchronisée avec la tâche de flanker et la séquence IRM. Pour chaque stimulus présenté, le sujet doit appuyer sur l'un des deux boutons correspondant à la lettre cible. Tous les patients sont entraînés avant chaque session IRM pour vérifier qu'ils ont bien compris la tâche.

Acquisition des images

Les données d'imageries étaient acquises avec une IRM 3T Trio Siemens avec une antenne de 12 canaux au Centre de neuro-imagerie de recherche (CENIR) situé à l'institut du Cerveau et de la moelle épinière (ICM). Une séquence T2* echo planar a été effectuée avec les paramètres suivant : TR = 2100 ms ; TE = 25 ms ; angle de bascule = 90 degrés ; matrice = 100



x 100 x 36 ; taille des voxels = 2 x 2 x 2 mm (+ 1 mm d'espace entre les coupes) couvrant le cerveau entier incliné de 30 degré pour optimiser la sensibilité au niveau de le COF (Deichmann, Gottfried, Hutton, & Turner, 2003; Weiskopf, Hutton, Josephs, & Deichmann, 2006). Pour chaque block, 155 volumes ont été collectés. Une image haute résolution structurelle a été acquise à partir d'une image T1 avec une séquence d'acquisition rapide de gradient (MPRAGE) avec les paramètres suivants incluant le nasion, l'inion et les tragus pour la neuronavigation : TI = 900 ms ; TR = 2300 ms ; TE = 4,18 ms ; angle de bascule = 9 degrés ; matrice = 240 x 256 x 176 ; taille des voxels = 1 x 1 x 1 mm (espace entre les coupes de 0,5 mm) et 1 volume acquis.

Analyses des données

Les données cliniques (HAD, MADRS, Y-BOCS, MOCI) et comportementales (taux d'erreur et temps de réponses à la tâche de flanker) ont été analysées par analyse de variance à mesures répétées avec le logiciel SPSS 22 (Chicago, IL) avec une condition temps (avant/après rTMS) comme variable intra-individuelle et groupe (bras actif/ bras placebo) comme variable inter-dividuelle. Au préalable, l'égalité des variances (test de Levene) des deux groupes et la distribution normale des données (test de Kolmogorov-Smirnov's test) étaient réalisées. Si l'un de ces tests est significatif, des tests non paramétriques sont effectués (test de Mann-Witney's). Les données d'imageries fonctionnelles sont prétraitées et analysées à l'aide de SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK).

Prétraitement des données IRM

Le prétraitement des données acquises en IRMf a été effectués à l'aide du logiciel SPM8 (Wellcome Depratment of Imaging Neuroscience, London, UK ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>). Les données ont été prétraitées individuellement. La première étape consiste à corriger d'éventuels mouvements de la tête effectuée en réalignant les images fonctionnelles sur la moyenne de la série. Les images fonctionnelles et anatomiques sont orientées de façon à se trouver ensuite dans le même espace afin de pouvoir superposer une région anatomique à une activation cérébrale. Ensuite, les images sont segmentées, étape consistant à dissocier la substance blanche, la substance grise et le liquide céphalo rachidien, et normalisées, étape consistant à placer le cerveau dans un

espace standard défini par le repère du Montreal Neurological Institute (MNI). Toutes les images sont ensuite lissées spatialement avec un filtre gaussien tridimensionnel isotrope de largeur à mi-hauteur de (FWHM ; Full-Width-at-Half-Maximum) 8 mm.

Analyses statistiques des données IRM.

Les analyses sont basées sur le modèle linéaire général (GLM). Deux modèles sont réalisés : (i) un modèle où le type de stimulus correspond à un régresseur (condition contrôle ; condition d'interférence) ; (ii) un modèle où le type de réponse correspond à un régresseur (réponses correctes ; erreurs). Le premier modèle vise à observer l'effet de la rTMS sur l'interférence alors que le deuxième vise à observer l'effet de la rTMS lors de la génération d'une erreur. Tous les régresseurs sont convolués avec la fonction de réponse hémodynamique canonique (HRF), c'est-à-dire, qu'une correspondance est établie entre le signal IRM et l'activité hémodynamique du cerveau.

Pour l'analyse de 1^{er} niveau, des analyses individuelles sont réalisées pour observer les régions plus ou moins activées lors d'interférence (modèle 1) ou lors de la génération d'erreur (modèle 2). Ce premier niveau d'analyse permet d'avoir une carte statistique paramétrique pour chaque sujet avec un test *t* pour chaque voxel.

Ensuite, en analyse de 2^{ème} niveau, pour chaque modèle, une analyse RFX (Random Effects) du cerveau entier (one sample t-test) est effectuée avant rTMS sur le groupe entier (N=27) pour localiser les régions d'intérêt (ROI) impliquées dans le processus d'interférence et le processus de génération d'erreur. Pour être sélectionnée comme région d'intérêt, l'activation du cluster doit être significative au seuil FWE (Family Wise Error) inférieur à 0,05. À l'aide du logiciel Marsbar (version 0.42), les clusters sélectionnés dans la carte statistique paramétrique sont sélectionnés comme ROI. Ensuite, on extrait pour chaque ROI le coefficient de régression estimé (valeur beta) avant et après rTMS. Une ANOVA des valeurs de beta est ensuite effectuée avec le temps (avant/après rTMS) comme facteur intra-individuel et le groupe (bras actif/bras placebo) comme facteur interindividuel.

5.2 Résultats

Description de l'échantillon

Quarante patients atteints de TOC sévère (dont 23 femmes) ont été inclus entre décembre 2008 et janvier 2012. Avant la première séance de rTMS, quatre patients ont été exclus de l'étude (un patient n'a pu être inclus pour cause de contre-indication à l'IRM, et trois patients sont sortis avant la première séance de rTMS). Au total, 36 patients ont été randomisés (20 dans le bras actif et 16 dans le bras placebo). Parmi eux, 29 patients avaient une comorbidité d'épisode dépressif majeur actuel (11 dans le bras actif et 10 dans le bras placebo) dont huit associés à une autre comorbidité psychiatrique (cinq dans le bras actif et trois dans le bras placebo). On note qu'un patient dans le bras actif avait un antécédent d'épilepsie. Parmi les traitements médicamenteux, douze patients étaient sous clomipramine, neuf sous sertraline, six sous escitalopram, six sous fluoxétine, quatre sous venlafaxine, deux sous duloxétine, deux sous clonazépam, un sous mirtazapine, un sous fluvoxamine, un sous paroxétine et un sous milnacipram. Vingt-cinq patients disposaient d'un seul traitement antidépresseur, neuf patients de deux antidépresseurs et deux patients ne prenaient pas d'antidépresseur.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes que ce soit au niveau de l'âge ou du sexe (**Tableau 4**). Au niveau de la maladie, les deux groupes ne sont pas différents que ce soit pour l'âge de début de la maladie ou la durée. Les données comportementales et d'imageries sont complètes pour 29 patients, l'analyse, en conséquence, portera sur cet échantillon.

Résultats cliniques

	rTMS active	Placebo	<i>p</i> (test <i>t</i> de Student)
Effectif	16	13	-
Femme/Homme	10/6	8/5	Khi-deux=0,003 <i>p</i> =0,958
Age (moyenne ± E.T)	40,1 ± 10,7	41,8 ± 10,8	<i>t</i> =-0,445 <i>p</i> =0,66
Age de début de la maladie	17,1 ± 7,9	17,7 ± 11,5	<i>t</i> =-0,157 <i>p</i> =0,876
Durée de la maladie	22,4 ± 12,6	23,7 ± 11,9	<i>t</i> =-0,274 <i>p</i> =0,786
Y-BOCS	30 ± 4,4	28,8 ± 4,5	<i>t</i> =0,704 <i>p</i> =0,487
MOCI	18 ± 2,2	16,5 ± 3,9	<i>t</i> =1,278 <i>p</i> =0,212
LPO	50,3 ± 13	40,5 ± 20,2	<i>t</i> =1,588 <i>p</i> =0,124
CGI-S	6 ± 0,6	5,8 ± 0,6	<i>t</i> =0,688 <i>p</i> =0,498
EGF	51,1 ± 8,9	51,6 ± 6,2	<i>t</i> =-0,168 <i>p</i> =0,868
MADRS	11,5 ± 6,4	9,6 ± 5,7	<i>t</i> =0,830 <i>p</i> =0,414
BAS	9,6 ± 6,6	9,4 ± 6,6	<i>t</i> =0,097 <i>p</i> =0,923
HAD	25 ± 6,8	23,3 ± 7,1	<i>t</i> =0,651 <i>p</i> =0,52

Tableau 4 : Démographie et échelles cliniques à l'inclusion des patients ayant fait les 4 semaines de rTMS. CGI-S = Clinical Global Impression – Severity ; EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement ; HAD = Hospital Anxiety and Depression scale ; LPO = Liste des Pensées Obsessionnelles ; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; MOCI = Maudsely Obsessionnal Inventory ; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessives Compulsives Scale

Au niveau clinique, on n'observe pas de différence entre les deux groupes de patients avant rTMS que ce soit pour la Y-BOCS, la MADRS, la HAD ou le MOCI (**Tableau 4**). Quand on regarde l'effet du traitement (**Tableau 5**), on n'observe pas de différence entre les deux groupes pour les échelles cliniques. On observe néanmoins un effet du temps dans les deux groupes pour la Y-BOCS, la HAD et la CGI-S. En ce qui concerne le taux de répondeur, cinq patients ont une amélioration de plus de 30% à la Y-BOCS à cinq semaines (trois patients dans le bras placebo ; deux dans le bras actif). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Les

effets secondaires rapportés dans l'étude sont le plus fréquemment les céphalées (37,5% dans le bras placebo et 50% dans le bras actif).

Échelles cliniques	rTMS active		Placebo		ANOVA	
	Avant rTMS	Après rTMS	Avant rTMS	Après rTMS	Effet du temps	Effet d'interaction groupe x temps
Y-BOCS	29,9 ± 4,4	27,2 ± 6	28,8 ± 4,5	24,5 ± 7,3	F=12,561 p=0,001*	F=0,565 p=0,459
MOCI	18 ± 2,2	18,4 ± 3,5	16,5 ± 3,9	16,2 ± 3	F=0,004 p=0,950	F=0,417 p=0,524
LPO	50,3 ± 13	44,6 ± 10,8	40,5 ± 20,2	38,2 ± 21,9	F=2,608 p=0,118	F=0,466 p=0,501
CGI-S	6 ± 0,6	5,7 ± 1	5,8 ± 0,6	5,5 ± 0,9	F=8,951 p=0,006*	F=0,096 p=0,759
EGF	51,1 ± 8,9	52,6 ± 9,1	51,6 ± 6,2	54,2 ± 8,4	F=3,523 p=0,071	F=0,259 p=0,615
MADRS	11,5 ± 6,4	12,3 ± 9,5	9,6 ± 5,7	9,1 ± 6,9	F=0,014 p=0,907	F=0,336 p=0,567
BAS	9,6 ± 6,6	10,1 ± 7,5	9,4 ± 6,6	10,8 ± 8,1	F=1,493 p=0,232	F=0,359 p=0,554
HAD	25 ± 6,8	21,8 ± 6,4	23,3 ± 7,1	18,2 ± 7,1	F=10,812 p=0,003*	F=0,565 p=0,459

Tableau 5 : Résultats cliniques de l'effet de 4 semaines de rTMS. * $p < 0,01$. CGI-S = Clinical Global Impression – Severity ; EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement ; HAD = Hospital Anxiety and Depression scale ; LPO = Liste des Pensées Obsessionnelles ; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; MOCI = Maudsely Obsessionnal Inventory ; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessives Compulsives Scale.

Résultats comportementaux

Vingt-neuf patients présentent un jeu de données comportementales complet (16 dans le bras actif et 13 dans le bras placebo) mais les résultats de deux patients ont dû être éliminés car leur taux d'erreurs était supérieur à 15% à l'une des sessions de la tâche de flanker. Au final, les données de 27 patients ont pu être analysées (15 dans le groupe actif et 12 dans le groupe placebo). Avant traitement tout groupe confondu, il n'y a pas de différence entre la condition congruente et incongruente que ce soit pour le taux d'erreurs ($t=1,438$; $p=0,162$) ou le temps de réponse ($t=-1,199$; $p=0,241$). Avant traitement, on n'observe pas de différence entre les groupes que ce soit pour le taux d'erreur ($t=0,347$; $p=0,732$) ou le temps de réponse ($t=0,686$; $p=0,499$). L'effet d'interférence sur le taux d'erreurs est mesuré comme la différence entre le taux d'erreur dans la condition incongruente moins le taux d'erreur dans la condition congruente. L'effet d'interférence sur le temps de réponse est mesuré comme la différence de temps de réponse aux essais incongruents moins le temps de réponse aux essais congruents, en ne considérant que les réponses correctes dans ces deux conditions. Avant traitement, on n'observe pas de différence entre les groupes dans l'effet d'interférence sur le taux d'erreurs ($t=-0,267$, $p=0,791$) ou sur les temps de réponse ($t=-0,803$; $p=0,430$).

S'agissant de l'effet du traitement, aucun effet de la rTMS n'est observé entre le groupe actif et le groupe placebo pour le taux de bonnes réponses aux essais congruents ($U=58$; $p=0,126$), incongruents ($U=75$; $p=0,486$) ou concernant le TR (congruent : $U=102$; $p=0,581$; incongruent : $U=89$; $p=0,981$).

En ce qui concerne l'effet d'interférence, aucun effet du traitement n'est observé lorsque l'on compare les deltas (après-avant traitement) des deux groupes que ce soit pour le taux d'erreur ($F=1,161$; $p=0,292$) ou le temps de réponse ($F=2,407$; $p=0,133$). Néanmoins, les analyses post-hoc montrent un effet du traitement uniquement dans le groupe actif ($t=-2,253$; $p=0,041$) dans le sens d'une augmentation de l'effet d'interférence sur le taux d'erreurs.

Dans la tâche, on peut aussi mesurer l'effet d'une erreur sur l'essai suivant : Après une erreur, le temps de réponse est ralenti à l'essai suivant, c'est le post-error slowing (PES). On observe une différence entre les deux groupes (effet d'interaction groupe \times condition : $F=4,420$; $p=0,046$) avec une tendance à un effet d'augmentation du PES dans le groupe actif ($t=-2,038$; $p=0,061$).

Au niveau des corrélations entre les échelles cliniques et les résultats comportementaux à la tâche de flanker, on note qu'avant traitement et tous groupes confondus, la Y-BOCS est corrélée négativement à l'effet d'interférence sur le taux d'erreurs ($t=-0,394$; $p=0,042$).

Résultats IRMf

Trois types d'analyses sont effectuées en IRM : avant rTMS tous sujets confondus ; avant versus après rTMS tous sujets confondus (effet du temps) et différence entre le groupe actif et le groupe placebo au cours du temps (interaction groupe par temps).

Les données d'IRMf (**Tableau 6**) acquises avant les sessions rTMS dans les deux groupes ($n=29$) ont été regroupées pour étudier les régions activées obtenues par contraste portant sur l'effet d'interférence (essai incongruent – essai congruent) et sur la commission d'une erreur (réponse erronée – réponse correcte).

Concernant l'interférence, aucune activation n'est observée au seuil conservateur Family-Wise Error (FWE $p < 0,05$). On note pour un seuil moins strict (non corrigé $p < 0,001$) une activation du précuneus gauche (MNI : $x,y,z = -6,-50,44$) et une désactivation de plusieurs régions dont l'insula gauche ($x,y,z = -42,12,-14$), du cortex préfrontal dorsolatéral gauche

(x,y,z = -48,40,24) ; du noyau caudé droit (x,y,z = 18,8,10) ; du cortex pariétal gauche (x,y,z = -32,-48,42) et du putamen droit (x,y,z = 36,0,0).

Concernant les processus liés à la génération d'une erreur, plusieurs régions sont activées (FWE $p < 0,05$) : le gyrus frontal médian (x,y,z = -6,16,52), l'insula gauche (x,y,z = -34,24,16), le cortex préfrontal ventrolatéral droit (x,y,z = 46,24,8) et le cortex pariétal gauche (x,y,z = -54,-46,36). À l'inverse, les régions désactivées sont : le gyrus parahippocampique gauche (x,y,z = -36,-44,0) et le cortex cingulaire postérieur gauche (x,y,z = -8,-52,14).

L'effet du temps tous groupes confondus montre pour l'interférence un changement d'activité au niveau du cortex prémoteur droit (x,y,z = 26,-18,48) et de l'insula gauche (x,y,z = -42,14,-14) en non corrigé ($p < 0,001$). En revanche, rien n'est observé concernant les processus liés à l'erreur à un seuil corrigé (FWE) et non corrigé.

L'analyse d'interaction (groupe*temps) de l'effet d'interférence ne montre pas de différence au seuil corrigé (FWE). À un seuil plus bas (non corrigé, $p < 0,001$), on observe une interaction dans le cortex prémoteur dorsolatéral droit (x,y,z = 50,4,30), le cortex moteur droit (x,y,z = 42,-18,36), le cortex sensitif droit (x,y,z = 26,-36,50) et gauche (x,y,z = -60,-18,32) ; le cortex frontopolaire droit (x,y,z = 36,60,10) ; le gyrus frontal inférieur droit (x,y,z = 40,8,14) et le cortex visuel primaire gauche (x,y,z = -14,-86,2). Sur chacune de ces régions, on observe qualitativement une augmentation de l'activité liée au traitement dans le groupe actif. Aucun effet d'interaction groupe par temps est n'observé pour les processus liés à l'erreur à un seuil corrigé (FWE) ou non corrigé ($p < 0,001$).

	Régions Cérébrales	BA	Hem.	Coordonnées MNI			Valeur du Z
				x	y	z	
Tous sujets confondus avant traitement							
<i>Effet d'incongruence (NC)</i>							
Activation	Précuneus	31	G	-6	-50	44	3,4
Désactivation	Insula	8	G	-42	12	-14	3,86
	CPFDL	9	G	-48	40	24	3,34
	Noyau caudé		D	18	8	10	3,33
	Cortex pariétal	7	G	-32	-48	42	3,3
	Putamen		D	36	0	0	3,16
<i>Processus lié à une erreur (FWE)</i>							
Activation	Gyrus frontal médian	8	G	-6	16	52	5,32
	Insula	47	G	-34	24	-6	5,24
	CPFVL	45	D	46	24	8	4,8
	Cortex pariétal	39	G	-54	-46	36	4,59
Désactivation	Gyrus parahippocampique		G	-36	-44	0	5,05
	Cortex cingulaire postérieur	23	G	-8	-52	14	4,64
Effet du temps tous sujets confondus							
<i>Effet d'incongruence (NC)</i>							
	Cortex prémoteur	6	D	26	-18	48	3,7
	Insula		G	-42	14	-14	3,11
Interaction groupe par temps							
<i>Effet d'incongruence (NC)</i>							
	Cortex prémoteur dorsolatéral	6	D	50	4	30	4,26
	Cortex moteur		D	42	-18	36	3,9
	Cortex sensitif		D	26	-36	50	3,77
	Cortex sensitif		G	-60	-18	32	3,75
	Cortex frontopolaire	10	D	36	60	10	3,73
	Gyrus frontal inférieur	44	D	40	8	14	3,67
	Cortex visuel primaire		G	-14	-86	2	3,6

Tableau 6 : Régions cérébrales activées durant la tâche de flanker. BA = Brodmann Area ; CPFDL = Cortex préfrontal dorsolatéral ; Hem = Hémisphère ; FWE = Family wise error rate ; MNI = Montreal Neurological Institute ; NC = Non corrigé ; CPFVL = Cortex préfrontal ventrolatéral.

5.3 Discussion

Notre étude contrôlée, randomisée en double aveugle n'a pas pu mettre en évidence d'effet clinique de la stimulation par rTMS de l'AMS chez des patients atteints de TOC sévères. En effet, en comparant le groupe actif au groupe placebo, aucune différence significative n'est observée concernant la sévérité de la maladie (score à la Y-BOCS). Une amélioration clinique est ainsi observée dans les deux groupes (actif et placebo), cet effet pouvant être lié à la procédure générale et donc à un effet placebo. Quand on compare avec la littérature, ces résultats sont cohérents avec ceux de Mantovani et al. (2010) qui ne montrent pas de différence entre le groupe actif et le groupe placebo au niveau de la Y-BOCS. Gomes et al. (2012) montrent néanmoins un effet d'interaction groupe par temps. Si on s'intéresse aux trois études qui ont toutes stimulé l'AMS dans un protocole contrôlé randomisé en double aveugle, une amélioration clinique est observée dans les deux bras mais 2 sur 3 ne montrent pas d'effet d'interaction (Mantovani, Simpson, et al., 2010; et l'étude présentée dans cette thèse).

Parmi les paramètres de la rTMS, certains diffèrent entre les études, dont la méthode de localisation. Le système international EEG 10-20 est utilisé comme technique pour repérer la pre-AMS dans les précédentes études (Gomes et al., 2012; Mantovani, Simpson, et al., 2010), alors que la neuronavigation est utilisée dans notre protocole. La comparaison entre ces techniques montre une plus faible variabilité interindividuelle de la neuronavigation lors de la stimulation du CPFDL (Rusjan et al., 2010), même si la stimulation à l'aide du système EEG 10-20 peut donner des PEM plus faibles (Sparing, Buelte, Meister, Pauš, & Fink, 2008). La différence de méthode de localisation ne semble pas expliquer les différences de résultats cliniques.

Concernant le nombre de séances ou le nombre d'impulsions par séance, aucun consensus ne semble se dégager avec 1200 impulsions par séance (Gomes et al., 2012; Mantovani, Simpson, et al., 2010) contre 1500 impulsions pour notre protocole. De plus, Gomes et al. (2012) obtiennent un effet d'interaction après seulement deux semaines de stimulation alors que quatre semaines ne le confirment pas que ce soit pour Mantovani, Simpson, et al. (2010) ou pour notre protocole.

Les régions cérébrales identifiées lors de la tâche d'inhibition correspondent à ceux que l'on retrouve dans la littérature chez les patients atteints de TOC comme les sujets sains (Fitzgerald et al., 2005). Toutefois, on n'observe une désactivation de ces régions cérébrales

lors de processus lié à l'incongruence. Concernant les réseaux neuronaux activés lors de la génération d'erreur tel que l'insula, le CPFVL ou le cortex pariétal sont retrouvés dans la littérature (Grützmann et al., 2014). Les premiers résultats concernant l'effet de la rTMS montrent des changements d'activités cérébrales lors des processus liés à l'inhibition incluant des régions motrices mais également préfrontales.

5.4 Limites

Les résultats de notre étude ne confirment pas le potentiel clinique de la stimulation par rTMS sur l'AMS dans le TOC. Une limite de cette étude est le faible échantillon qui a pu être analysé. Un échantillon plus important serait nécessaire pour évaluer l'impact de la rTMS comme traitement additionnel du TOC.

De plus, le placement de la bobine au niveau de l'AMS bilatérale n'est peut-être pas le plus approprié du fait d'une asymétrie interhémisphérique présente avant rTMS et « normalisée » après stimulation (Mantovani et al., 2013; Mantovani, Simpson, et al., 2010).

Au niveau des données d'imageries, aucune région n'est activée lors de la génération d'erreur. Cette absence de résultat pourrait être expliquée par le faible nombre d'erreur par patient.

Les paramètres de stimulation de la rTMS ne sont pas encore optimaux pour diminuer efficacement les symptômes des patients atteints de TOC. Ainsi, même si la rTMS sur l'AMS ne semble pas montrer d'effets cliniques chez ces patients, les paramètres comme l'intensité, la position de la sonde ou l'orientation de la bobine peuvent inverser l'effet de la rTMS au niveau clinique. Ainsi, la présence dans notre étude sur l'AMS d'un système de localisation basé sur des repères anatomiques et non fonctionnels pourrait diminuer l'effet de la rTMS en stimulant à un mauvais endroit.

Au niveau clinique, les patients ont été inclus en fonction de critères qui sont principalement liés à la résistance aux traitements. Cette résistance aux traitements peut résulter de processus physiopathologiques différents chez différents patients. Cette sélection ne tient pas compte non plus du type de TOC (rapport obsession/compulsion) ou de la thématique associée pouvant jouer un rôle dans l'efficacité de la rTMS sur l'AMS.

De plus, l'effet de la rTMS pourrait être diminué par la présence des traitements médicamenteux dans les études. Pour le traitement de la dépression, l'efficacité de la rTMS a été prouvée en l'absence de traitement médicamenteux (O'Reardon et al., 2007).

5.5 Conclusion

Bien que notre étude présente des limites, son originalité est d'évaluer l'impact de la rTMS chez des patients résistants à la plupart des traitements. En effet, les patients résistants à la clomipramine ou à au moins deux IRS combiné à une TCC étaient exclus de l'étude de Mantovani, Simpson et al. (2010), et les critères de résistance dans l'étude de Gomes et al. (2012) n'incluaient pas un échec à une TCC. Le niveau de résistance des patients est différent entre les études, notre étude ayant les critères de résistance les plus élevés. D'autres études sont encore nécessaires pour comprendre l'effet de la rTMS sur les réseaux neuronaux et sur la symptomatologie du TOC.

Discussion et perspectives

6 Discussion

Le Trouble Obsessionnel Compulsif est une maladie psychiatrique touchant 2,5 à 4% de la population sur une vie entière (Karno M, Golding JM, Sorenson SB, & Burnam M, 1988; Weissman et al., 1994). Les traitements de première intention pour le TOC sont les médicaments (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) et la thérapie cognitivo-comportementale (basée notamment sur l'exposition avec prévention de la réponse). Néanmoins, 40% des patients ne montrent pas d'amélioration clinique. Aussi, il est nécessaire de se tourner vers d'autres types de traitements innovants comme la rTMS.

Cette technique de stimulation est utilisée dans le traitement de la dépression et également dans le traitement des hallucinations auditivo-verbales. Plusieurs études que l'on peut classifier en fonction des régions stimulées ont évalué la rTMS dans le traitement du TOC. Concernant le CPFDL, la rTMS ne semble pas améliorer significativement les patients par rapport à une condition contrôle. La stimulation de la région orbito-frontale améliore dans une étude l'état clinique des patients mais elle n'a été peu étudiée dû aux difficultés techniques qu'elle présente. La dernière cible testée est l'AMS, cible pour laquelle l'effet thérapeutique est le plus efficace comparé au placebo, mais ne bénéficiant que d'une étude positive contrôlée randomisée.

6.1 Effet clinique de la rTMS sur l'AMS

Lors de notre étude multicentrique randomisée en double aveugle, nous avons testé l'effet de quatre semaines de rTMS sur l'AMS à 1 Hz et à 100% du seuil moteur chez des patients atteints de TOC. Les résultats ne montrent pas d'effet clinique significatif chez les patients stimulés activement comparé au bras placebo. Nous n'observons pas non plus d'effet significatif sur les symptômes dépressifs.

En accord avec l'étude de Mantovani, Simpson, et al. (2010), on ne retrouve pas après quatre semaines de stimulation d'effet d'interaction sur le TOC avec comme critère principal la Y-BOCS. Une autre étude portant sur une durée de deux semaines montre quant à elle, un effet d'interaction sur le score à la Y-BOCS (Gomes et al., 2012). Au vu de ces résultats, l'effet de la rTMS sur l'AMS ne semble pas montrer une efficacité sur les symptômes obsessionnels compulsifs.

Une autre hypothèse pour expliquer l'absence de résultat significatif dans notre étude serait que l'effet temporaire à deux semaines de stimulation retrouvé dans l'étude de Gomes et al., (2012) disparaîtrait à quatre semaines de stimulation (Mantovani, Simpson, et al., 2010). Néanmoins, cette inversion est peu plausible du fait d'une absence d'études dans la littérature avec des effets similaires.

Toutefois, les résultats cliniques des études comportant quatre semaines de stimulation montrent une diminution de la Y-BOCS dans le bras actif et le bras placebo. De plus, l'étude de Mantovani, Simpson, et al. (2010) montre un effet clinique pour le groupe actif (comparé au groupe placebo) sur une échelle secondaire qui est la Y-BOCS-SR (auto-évaluation des symptômes obsessionnels compulsifs). Cette dernière est corrélée à la Y-BOCS et dispose d'une bonne sensibilité (Grabill et al., 2008). Elle serait ainsi un témoin d'une amélioration clinique non observable avec la Y-BOCS dû aux nombres trop faibles de patients par groupe. De plus, toutes ces études utilisent une bobine « placebo » et celle-ci a récemment montré un effet physiologique (Opitz et al., 2015) en utilisant un protocole de type cTBS. Si un protocole à 1 Hz avec une bobine « placebo » a une action neurophysiologique, l'effet de la rTMS sur l'AMS serait une région prometteuse car pour les trois études, une amélioration des symptômes obsessionnels-compulsifs avant/après traitement dans les bras actifs est observée. Mais des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse ainsi que la mise en place d'une condition placebo plus efficace.

6.2 Le CPFDL, une piste thérapeutique sous-estimée

Parmi les différentes cibles étudiées en rTMS dans le traitement du TOC, le CPFDL ne montrait pas d'efficacité dans les études randomisées en double aveugle (Alonso et al., 2001; Mansur et al., 2011; Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007; Sarkhel et al., 2010a). Néanmoins, il semble que la technique de localisation dans toutes ces études est la même : 5 cm en avant du cortex moteur. L'utilisation de ce procédé pour cibler le CPFDL n'est pas optimal : en effet, pour 64% des patients, c'est en réalité le cortex prémoteur dorsolatéral qui est ciblé et pour 34% des patients le CPFDL (Ahdab et al., 2010). En se basant sur cette étude, la littérature de la rTMS sur le TOC en ciblant le CPFDL porte en réalité sur le cortex prémoteur dorsolatéral. Or le CPFDL est retrouvé dysfonctionnel dans la symptomatologie du TOC et il est activé lors d'une tâche de provocation de symptômes chez les patients atteints de TOC

(Rotge et al., 2008). Cette région fait partie d'un réseau cortico-sous-cortical dysfonctionnel incluant également le noyau caudé (Rotge et al., 2008). Ces deux régions sont connecté selon le modèle proposé par Alexander (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1986), confirmé en imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI ; Leh, Ptito, Chakravarty, & Strafella, 2007). Comme l'un des avantages de la rTMS est de pouvoir moduler l'activité cérébrale d'un réseau, la stimulation d'une région corticale serait porte d'entrée du réseau neuronal qu'il soit au repos ou impliqué dans une tâche cognitive (Bestmann, Baudewig, Siebner, Rothwell, & Frahm, 2004; Gaudeau-Bosma et al., 2012; Li et al., 2004). Ainsi, un réseau neuronal incluant le noyau caudé et le CPFDL peut être modulé par rTMS en positionnant la bobine sur ce dernier (Gaudeau-Bosma et al., 2012). Le CPFDL est donc potentiellement une cible de stimulation pour le traitement des TOC par rTMS comme en témoigne les récentes études publiées : sur l'utilisation d'une fréquence de 20 Hz (Haghighi et al., 2015) ; sur les effets de la rTMS sur la régulation des émotions dans le TOC (de Wit et al., 2015) ou sur la prise en compte de l'état mental du patient atteint de TOC lors de la séance de TMS (Pedapati et al., 2015).

Modèle de normalisation : sujets sains ou apparentés ?

L'approche thérapeutique en TMS consiste à moduler des régions cérébrales reconnus comme dysfonctionnelles. Pour les identifier, l'activité cérébrale de ces régions est comparée entre les patients atteints de TOC et un échantillon appareillé de sujets sains. Ainsi, le COF et le CCA sont retrouvé hyperactivé chez des patients atteints de TOC comparé aux sujets sains (Rotge et al., 2008). Néanmoins, des études comparant les apparentés aux patients et aux sujets sains montrent qu'une population intermédiaire dispose d'un fonctionnement cognitif très spécifique (de Vries et al., 2014; Riesel et al., 2011). Ainsi, lors d'une tâche de mémoire de travail, les apparentés comparés aux sujets sains ont une activité plus importante au niveau du DLPFC bilatéral, prémoteur gauche/pré-AMS, CCA, cortex pariétaux bilatéral. De même, les apparentés comparé aux patients ont une activité du CCA plus élevé (de Vries et al., 2014). Les apparentés qui sont des sujets sains avec une proximité génétique et environnementale plus proche des patients atteints de TOC ont un fonctionnement cérébral différent des sujets sains non apparentés. Comme la rTMS est utilisée pour normaliser l'activité cérébrale en comparant les réseaux neuronaux des patients avec les sujets sains, on pourrait émettre l'hypothèse de rapprocher le fonctionnement cérébral des patients avec les apparentés et non pas avec les sujets sains non apparentés. Ainsi, pour normaliser l'activité cérébrale du CCA, on chercherait

à l'inhiber pour la faire correspondre à celle des sujets sains, alors qu'on l'augmenterait pour la faire correspondre à celle des apparentés.

6.3 Paramètres potentiellement pertinents de la rTMS à visée thérapeutique dans le TOC

Certains paramètres en rTMS peu pris en compte dans les études sur le TOC nécessitent d'être approfondis et présentent un intérêt d'un point de vue thérapeutique :

Quelle région choisir et comment la cibler

Le réseau cortical identifié comme dysfonctionnel dans le TOC implique principalement le COF et le CCA (Haynes & Mallet, 2010; Rotge et al., 2008). Ces deux régions sont impliquées dans des boucles cortico-sous-corticales différentes (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1986) qui sont dysfonctionnelles dans le TOC. Néanmoins, au niveau sous-cortical, les boucles ont la particularité de se rapprocher les unes des autres au point de se chevaucher et de s'entrecroiser (S. N. Haber, Kim, Mailly, & Calzavara, 2006; Yelnik, 2008). Ainsi, le COF, le CCA, le CPFDL et le CPFVL parties de différentes boucles sous-corticales qui ont la particularité de se chevaucher au niveau sous-cortical. La rTMS ayant un effet sur un réseau cortico-sous-cortical (Bestmann et al., 2004; Gaudeau-Bosma et al., 2012; Li et al., 2004), il serait possible de moduler le circuit cortico-sous cortical incluant le COF en stimulant par exemple celui du CPFDL.

Une autre approche anatomique serait de moduler la voie sous-cortico-corticale et de stimuler indirectement le thalamus, en particulier les noyaux ventraux antérieur et latéral, via le CPFDL et l'AMS. Ces deux noyaux reçoivent l'input afférent de deux noyaux de sortie des ganglions de la base, la substance noire *pars reticulata* et le globus pallidus interne, noyaux recevant l'information convergente des ganglions de la base.

Ensuite, pour cibler une région, une grande partie de la littérature de la rTMS sur le TOC se base sur des techniques de localisation qui ont une variabilité interindividuelle élevée (Rusjan et al., 2010) et dont la correspondance avec une région anatomique n'est pas toujours

évidente (Ahdab et al., 2010). Aussi, la technique de localisation qui semble la plus précise aujourd'hui est de cibler en fonction de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle du participant. L'une des tâches propice à activer les réseaux neuronaux impliqués dans le TOC serait une tâche de provocation de symptômes (Banca et al., 2015; Rotge et al., 2008). L'autre possibilité serait de se baser sur la connectivité fonctionnelle d'une région ou d'un circuit connu comme dysfonctionnelle (M. D. Fox, Liu, & Pascual-Leone, 2013).

L'orientation de la bobine

Selon l'orientation de la bobine par rapport au gyrus différents types d'interneurones sont activés (Hamada et al., 2013). L'effet le plus important sur la réponse motrice est obtenu avec une orientation de la bobine perpendiculaire au gyrus (Kammer et al., 2007; L. Richter et al., 2013). Néanmoins, cette orientation n'est pas forcément la plus optimale pour activer des circuits liés à la physiopathologie ou à la cognition. De plus, au sein d'une région, l'orientation de la bobine active différents types d'interneurones dont l'effet peut être différent sur un processus cognitif ou selon le processus physiopathologique concerné.

L'intensité de stimulation : différents effets de la rTMS ?

L'intensité de stimulation est définie en fonction du seuil moteur et permet de délivrer la quantité d'énergie qui va être envoyée à chaque impulsion. Pour faire de la rTMS, l'intensité est soit supérieure, inférieure ou égale au seuil moteur, l'intensité inférieure étant associée généralement à une fréquence de stimulation inhibitrice. Mais la question de l'effet de l'intensité sur les réseaux neuronaux est mal connue. Ainsi, en IRM, on observe que l'augmentation de l'intensité est corrélée à une augmentation de l'activité de la région stimulée et des régions connectées (Speer et al., 2003). De plus, en fonction de l'intensité, Fox et al. (2006) enregistrent sur 600 essais un PEM 18 fois lorsque le SM est à 75% ; 352 fois à 100% du SM et 581 fois à 125% du SM. Donc, une région à distance de la région stimulée par rTMS et connectée anatomiquement peut être stimulée indirectement par rTMS. En fonction de l'intensité, le nombre d'impulsions (via les neurones pyramidaux) sur la région à distance va être modulé, modifiant par la même occasion la fréquence des PA sur cette région (qui détermine l'effet inhibiteur et excitateur). De plus, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une intensité sous le SM va uniquement moduler la région sous la bobine de rTMS, les autres

régions étant moduler par la suite du à l'interaction avec la région modulée. Enfin, une intensité très faible correspondant à celui d'une bobine placebo (< 5%) serait également capable de moduler l'activité de la région cérébrale ainsi que des régions connectés (Opitz et al., 2015) dont le mécanisme est également mal connu.

Différentes intensités pourraient ainsi avoir des effets cliniques différents sachant que parmi les études portant sur la rTMS dans le TOC, indépendamment de la cible de stimulation, c'est l'intensité à 80% du seuil moteur qui donne un effet thérapeutique significatif comparé à un groupe contrôle (Ma et al., 2014; Ruffini et al., 2009). De plus, l'extrapolation du seuil moteur sur des régions associatives n'a jamais été démontré et nécessite de rester prudent dans l'interprétation des résultats.

7 Perspectives

Les résultats non homogènes de l'effet de la rTMS sur le TOC suggèrent la prudence quant aux conclusions de l'inefficacité d'un tel traitement. Les analyses des données d'imageries étant en cours, des corrélations entre l'activité du CCA et les données comportementales (cliniques ou cognitives) pourraient expliquer l'absence d'effets cliniques. Que ce soit d'un point de vue clinique, neurophysiologique, physique ou méthodologique, plusieurs facteurs peuvent expliquer les difficultés à répliquer les études rTMS sur le TOC. Néanmoins, elle présente des avantages par rapport aux traitements conventionnels et compléter ou interagir avec ces derniers. Contrairement à un traitement médicamenteux, la rTMS comme la tDCS ou la SCP, permet de moduler pendant une période très courte le fonctionnement cérébral donnant un accès aux étapes temporelles de génération et d'extinction d'un symptôme obsessionnel et compulsif (de Wit et al., 2015). De plus, là où jusqu'à présent la rTMS avait un effet sur une région et par extension sur tous les processus cognitifs impliquant cette région, une forme d'interaction est possible entre le processus en cours et la rTMS (Isserles et al., 2012; Silvano, Muggleton, Cowey, & Walsh, 2007). Cette interaction peut être étudiée en prenant en compte l'état physiologique neuronal au moment de la séance de rTMS (ou « state-dependancy »). De plus, il est possible d'observer les modifications physiologiques apportées par la rTMS en la couplant avec l'électroencéphalographie ou la magnétoencéphalographie, indiquant l'état de synchronisation entre deux régions avant, pendant et après la rTMS. Ainsi, l'extinction d'un

TOC par rTMS pourrait être envisageable dans un avenir proche, permettant la désynchronisation et la resynchronisation d'un nouvel ensemble de régions cérébrales, lors d'une tâche de provocation de symptômes ou d'une thérapie cognitive et comportementale.

Conclusion

L'ensemble de ce travail nous a permis de mettre en évidence une modification de l'activité cérébrale lors d'une tâche cognitive après plusieurs séances de rTMS chez des sujets sains. Celle-ci module l'activité cérébrale d'une région spécifique sollicitée par la tâche et par conséquent le réseau qui y est associé. Chez les patients atteints de TOC, l'activité cérébrale associée à une tâche cognitive est également modulée après plusieurs séances de rTMS avec un effet discret sur les performances cognitives mais sans effet sur la symptomatologie clinique.

L'approfondissement des connaissances théoriques et techniques est proposé comme piste de recherche pour comprendre l'interaction, entre la rTMS, les réseaux neuronaux impliqués dans le TOC et l'état mental du patient lors de la séance. Aussi, l'avenir de la recherche sur la stimulation magnétique et de la compréhension du TOC sont riches en découvertes potentielles.

TABLE DES ABREVIATIONS

ADM : *Abductor Digiti Minimi*
AMS : Aire motrice supplémentaire (Supplementary Motor Area)
APB : *Abductor pollicis brevis*
BA : Aire de Brodmann (Brodmann Area)
BAI : Inventaire d'anxiété de Beck (Beck Anxiety Inventory)
BAS : Courte échelle d'anxiété (Brief Anxiety Scale)
BDI : Inventaire de dépression de Beck (Beck Depression Inventory)
CCA : Cortex cingulaire antérieur (Anterior Cingulate Cortex)
CGI-S : Impression globale clinique – Sévérité (Clinical Global Impression – Severity)
COF : Cortex OrbitoFrontal (OrbitoFrontal Cortex)
CRN : Bonne réponse reliée à la négativité (Correct Related Negativity)
CSP : Période de silence corticale (Cortical Silent Period)
cTBS : Stimulation par salves Théta continue (continuous Théta-Burst Stimulation)
CPFDL : Cortex PréFrontal DorsoLatéral (DorsoLateral PreFrontal Cortex)
CPFVL : Cortex Préfrontal VentroLatéral (Ventral Lateral PreFrontal Cortex)
CPFVM : Cortex Préfrontal VentroMédian (Ventral Median PreFrontal Cortex)
CPP : Comité de Protection des Personnes
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSST : Tâche de Substitution de codes (Digit Symbol Substitution Test)
DTI : Imagerie par Tenseur de Diffusion (Diffusion Tensor Imaging)
EEG : ElectroEncéphaloGramme (Electroencephalography)
EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement
EI : Évènements indésirables
EMG : ElectroMyoGramme
EPSP : Potentiel Post-Synaptique Excitateur (Excitatory postsynaptic potential)
ERN : Erreur liée à la négativité (Error Related Negativity)
FEF : Frontal Eye Field
FWHM ; Full-Width-at-Half-Maximum
FWE : Taux d'erreur conservateur (Family Wise-Error rate)
GABA : Acide gamma –aminobutyrique (Gamma-Aminobutyric Acid)
GLM : Modèle Linéaire Général (General Linear Model)
HAD : Échelle de dépression et d'anxiété (Hospital Anxiety and Depression scale)
HARS : Échelle d'Hamilton évaluant l'Anxiété (Hamilton Anxiety Rating Scale)
HDRS : Échelle d'Hamilton évaluant la Dépression (Hamilton Depression Rating Scale)
HRF : Réponse hémodynamique canonique (Hemodynamic Response Function)
ICF : Intervalle cortical facilitateur (Intra Cortical Facilitation)
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
ISI : Intervalle InterStimulus
iTBS : Stimulation par salves Théta intermittente (intermittent Théta-Burst Stimulation)
LICI : Long intervalle cortical inhibiteur (Long Interval Cortical Inhibition)
LPO : Liste des Pensées Obsessionnelles
LTD : Dépression à long terme (Long-Term Depression)
LTP : Potentialisation à long terme (Long-Term Potentialisation)
MADRS : L'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)
MNI : Montréal National Institute

MOCI : Inventaire des obsessions de Maudsely (Maudsely Obsessionnal Inventory)
 NC : Non Corrigé (No corrected)
 NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique (N-Méthyl-D-Aspartic acid)
 PA : Potentiel d'Action (Action Potential)
 PAS : Paire de Stimulation par Association (Paired Associative Stimulation)
 PEM : Potentiel Évoqué Moteur (Motor Evoked Potentiel)
 PES : Ralentissement après une erreur (Post-Error Slowing)
 PET-Scan : Tomoscintigraphie par émission de positons (Positron Emission Tomography)
 PGI : Impression globale du patient (Patient Global Impression)
 PPS : Stimulation par Paire d'impulsion (Paired Pulse Stimulation)
 QPS : Stimulation par impulsion quadruple (Quadruple Pulse Stimulation)
 RAVLT : Test d'apprentissage audio-verbale de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test)
 RFX : Effets Aléatoires (Random Effects)
 ROI : Région d'intérêt (Région Of Interest)
 rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)
 SAI : Afférence inhibitrice à courte latence (Short latency Afferent Inhibition)
 SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
 SICF : Petit intervalle intracortical facilitateur (Short Interval intraCortical Facilitation)
 SICI : Petit intervalle intracortical inhibiteur (Short Interval intraCortical Inhibition)
 SM : Seuil Moteur (Motor Threshold)
 STN : Noyau sub-thalamique (Sub-Thalamic Nucleus)
 TAN : Neurones toniques (Tonically active neurons)
 TBS : Stimulation par salves Théta (Théta-Burst Stimulation)
 TCC : Thérapies cognitives et comportementales
 tDCS : Stimulation transcrânienne par courant continue (transcranial Direct Current Stimulation)
 TMS : Stimulation magnétique transcrânienne (Transcranial Magnetic Stimulation)
 TMT : Test de la piste balisée (Trail Making Test)
 TOC : Trouble Obsessionnel-Compulsif (Obsessive-Compulsive Disorder)
 TR : Temps de Réaction (Reaction Time)
 WAIS : Échelle d'intelligence chez l'adulte de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale)
 Y-BOCS : L'échelle d'obsessions et compulsions de Yale-Brown (Yale-Brown Obsessives Compulsives Scale)
 Y-BOCS-SR : Auto-évaluation de l'échelle d'obsessions et compulsions de Yale-Brown (Yale-Brown Obsessives Compulsives Scale-Self Rating)
 Zung-SAS : Auto-questionnaire de Zung évaluant l'anxiété (Zung Self-Rating Anxiety Scale)

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : Critères du DSM 5 du trouble obsessionnel-compulsif.....	25
Figure 2: Symptômes selon la Checklist de la Y-BOCS	277
Figure 3 : Représentation schématique des 4 facteurs de Leckman	27
Figure 4 : Design en block d'une tâche de <i>n</i> -back.....	30
Figure 5 : Résultats comportementaux en fonction de la charge cognitive	31
Figure 6 : Effet de la charge en mémoire de travail sur les performances.....	33
Figure 7 : Différentes conditions dans la tâche de flanker.....	35
Figure 8 : Error Related Negativity (ERN) et Correct Related negativity (CRN).....	38
Figure 9 : Les cinq circuits cortico-sous-corticaux.....	47
Figure 10 : Génération d'un champ magnétique à partir d'un courant électrique	55
Figure 11 : Génération d'un potentiel d'action à partir d'une impulsion de TMS	57
Figure 12 : Observer l'effet du champ magnétique sur un neurone.	57
Figure 13 : Effet de l'angle de l'axone lors de la TMS	58
Figure 14 : Position de l'axone pour déclencher un potentiel d'action	59
Figure 15 : Activité neuronale suite à une stimulation magnétique.....	60
Figure 16 : Enregistrement de l'activité neuronale lors d'une impulsion de TMS.....	61
Figure 17 : Type de champ magnétique généré par TMS.....	61
Figure 18 : Réponse neuronale en fonction de l'intensité.....	62
Figure 19 : Activité basale après une impulsion de TMS.....	63
Figure 20 : Impact de l'orientation de la bobine sur le muscle.....	66
Figure 21 : Différentes orientations de la sonde sur le PEM.	66
Figure 22 : Réponse du cortex moteur lors de la stimulation par TMS.....	67
Figure 23 : Effet du courant biphasique et monophasique	68
Figure 24 : Orientation de la sonde par rapport au cortex occipital.....	69
Figure 25 : Effet de l'interval interstimulus (ISI) sur la réponse EMG	70
Figure 26 : Réponses EMG à une impulsion de TMS	71
Figure 27 : Tableau récapitulatif des différents effets de deux impulsions de TMS	72
Figure 28 : Interaction d'une activité visuelle évoquée avec une impulsion de TMS	73
Figure 29 : PEM en fonction de la fréquence de stimulation	76
Figure 30 : Différents types de paramètre TBS possible	78
Figure 31 : Différents protocoles de TMS	78
Figure 32 : Effet sur le PEM d'une séance de TBS.	79
Figure 33 : Effet de plusieurs sessions de rTMS sur le délai de saccade oculaire.....	80
Figure 34 : Effet cumulatif de 30 jours de rTMS.....	80
Figure 35 : Effet d'une séance prolongée	84
Figure 36 : Effet de pattern par TBS précédé ou non d'une tâche motrice	84
Figure 37 : Position de la bobine de rTMS pour stimuler l'AMS	118
Figure 38 : Tâche de flanker	118

Tableaux

Tableau 1 : Études rTMS sur le CPFDL chez des patients atteints de TOC	944
Tableau 2 : Études rTMS sur les régions autre que le CPFDL ou le AMS.....	1011
Tableau 3 : Études rTMS sur la pré-AMS chez des patients atteints de TOC	1022
Tableau 4 : Démographie et échelles cliniques à l'inclusion	124
Tableau 5 : Résultats cliniques de l'effet de 4 semaines de rTMS.	125
Tableau 6 : Régions cérébrales activées durant la tâche de flanker	128

RÉFÉRENCES

- Abramovitch, A., Abramowitz, J. S., & Mittelman, A. (2013). The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 33*(8), 1163–1171. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.004>
- Abramovitch, A., & Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 5*, 24–36. <http://doi.org/10.1016/j.jocrd.2015.01.002>
- Abramowitz, J. S., Franklin, M. E., Schwartz, S. A., & Furr, J. M. (2003). Symptom Presentation and Outcome of Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 71*(6), 1049–1057. <http://doi.org/10.1037/0022-006X.71.6.1049>
- Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet, 374*(9688), 491–499. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60240-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60240-3)
- Abramowitz, J. S., Whiteside, S. P., & Deacon, B. J. (2006). The effectiveness of treatment for pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Behavior Therapy, 36*(1), 55–63.
- Adams, T. G., Badran, B. W., & George, M. S. (2014). Integration of Cortical Brain Stimulation and Exposure and Response Prevention for Obsessive-compulsive Disorder (OCD). *Brain Stimulation, 5*(7), 764–765.
- Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Goujon, C., & Lefaucheur, J.-P. (2010). Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 40*(1), 27–36. <http://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.001>
- Albensi, B. C., Oliver, D. R., Toupin, J., & Odero, G. (2007). Electrical stimulation protocols for hippocampal synaptic plasticity and neuronal hyper-excitability: Are they effective or relevant? *Experimental Neurology, 204*(1), 1–13. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.009>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences, 12*(10), 366–375.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences, 13*(7), 266–271.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*(1), 357–381.
- Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchón, J. M., ... Vallejo, J. (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.158.7.1143>
- Amassian, V. E., Eberle, L., Maccabee, P. J., & Cracco, R. Q. (1992). Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation.

- Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85(5), 291–301. [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90105-K](http://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90105-K)
- Aouizerate, B., Cuny, E., Martin-Guehl, C., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., ... Bioulac, B. (2004). Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression: case report. *Journal of Neurosurgery*, 101(4), 682–686.
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., & Burbaud, P. (2004). Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology*, 72(3), 195–221.
- Aouizerate, B., Martin-Guehl, C., Cuny, E., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., ... Burbaud, P. (2005). Deep Brain Stimulation for OCD and Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 162(11), 2192–2192. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2192>
- APA, Crocq, M.-A., & Guelfi, J.-D. (2015). DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5 ème édition. Retrieved August 15, 2015, from <http://www.livres-medicaux.com/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-5-eme-edition.html>
- Apicella, P. (2007). Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends in Neurosciences*, 30(6), 299–306.
- Arai, N., Okabe, S., Furubayashi, T., Terao, Y., Yuasa, K., & Ugawa, Y. (2005). Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 116(3), 605–613. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.020>
- Arana, A. B., Borckardt, J. J., Ricci, R., Anderson, B., Li, X., Linder, K. J., ... George, M. S. (2008). Focal electrical stimulation as a sham control for repetitive transcranial magnetic stimulation: Does it truly mimic the cutaneous sensation and pain of active prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation? *Brain Stimulation*, 1(1), 44–51. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2007.08.006>
- Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E., & Poyraz, A. K. (2007). Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive–compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 46–52.
- Badawy, A. A., El Sawy, H., & El Hay, M. A. (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the management of obsessive compulsive disorder. *Egyptian J Neurol Psychiatry Neurosurg*, 47, 393–7.
- Banca, P., Voon, V., Vestergaard, M. D., Philippiak, G., Almeida, I., Pocinho, F., ... Castelo-Branco, M. (2015). Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 138(3), 798–811. <http://doi.org/10.1093/brain/awu379>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106–1107.
- Bation, R., Poulet, E., Haesebaert, F., Saoud, M., & Brunelin, J. (2016). Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder: An open-

- label pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 153–157. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.10.001>
- Baxter Jr, L. R., Saxena, S., Brody, A. L., Ackermann, R. F., Colgan, M., Schwartz, J. M., ... Phelps, M. E. (1996). Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms: evidence from functional brain imaging studies in the human and nonhuman primate. In *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* (Vol. 1, pp. 32–47). Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/10229782>
- Baxter, L. R. (1990). Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1990-19748-001>
- Baxter, L. R. (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1993-25853-001>
- Baxter, L. R. (2003). Basal ganglia systems in ritualistic social displays: reptiles and humans; function and illness. *Physiology & Behavior*, 79(3), 451–460.
- Beech, H. R. (1971). Ritualistic activity in obsessional patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 15(4), 417–422. [http://doi.org/10.1016/0022-3999\(71\)90022-5](http://doi.org/10.1016/0022-3999(71)90022-5)
- Belger, A., Puce, A., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P., McCarthy, G., & others. (1998). Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Human Brain Mapping*, 6(1), 14–32.
- Berlim, M. T., Neufeld, N. H., & Van den Eynde, F. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive–compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 999–1006. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.022>
- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., & Frahm, J. (2004). Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *European Journal of Neuroscience*, 19(7), 1950–1962. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03277.x>
- Bijsterbosch, J. D., Lee, K.-H., Hunter, M. D., Wilkinson, I. D., Farrow, T., Barker, A. T., & Woodruff, P. W. (2013). The effect of head orientation on subarachnoid cerebrospinal fluid distribution and its implications for neurophysiological modulation and recording techniques. *Physiological Measurement*, 34(3), N9.
- Black, D., Monahan, P., Gable, J., Blum, N., Clancy, G., & Baker, P. (1998). Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(8), 420–425.
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M. B., & Leckman, J. F. (2006). A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 622–632.
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M. C., Pittenger, C., & Leckman, J. F. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165(12), 1532–1542. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020320>

- Blom, R. M., Figeo, M., Vulink, N., & Denys, D. (2011). Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Different Targets. *Current Psychiatry Reports*, 13(4), 289–294. <http://doi.org/10.1007/s11920-011-0205-3>
- Bouvard, M. (2003). *Les troubles obsessionnels compulsifs*. Masson.
- Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B. J., & Hallett, M. (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(1), 132–136.
- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, & et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 595–606. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830070041008>
- Brunelin, J., Galinowski, A., & Januel, D. (2009). *Stimulation magnétique transcrânienne: principes et applications en psychiatrie*. Groupe de Boeck. Retrieved from https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=ye0vGjnYvQAC&oi=fnd&pg=PA5&dq=stimulation+magn%C3%A9tique+transcrânienne+solal&ots=p_Rf3k9QGY&sig=xedg27IkktFawhUBBHzTwhMImZ0
- Burt, T., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(01), 73–103.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222.
- Camfield, D. A., Sarris, J., & Berk, M. (2011). Nutraceuticals in the treatment of Obsessive Compulsive Disorder (OCD): A review of mechanistic and clinical evidence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 887–895. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.02.011>
- Cárdenas-Morales, L., Nowak, D. A., Kammer, T., Wolf, R. C., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2010). Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topography*, 22(4), 294–306.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(4), 1944–1948.
- Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., & Khanna, S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1735–1740.
- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(3), 399–419.
- Chatham, C. H., Claus, E. D., Kim, A., Curran, T., Banich, M. T., & Munakata, Y. (2012). Cognitive Control Reflects Context Monitoring, Not Motoric Stopping, in Response Inhibition. *PLoS ONE*, 7(2), e31546. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0031546>
- Chen, R., Cros, D., Curra, A., Di Lazzaro, V., Lefaucheur, J.-P., Magistris, M. R., ... Ziemann, U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report

- of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 504–532. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.014>
- Christian, C. J., Lencz, T., Robinson, D. G., Burdick, K. E., Ashtari, M., Malhotra, A. K., ... Szeszko, P. R. (2008). Gray matter structural alterations in obsessive-compulsive disorder: Relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 164(2), 123–131.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. Retrieved from <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/62513>
- Cohen, J. E., & Anglin, L. (2009). Outlet density: a new frontier for tobacco control. *Addiction*, 104(1), 2–3.
- Cottraux, J., Yao, S. N., Lafont, S., Mollard, E., Bouvard, M., Sauteraud, A., ... Dartigues, J.-F. (2001). A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(6), 288–297.
- Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Barr, M. S., Maller, J. J., Chen, R., & Fitzgerald, P. B. (2008). Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 33(12), 2860–2869.
- Daskalakis, Z. J., Möller, B., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Experimental Brain Research*, 174(3), 403–412.
- Day, B. L., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., De Noordhout, A. M., Nakashima, K., Shannon, K., & Marsden, C. D. (1989). Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain*, 112(3), 649–663.
- Deichmann, R., Gottfried, J. ., Hutton, C., & Turner, R. (2003). Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *NeuroImage*, 19(2), 430–441. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00073-9](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00073-9)
- Denys, D., Mantione, M., Figeet, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., ... Schuurman, R. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(10), 1061–1068. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.122>
- De Vries, F. E., de Wit, S. J., Cath, D. C., van der Werf, Y. D., van der Borden, V., van Rossum, T. B., ... van den Heuvel, O. A. (2014). Compensatory Frontoparietal Activity During Working Memory: An Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 76(11), 878–887. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.021>
- De Wit, S. J., van der Werf, Y. D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J. P., van Oppen, P., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2015). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 1–15. <http://doi.org/10.1017/S0033291715001026>
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., ... Rothwell, J. (2001). The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 138(2), 268–273.

- Durand, D., Ferguson, A. S., & Dalbaste, T. (1989). Induced electric fields by magnetic stimulation in non-homogeneous conducting media. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 1989. Images of the Twenty-First Century., Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in* (pp. 1252–1253 vol.4). <http://doi.org/10.1109/IEMBS.1989.96179>
- D'Urso, G., Brunoni, A. R., Anastasia, A., Micillo, M., de Bartolomeis, A., & Mantovani, A. (2015). Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*, 1–5. <http://doi.org/10.1080/13554794.2015.1045522>
- Endrass, T., Klawohn, J., Schuster, F., & Kathmann, N. (2008). Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions. *Neuropsychologia*, 46(7), 1877–1887. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.001>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143–149. <http://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Fan, J., Hof, P. R., Guise, K. G., Fossella, J. A., & Posner, M. I. (2008). The Functional Integration of the Anterior Cingulate Cortex during Conflict Processing. *Cerebral Cortex*, 18(4), 796–805. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm125>
- Feldman, D. E. (2012). The Spike-Timing Dependence of Plasticity. *Neuron*, 75(4), 556–571. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.001>
- Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Gehring, W. J., Abelson, J. L., Himle, J. A., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2005). Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57(3), 287–294. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.038>
- Flores Alves dos Santos, J., & Mallet, L. (2013). Le trouble obsessionnel compulsif. *Médecine/sciences*, 29(12), 1111–1116. <http://doi.org/10.1051/medsci/20132912014>
- Fox, M. D., Liu, H., & Pascual-Leone, A. (2013). Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *NeuroImage*, 66, 151–160. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.082>
- Fox, P. T., Narayana, S., Tandon, N., Fox, S. P., Sandoval, H., Kochunov, P., ... Lancaster, J. L. (2006). Intensity modulation of TMS-induced cortical excitation: Primary motor cortex. *Human Brain Mapping*, 27(6), 478–487. <http://doi.org/10.1002/hbm.20192>
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309–1312.
- Galvani, L. (1791). De viribus electricitatis in motu musculari commentarius., (7), 363–418.
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, 204(2), 181–187. <http://doi.org/10.1007/s00221-010-2293-4>
- Gaudeau-Bosma, C., Moulier, V., Allard, A.-C., Sidhoumi, D., Bouaziz, N., Braha, S., ... Januel, D. (2012). Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: A randomized double blind study. *Brain Stimulation*. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.009>

- Gehring, W. J., & Fencsik, D. E. (2001). Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *The Journal of Neuroscience*, *21*(23), 9430–9437.
- Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D., & Classen, J. (2008). Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *18*(9), 2046–2053. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm239>
- George, M. S., & Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 301–316.
- Gilbert, A. R., Mataix-Cols, D., Almeida, J. R. C., Lawrence, N., Nutche, J., Diwadkar, V., ... Phillips, M. L. (2008). Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, *109*(1–2), 117–126. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.223>
- Goldsworthy, M. R., Pitcher, J. B., & Ridding, M. C. (2014). Spaced Noninvasive Brain Stimulation Prospects for Inducing Long-Lasting Human Cortical Plasticity. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1545968314562649.
- Gomes, P. V. O., Brasil-Neto, J. P., Allam, N., & Rodrigues de Souza, E. (2012). A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *24*(4), 437–443. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11100242>
- Gooding, D., Pinch, T., & Schaffer, S. (1989). *The Uses of Experiment: Studies in the Natural Sciences*. p212: Cambridge University Press.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The yale-brown obsessive compulsive scale: II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, *46*(11), 1012–1016.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., ... Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, *46*(11), 1006–1011.
- Grabill, K., Merlo, L., Duke, D., Harford, K.-L., Keeley, M. L., Geffken, G. R., & Storch, E. A. (2008). Assessment of obsessive-compulsive disorder: A review. *Journal of Anxiety Disorders*, *22*(1), 1–17. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.01.012>
- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., ... Murphy, D. L. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(6), 867–869.
- Greenberg, B. D., Ziemann, U., Harmon, A., Murphy, D. L., & Wassermann, E. M. (1998). Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *The Lancet*, *352*(9131), 881–882.
- Grehl, S., Viola, H. M., Fuller-Carter, P. I., Carter, K. W., Dunlop, S. A., Hool, L. C., ... Rodger, J. (2015). Cellular and Molecular Changes to Cortical Neurons Following Low Intensity Repetitive Magnetic Stimulation at Different Frequencies. *Brain Stimulation*, *8*(1), 114–123. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2014.09.012>

- Grützmann, R., Endrass, T., Kaufmann, C., Allen, E., Eichele, T., & Kathmann, N. (2014). Presupplementary Motor Area Contributes to Altered Error Monitoring in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.010>
- Guggisberg, A. G., Dubach, P., Hess, C. W., Wüthrich, C., & Mathis, J. (2001). Motor evoked potentials from masseter muscle induced by transcranial magnetic stimulation of the pyramidal tract: the importance of coil orientation. *Clinical Neurophysiology*, *112*(12), 2312–2319.
- Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience*, *20*(6), 2369–2382.
- Haber, S. N., Kim, K.-S., Maily, P., & Calzavara, R. (2006). Reward-Related Cortical Inputs Define a Large Striatal Region in Primates That Interface with Associative Cortical Connections, Providing a Substrate for Incentive-Based Learning. *Journal of Neuroscience*, *26*(32), 8368–8376. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0271-06.2006>
- Haghighi, M., Shayganfard, M., Jahangard, L., Ahmadpanah, M., Bajoghli, H., Pirdehghan, A., ... Brand, S. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves symptoms and reduces clinical illness in patients suffering from OCD – Results from a single-blind, randomized clinical trial with sham cross-over condition. *Journal of Psychiatric Research*, *68*, 238–244. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.020>
- Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M., & Rothwell, J. C. (2013). The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity. *Cerebral Cortex*, *23*(7), 1593–1605. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhs147>
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Enomoto, H., Shiio, Y., Mochizuki, H., ... Kanazawa, I. (2002). Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, *538*(1), 253–261.
- Haynes, W. I. A., & Mallet, L. (2010). High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *The European Journal of Neuroscience*, *32*(7), 1118–1127. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07418.x>
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2001). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biological Psychiatry*, *50*(1), 58–61.
- Heuvel, O. A. van den, Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B. M., ... Veltman, D. J. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, *132*(4), 853–868. <http://doi.org/10.1093/brain/awn267>
- Hikosaka, K., & Watanabe, M. (2000). Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 263–271.
- Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Pütz, B. (1996). Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *Journal of Neurophysiology*, *76*(1), 617–621.

- Holtzheimer, P. E., Russo, J., Claypoole, K. H., Roy-Byrne, P., & Avery, D. H. (2004). Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety, 19*(1), 24–30. <http://doi.org/10.1002/da.10147>
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation, 3*(2), 95–118. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Huang, Y.-Z., Chen, R.-S., Rothwell, J. C., & Wen, H.-Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology, 118*(5), 1028–1032. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.021>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron, 45*(2), 201–206. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Huff, W., Lenartz, D., Schormann, M., Lee, S.-H., Kuhn, J., Koulousakis, A., ... others. (2010). Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical Neurology and Neurosurgery, 112*(2), 137–143.
- Iezzi, E., Conte, A., Suppa, A., Agostino, R., Dinapoli, L., Scontrini, A., & Berardelli, A. (2008). Phasic Voluntary Movements Reverse the Aftereffects of Subsequent Theta-Burst Stimulation in Humans. *Journal of Neurophysiology, 100*(4), 2070–2076. <http://doi.org/10.1152/jn.90521.2008>
- Insel, T. R. (1988). Obsessive-compulsive disorder: a neuroethological perspective. *Psychopharmacology Bulletin, 24*(3), 365–369.
- Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2012). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder - A pilot study. *Brain Stimulation. http://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008*
- Iyer, M. B., Schleper, N., & Wassermann, E. M. (2003). Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Neuroscience, 23*(34), 10867–10872.
- Jaafari, N., Rachid, F., Rotge, J.-Y., Polosan, M., El-Hage, W., Belin, D., ... Pelissolo, A. (2012). Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 13*(3), 164–177. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.575177>
- Janet, P., & Raymond, F. (1903). *Les obsessions et la psychasthénie* (Vol. 2). Félix Alcan.
- Janssen, A. M., Rampersad, S. M., Lucka, F., Lanfer, B., Lew, S., Aydin, ü, ... Oostendorp, T. F. (2013). The influence of sulcus width on simulated electric fields induced by transcranial magnetic stimulation. *Physics in Medicine and Biology, 58*(14), 4881–4896. <http://doi.org/10.1088/0031-9155/58/14/4881>
- Kammer, T., Vorwerk, M., & Herrnberger, B. (2007). Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage, 36*(2), 313–321. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.001>
- Kang, J. I., Kim, C.-H., Namkoong, K., Lee, C.-I., & Kim, S. J. (2009). A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in

- obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(12), 1645–1651. <http://doi.org/10.4088/JCP.08m04500>
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB, & Burnam M. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five us communities. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1094–1099. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360042006>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593–602. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Khedr, E. M., Gilio, F., & Rothwell, J. (2004). Effects of low frequency and low intensity repetitive paired pulse stimulation of the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1259–1263.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, 55(4), 352–358.
- Kito, S., Fujita, K., & Koga, Y. (2008a). Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(1), 74–80. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20.1.74>
- Kito, S., Fujita, K., & Koga, Y. (2008b). Regional Cerebral Blood Flow Changes after Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychobiology*, 58(1), 29–36. <http://doi.org/10.1159/000154477>
- Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., Schultz, C. C., Sauer, H., & Schlösser, R. G. (2012). Aberrant anterior cingulate activation in obsessive-compulsive disorder is related to task complexity. *Neuropsychologia*, 50(5), 958–964. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.02.002>
- Kolin, A. (1959). Electromagnetic Blood Flow Meters: Implantable flow transducers facilitate circulatory studies in conscious and free-moving animals. *Science (New York, N.Y.)*, 130(3382), 1088–1097. <http://doi.org/10.1126/science.130.3382.1088>
- Komossa, K., Depping, A. M., Meyer, M., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD008141. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD008141.pub2>
- Krawczyk, D. C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(6), 631–664.
- Krikorian, R., Zimmerman, M. E., & Fleck, D. E. (2004). Inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Brain and Cognition*, 54(3), 257–259.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., ... Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 471(1), 501–519.
- Kumar, N., & Chadda, R. (2011). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor cortex in treatment refractory patients with obsessive compulsive disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(4), 340. <http://doi.org/10.4103/0019-5545.91909>

- Lacerda, A. L. T., Dalgalarondo, P., Caetano, D., Camargo, E. E., Etchebehere, E. C. S. C., & Soares, J. C. (2003). Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *123*(2), 125–134. [http://doi.org/10.1016/S0925-4927\(03\)00061-1](http://doi.org/10.1016/S0925-4927(03)00061-1)
- Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., ... others. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *154*(7), 911–917.
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... others. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206.
- Lefaucheur, J.-P., Ayache, S. S., Sorel, M., Farhat, W. H., Zouari, H. G., Ciampi de Andrade, D., ... Goujon, C. (2012). Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming: Analgesia induced by TBS-primed rTMS over M1. *European Journal of Pain*, *16*(10), 1403–1413. <http://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00150.x>
- Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, *419*(2), 113–118. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.049>
- Lisanby, S. H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., & Sackeim, H. A. (2001). Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biological Psychiatry*, *49*(5), 460–463.
- Li, X., Nahas, Z., Kozel, F. A., Anderson, B., Bohning, D. E., & George, M. S. (2004). Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biological Psychiatry*, *55*(9), 882–890. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.017>
- Loo, C. K., Taylor, J. L., Gandevia, S. C., McDarmont, B. N., Mitchell, P. B., & Sachdev, P. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some “sham” forms active? *Biological Psychiatry*, *47*(4), 325–331.
- Lucey, J. V., Costa, D. C., Blanes, T., Busatto, G. F., Pilowsky, L. S., Takei, N., ... Kerwin, R. W. (1995). Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *The British Journal of Psychiatry*, *167*(5), 629–634.
- Luks, T. L., Simpson, G. V., Dale, C. L., & Hough, M. G. (2007). Preparatory allocation of attention and adjustments in conflict processing. *NeuroImage*, *35*(2), 949–958. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.041>
- Maccabee, P. J., Amassian, V. E., Eberle, L. P., & Cracco, R. Q. (1993). Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *The Journal of Physiology*, *460*(1), 201–219.
- MacMaster, F. P., O’Neill, J., & Rosenberg, D. R. (2008). Brain Imaging in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(11), 1262–1272. <http://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185d2be>

- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44(1), 5–21.
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., ... Pelissolo, A. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England Journal of Medicine*, 359(20), 2121–2134. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., ... Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(25), 10661–10666. <http://doi.org/10.1073/pnas.0610849104>
- Mansur, C. G., Myczkowki, M. L., de Barros Cabral, S., Sartorelli, M. do C. B., Bellini, B. B., Dias, A. M., ... Marcolin, M. A. (2011). Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 14(10), 1389–1397. <http://doi.org/10.1017/S1461145711000575>
- Mantovani, A., Leckman, J. F., Grantz, H., King, R. A., Sporn, A. L., & Lisanby, S. H. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: Report of two cases. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2314–2315. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.011>
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(01), 95. <http://doi.org/10.1017/S1461145705005729>
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 9(1), 95–100. <http://doi.org/10.1017/S1461145705005729>
- Mantovani, A., Rossi, S., Bassi, B. D., Simpson, H. B., Fallon, B. A., & Lisanby, S. H. (2013). Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: An exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Research*, 210(3), 1026–1032. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.054>
- Mantovani, A., Simpson, H. B., Fallon, B. A., Rossi, S., & Lisanby, S. H. (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 13(2), 217–227. <http://doi.org/10.1017/S1461145709990435>

- Mantovani, A., Westin, G., Hirsch, J., & Lisanby, S. H. (2010). Functional magnetic resonance imaging guided transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *67*(7), e39–e40.
- Mataix-Cols, D. (2006). Deconstructing obsessive–compulsive disorder: A multidimensional perspective. *Current Opinion in Psychiatry*, *19*(1), 84–89.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S. L., Manzo, P. A., Jenike, M. A., & Baer, L. (1999). Use of Factor-Analyzed Symptom Dimensions to Predict Outcome With Serotonin Reuptake Inhibitors and Placebo in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *156*(9), 1409–1416. <http://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1409>
- Matteucci, C. (1840). *Essai sur les phénomènes électriques des animaux*.
- Ma, X., Huang, Y., Liao, L., & Jin, Y. (2014). A randomized double-blinded sham-controlled trial of a electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Chinese Medical Journal*, *127*(4). Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/8jq0z2md.pdf>
- McGuire, P. K., Bench, C. J., Frith, C. D., Marks, I. M., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *The British Journal of Psychiatry*, *164*(4), 459–468.
- Mills, K. R., Boniface, S. J., & Schubert, M. (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *85*(1), 17–21.
- Mink, J. W. (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette’s syndrome: a new hypothesis. *Pediatric Neurology*, *25*(3), 190–198.
- Modell, J. G., Mountz, J. M., Curtis, G. C., & Greden, J. F. (1989). Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1990-19897-001>
- Modirrousta, M., Shams, E., Katz, C., Mansouri, B., Moussavi, Z., Sareen, J., & Enns, M. (2015). The effect of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorders : Results from an open-label study. *Depression and Anxiety*, n/a–n/a. <http://doi.org/10.1002/da.22363>
- Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C., Filipovic, S., Bestmann, S., Berardelli, A., & Rothwell, J. (2001). Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Experimental Brain Research*, *140*(4), 453–459.
- Moliadze, V., Zhao, Y., Eysel, U., & Funke, K. (2003). Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *The Journal of Physiology*, *553*(2), 665–679. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.050153>
- Mondino, M., Haesebaert, F., Poulet, E., Saoud, M., & Brunelin, J. (2015). Efficacy of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Orbitofrontal Cortex in a Patient With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of ECT*. <http://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000218>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, *134*(4), 382–389.

- Mowrer, O. (1960). Learning theory and behavior. Retrieved from <http://doi.apa.org/index.cfm?fa=search.exportFormat&uid=2005-06665-000&recType=psycinfo&singleRecord=1&searchresultpage=true>
- Muller, J., & Roberts, J. E. (2005). Memory and attention in Obsessive-Compulsive Disorder: a review. *Journal of Anxiety Disorders, 19*(1), 1–28. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2003.12.001>
- Mylius, V., Ayache, S. S., Ahdab, R., Farhat, W. H., Zouari, H. G., Belke, M., ... Lefaucheur, J. P. (2013). Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *NeuroImage, 78*, 224–232. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.061>
- Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D. R., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Teneback, C., ... others. (2001). Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biological Psychiatry, 50*(9), 712–720.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T., ... Kanba, S. (2009). Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: A neuropsychological and functional MRI study. *Journal of Psychiatric Research, 43*(8), 784–791. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.10.013>
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., ... Kanba, S. (2009). Duration effect of obsessive-compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study. *Depression and Anxiety, 26*(9), 814–823. <http://doi.org/10.1002/da.20484>
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., ... Kanba, S. (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry, 57*(8), 901–910. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.039>
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neuroscience Research, 43*(2), 111–117.
- Narayanaswamy, J. C., Jose, D., Chhabra, H., Agarwal, S. M., Shrinivasa, B., Hegde, A., ... Reddy, Y. C. J. (2015). Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. *Brain Stimulation, 8*(3), 655–657. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.003>
- Nauczyciel, C., & Drapier, D. (2012). Stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le traitement du trouble obsessionnel compulsif résistant. *Revue Neurologique, 168*(8), 655–661.
- Nauczyciel, C., Hellier, P., Morandi, X., Blestel, S., Drapier, D., Ferre, J. C., ... Millet, B. (2011). Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression. *Psychiatry Research, 186*(2-3), 232–238. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.012>
- Nauczyciel, C., Le Jeune, F., Naudet, F., Douabin, S., Esquevin, A., Vérin, M., ... Millet, B. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Translational Psychiatry, 4*(9), e436. <http://doi.org/10.1038/tp.2014.62>

- Niehaus, L., Meyer, B.-U., & Weyh, T. (2000). Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *111*(1), 75–80.
- Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., & Meyerson, B. (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet (London, England)*, *354*(9189), 1526. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02376-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02376-4)
- Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H.-R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., ... Müri, R. M. (2006). Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, *24*(10), 2961–2966. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05154.x>
- Oersted, H. C. (1820). Experiments on the Effect of a Current of Electricity on the Magnetic Needle. *Annals of Philosophy* 1820, vol. 16, p. 273-277. Retrieved July 1, 2015, from
- Opitz, A., Legon, W., Mueller, J., Barbour, A., Paulus, W., & Tyler, W. J. (2015). Is sham cTBS real cTBS? The effect on EEG dynamics. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01043>
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., ... Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, *62*(11), 1208–1216. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 46–59. <http://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., Greenberg, B. D., ... Möller, H.-J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Research*, *88*(3), 163–171.
- Pallanti, S. (2008). Transcultural observations of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 169–170. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07111815>
- Pallanti, S., & Quercioli, L. (2006). Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *30*(3), 400–412.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 254–258.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, *20*(1), 91–127.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117*(4), 847–858.
- Pauls, D. L. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(2), 149.

- Paus, T., Castro-Alamancos, M. A., & Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience*, *14*(8), 1405–1411.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A New Method for Studying Connectivity of the Human Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *17*(9), 3178–3184.
- Pavlov, I. P. (1927). Conditioned reflexes. *An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*.
- Pedapati, E., DiFrancesco, M., Wu, S., Giovanetti, C., Nash, T., Mantovani, A., ... Harris, E. (2015). Neural correlates associated with symptom provocation in pediatric obsessive compulsive disorder after a single session of sham-controlled repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*(3), 466–473. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.07.020>
- Peleman, K., Van Schuerbeek, P., Luypaert, R., Stadnik, T., De Raedt, R., De Mey, J., ... Baeken, C. (2010). Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS research. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *11*(2 Pt 2), 425–430. <http://doi.org/10.1080/15622970802669564>
- Phillips, M. L., Marks, I. M., Senior, C., Lythgoe, D., O'dwyer, A.-M., Meehan, O., ... McGUIRE, P. K. (2000). A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological Medicine*, *30*(05), 1037–1050. <http://doi.org/null>
- Polson, M. J. R., Barker, A. T., & Freeston, I. L. (1982). Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing*, *20*(2), 243–244. <http://doi.org/10.1007/BF02441362>
- Prasko, J., Pasková, B., Záleský, R., Novák, T., Kopeček, M., Bares, M., & Horáček, J. (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinology Letters*, *27*(3), 327–332.
- Rachman, S. (1997). A cognitive theory of obsessions. *Behaviour Research and Therapy*, *35*(9), 793–802.
- Rachman, S. (2002). A cognitive theory of compulsive checking. *Behaviour Research and Therapy*, *40*(6), 625–639.
- Rapoport, J. L. (1988). The neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Jama*, *260*(19), 2888–2890.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R., & Fischman, A. J. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15—labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, *51*(1), 62–70.
- Raymond, C. R. (2007). LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the “long” in long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, *30*(4), 167–175. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2007.01.007>

- Reilly, J. P. (1989). Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 27(2), 101–110.
- Richter, L., Neumann, G., Oung, S., Schweikard, A., & Trillenber, P. (2013). Optimal Coil Orientation for Transcranial Magnetic Stimulation. *PLoS ONE*, 8(4), e60358. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0060358>
- Richter, M. A., de Jesus, D. R., Hoppenbrouwers, S., Daigle, M., Deluce, J., Ravindran, L. N., ... Daskalakis, Z. J. (2012). Evidence for Cortical Inhibitory and Excitatory Dysfunction in Obsessive Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1144–1151. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.300>
- Riesel, A., Endrass, T., Auerbach, L. A., & Kathmann, N. (2015). Overactive Performance Monitoring as an Endophenotype for Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From a Treatment Study. *The American Journal of Psychiatry*, appiajp201414070886. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070886>
- Riesel, A., Endrass, T., Kaufmann, C., & Kathmann, N. (2011). Overactive error-related brain activity as a candidate endophenotype for obsessive-compulsive disorder: evidence from unaffected first-degree relatives. *The American Journal of Psychiatry*, 168(3), 317–324. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10030416>
- Riesel, A., Kathmann, N., & Endrass, T. (2014). Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder is independent of symptom expression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(8), 707–717. <http://doi.org/10.1007/s00406-014-0499-3>
- Rioult-Pedotti, M.-S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290(5491), 533–536.
- Robertson, E. M., & Pascual-Leone, A. (2003). Prefrontal cortex: procedural sequence learning and awareness. *Current Biology: CB*, 13(2), R65–67.
- Rodriguez-Martin, J. L., Barbanoj, J. M., Pérez, V., & Sacristan, M. (2003). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003387>
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, 10(3), 284–294.
- Rossi, S., Ferro, M., Cincotta, M., Ulivelli, M., Bartalini, S., Miniussi, C., ... Passero, S. (2007). A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(3), 709–716. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.005>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Cuny, E., Tignol, J., Bioulac, B., ... Aouizerate, B. (2008). Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based

- meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 33(5), 405.
- Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M., ... Aouizerate, B. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 75–83.
- Roth, B. J., & Basser, P. J. (1990). A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 37(6), 588–597.
- Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97–103.
- Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., & Smeraldi, E. (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 11(5), 226–230. <http://doi.org/10.4088/PCC.08m00663>
- Rushton, W. A. H. (1927). The effect upon the threshold for nervous excitation of the length of nerve exposed, and the angle between current and nerve. *The Journal of Physiology*, 63(4), 357–377.
- Rusjan, P. M., Barr, M. S., Farzan, F., Arenovich, T., Maller, J. J., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Human Brain Mapping*, NA–NA. <http://doi.org/10.1002/hbm.20964>
- Russo, M., Naro, A., Mastroeni, C., Morgante, F., Terranova, C., Muscatello, M. R., ... Quartarone, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: A “sensory-motor” problem? *International Journal of Psychophysiology*, 92(2), 74–78. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.02.007>
- Saba, G., Moukheiber, A., & Pelissolo, A. (2015). Transcranial Cortical Stimulation in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorders: Efficacy Studies. *Current Psychiatry Reports*, 17(5). <http://doi.org/10.1007/s11920-015-0571-3>
- Sachdev, McBride, R., Loo, C. K., Mitchell, P. B., Malhi, G. S., & Croker, V. M. (2001). Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(12), 981–984.
- Sachdev, P. S., Loo, C. K., Mitchell, P. B., McFarquhar, T. F., & Malhi, G. S. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychological Medicine*, 37(11), 1645–1649. <http://doi.org/10.1017/S0033291707001092>
- Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T., & Kanazawa, I. (1997). Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental Brain Research*, 113(1), 24–32.
- Salkovskis, P. M. (1999). Understanding and treating obsessive—compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 37, S29–S52.

- Salkovskis, P. M., & Warwick, H. (1985). Cognitive therapy of obsessive-compulsive disorder: treating treatment failures. *Behavioural Psychotherapy*, *13*(03), 243–255.
- Sarkhel, S., Sinha, V. K., & Prahraj, S. K. (2010a). Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *Journal of Anxiety Disorders*, *24*(5), 535–539. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.03.011>
- Sarkhel, S., Sinha, V. K., & Prahraj, S. K. (2010b). Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *Journal of Anxiety Disorders*, *24*(5), 535–539. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.03.011>
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1998-12042-005>
- Schienle, A., Schäfer, A., Stark, R., Walter, B., & Vaitl, D. (2005). Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *International Journal of Psychophysiology*, *57*(1), 69–77.
- Schmidt, H., Jogia, J., Fast, K., Christodoulou, T., Haldane, M., Kumari, V., & Frangou, S. (2009). No gender differences in brain activation during the N-back task: An fMRI study in healthy individuals. *Human Brain Mapping*, *30*(11), 3609–3615. <http://doi.org/10.1002/hbm.20783>
- Schwartz, J. M. (1998). Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (35), 38–44.
- Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter, L. R., Martin, K. M., & Phelps, M. E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *53*(2), 109–113.
- Shidara, M., & Richmond, B. J. (2002). Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science*, *296*(5573), 1709–1711.
- Shin, Y.-W., Kwon, J. S., Kim, J.-J., Kang, D.-H., Youn, T., Kang, K. W., ... Lee, M. C. (2006). Altered neural circuit for working memory before and after symptom provocation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(5), 420–429. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00709.x>
- Siebner, H. R. (2010). A primer on priming the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *121*(4), 461–463. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.12.009>
- Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & Nerve*, *21*(9), 1209–1212.
- Siebner, H. R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, *24*(13), 3379–3385.

- Silvanto, J., Muggleton, N. G., Cowey, A., & Walsh, V. (2007). Neural adaptation reveals state-dependent effects of transcranial magnetic stimulation. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(6), 1874–1881. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05440.x>
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms: An experimental analysis*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1939-00056-000>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(7), 873–884. <http://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *117*(4), 838–844.
- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Pauš, T., & Fink, G. R. (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Human Brain Mapping*, *29*(1), 82–96. <http://doi.org/10.1002/hbm.20360>
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., Repella, J. D., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, *48*(12), 1133–1141.
- Speer, A. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Daube-Witherspoon, M., Shelton, J. R., Benson, B. E., ... Wassermann, E. M. (2003). Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H² 15 O positron emission tomography: I. Effects of primary motor cortex rTMS. *Biological Psychiatry*, *54*(8), 818–825.
- Stefan, K., Gentner, R., Zeller, D., Dang, S., & Classen, J. (2008). Theta-burst stimulation: remote physiological and local behavioral after-effects. *NeuroImage*, *40*(1), 265–274. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.037>
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R., & Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, *123*(3), 572–584.
- Stein, D. J. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, *360*(9330), 397–405. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09620-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09620-4)
- Stern, E. R., & Taylor, S. F. (2014). Cognitive Neuroscience of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *37*(3), 337–352. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.004>
- Stern, E. R., Welsh, R. C., Fitzgerald, K. D., Gehring, W. J., Lister, J. J., Himle, J. A., ... Taylor, S. F. (2011). Hyperactive Error Responses and Altered Connectivity in Ventromedial and Frontoinsular Cortices in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(6), 583–591. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.048>
- Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J. C., & Klosterkötter, J. (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive-and anxiety-disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *26*(4), 293–299.

- Swedo, S. E., Pietrini, P., Leonard, H. L., Schapiro, M. B., Rettew, D. C., Goldberger, E. L., ... Grady, C. L. (1992). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 690–694.
- Szeszko, P. R., Christian, C., MacMaster, F., Lencz, T., Mirza, Y., Taormina, S. P., ... Rosenberg, D. R. (2008). Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naive pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *The American Journal of Psychiatry*, 165(10), 1299–1307.
- Talaei, A. (2010). P03-378 - Dramatic response of resistant obsessive compulsive disorder to repeated transcranial magnetic stimulation, a case report. *European Psychiatry*, 25, Supplement 1, 994. [http://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)70984-6](http://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70984-6)
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1083–1100. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.007>
- Taylor, S. F. (2006). Medial Frontal Cortex Activity and Loss-Related Responses to Errors. *Journal of Neuroscience*, 26(15), 4063–4070. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4709-05.2006>
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., ... George, M. S. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11(4), 426–435.
- Thielscher, A., Opitz, A., & Windhoff, M. (2011). Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, 54(1), 234–243. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.061>
- Thorndike, E. L. (1898). Animal intelligence: An experimental study of the associative processes in animals. *The Psychological Review: Monograph Supplements*, 2(4), i–109. <http://doi.org/10.1037/h0092987>
- Tokay, T., Holl, N., Kirschstein, T., Zschorlich, V., & Köhling, R. (2009). High-frequency magnetic stimulation induces long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuroscience Letters*, 461(2), 150–154. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.06.032>
- Tokimura, H., Ridding, M. C., Tokimura, Y., Amassian, V. E., & Rothwell, J. C. (1996). Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 101(4), 263–272.
- Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., & Rothwell, J. C. (2001). Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2138–2145.
- Ursu, S., Stenger, V. A., Shear, M. K., Jones, M. R., & Carter, C. S. (2003). Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychological Science*, 14(4), 347–353.
- Valente, A. A., Miguel, E. C., Castro, C. C., Amaro, E., Duran, F. L., Buchpiguel, C. A., ... Busatto, G. F. (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 58(6), 479–487.

- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., & Rushmore, R. J. (2008). Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions. *European Journal of Neuroscience*, *27*(3), 765–774. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06045.x>
- Valero-Cabré, A., Payne, B. R., Rushmore, J., Lomber, S. G., & Pascual-Leone, A. (2005). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a ¹⁴C-2DG tracing study in the cat. *Experimental Brain Research*, *163*(1), 1–12. <http://doi.org/10.1007/s00221-004-2140-6>
- Van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van Hartkamp, J., ... van Dyck, R. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*(3), 301–309.
- Vanderhasselt, M.-A., Raedt, R. D., Baeken, C., Leyman, L., & D'haenen, H. (2006). The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Experimental Brain Research*, *169*(2), 279–282. <http://doi.org/10.1007/s00221-005-0344-z>
- Van der Wee, N. J. A., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., van Megen, H. J. G. M., Westenberg, H. M. G., & Kahn, R. S. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *NeuroImage*, *20*(4), 2271–2280. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.05.001>
- Van der Wee, N. J. A., Ramsey, N. F., van Megen, H. J. G. M., Denys, D., Westenberg, H. G. M., & Kahn, R. S. (2007). Spatial working memory in obsessive–compulsive disorder improves with clinical response: A functional MRI study. *European Neuropsychopharmacology*, *17*(1), 16–23. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.012>
- Van Oppen, P., Hoekstra, R. J., & Emmelkamp, P. M. (1995). The structure of obsessive-compulsive symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, *33*(1), 15–23.
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Benabid, A.-L., Cornu, P., ... others. (2005). Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *New England Journal of Medicine*, *352*(5), 459–467.
- Volle, E., Kinkingnéhun, S., Pochon, J.-B., Mondon, K., de Schotten, M. T., Seassau, M., ... Levy, R. (2008). The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in humans. *Cerebral Cortex*, *18*(10), 2460–2469.
- Volpato, C., Piccione, F., Cavinato, M., Duzzi, D., Schiff, S., Foscolo, L., & Venneri, A. (2013). Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive–compulsive disorder. *Neurocase*, *19*(4), 360–370. <http://doi.org/10.1080/13554794.2012.667131>
- Volta, A. (1800). On the electricity excited by the mere contact of conducting substances of different species., 403–431.
- Volz, L. J., Hamada, M., Rothwell, J. C., & Grefkes, C. (2014). What Makes the Muscle Twitch: Motor System Connectivity and TMS-Induced Activity. *Cerebral Cortex*. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhu032>

- Vorobiev, V., Govoni, P., Rizzolatti, G., Matelli, M., & Luppino, G. (1998). Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas. *The European Journal of Neuroscience*, *10*(6), 2199–2203.
- Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U., & Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations underlying TMS: Setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex*, *45*(9), 1025–1034. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.002>
- Wang. (2015). MEG-informed rhythmic TMS for modulating distractor suppression in OCD. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *8*(2), 410–411.
- Wang, J. X., Rogers, L. M., Gross, E. Z., Ryals, A. J., Dokucu, M. E., Brandstatt, K. L., ... Voss, J. L. (2014). Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science*, *345*(6200), 1054–1057. <http://doi.org/10.1126/science.1252900>
- Weiskopf, N., Hutton, C., Josephs, O., & Deichmann, R. (2006). Optimal EPI parameters for reduction of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses: a whole-brain analysis at 3 T and 1.5 T. *NeuroImage*, *33*(2), 493–504. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.029>
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Greenwald, S., Hwu, H. G., Lee, C. K., ... Wickramaratne, P. J. (1994). The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *55* Suppl, 5–10.
- Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J.-D., ... others. (2007). Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, *448*(7156), 894–900.
- Werhahn, K. J., Fong, J. K. Y., Meyer, B.-U., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., & Thompson, P. D. (1994). The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *93*(2), 138–146. [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90077-9](http://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90077-9)
- White, O., Davare, M., Andres, M., & Olivier, E. (2013). The role of left supplementary motor area in grip force scaling. Retrieved from <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0083812>
- Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *132*(1), 69–79. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.07.001>
- Wu, C.-C., Tsai, C.-H., Lu, M.-K., Chen, C.-M., Shen, W.-C., & Su, K.-P. (2010). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(4), 504–506.
- Yelnik, J. (2008). Modeling the organization of the basal ganglia. *Revue Neurologique*, *164*(12), 969–976. <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.04.019>

- Yelnik, J., Damier, P., Bejjani, B. P., Francois, C., Gervais, D., Dormont, D., ... others. (2000). Functional mapping of the human globus pallidus: contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson's disease. *Neuroscience*, *101*(1), 77–87.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2006). Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action–outcome contingency in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, *166*(2), 189–196. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.012>
- Yoo, S. Y., Roh, M.-S., Choi, J.-S., Kang, D.-H., Ha, T. H., Lee, J.-M., ... Kwon, J. S. (2008). Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Korean Medical Science*, *23*(1), 24–30.
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., ... Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*, *1*(3), 164–182. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.006>
- Ziemann, U., Tergau, F., Wassermann, E. M., Wischer, S., Hildebrandt, J., & Paulus, W. (1998). Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology*, *511*(1), 181–190.

