

Accepted Manuscript

Title: Les thérapeutiques non médicamenteuses en psychiatrie

Authors: D. Szekely, M. Polosan

PII: S0003-4487(10)00231-3
DOI: doi:10.1016/j.amp.2010.06.020
Reference: AMEPSY 1204



To appear in: *Annales Médico-Psychologiques*

Please cite this article as: Szekely D, Polosan M, Les thérapeutiques non médicamenteuses en psychiatrie, *Annales medio-psychologiques* (2010), doi:10.1016/j.amp.2010.06.020

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

*Formation continue***Les thérapies non médicamenteuses en psychiatrie****Non medicinal therapeutics in psychiatry****D. Szekely^a, M. Polosan^b**

^a *Praticien Hospitalier, ancien Chef de Clinique-Assistant, responsable de l'unité Traitements Biologiques, Clinique Universitaire de Psychiatrie (Pr T. Bougerol) CHU de Grenoble, France*

^b *Praticien Hospitalier Universitaire, Doctorant en sciences, ancien Chef de Clinique-Assistant, responsable de l'unité Pathologies de l'humeur et des émotions, Clinique Universitaire de Psychiatrie (Pr T. Bougerol) CHU de Grenoble, France*

Auteur correspondant : D. Szekely, Praticien Hospitalier, ancien Chef de Clinique-Assistant, responsable de l'unité Traitements Biologiques, Clinique Universitaire de Psychiatrie (Pr T. Bougerol) CHU de Grenoble, France

Adresse email : DSzekely@chu-grenoble.fr

Résumé

La résistance thérapeutique aux approches psychopharmacologiques et psychothérapeutiques est une difficulté fréquente à laquelle le clinicien est directement confronté, avec une fréquence de 20 % et 30 % concernant les troubles dépressifs. D'autres approches thérapeutiques semblent donc incontournables pour optimiser les soins : les psychothérapies structurées telles que la TCC et les TIP ont montré leur efficacité dans les troubles anxieux et dépressifs, les approches psychoéducatives améliorent l'observance dans les pathologies chroniques. Les approches biologiques non médicamenteuses telle que l'électroconvulsivothérapie restent une thérapie de référence dans le traitement des troubles de l'humeur et gardent une indication dans les troubles schizophréniques résistants.

Mots clés : Dépression ; Electroconvulsivothérapie ; Psychothérapies ; Résistance thérapeutique ; Troubles schizophréniques résistants

Abstract

Resistance to psychopharmacological and psychotherapeutic therapies is a frequent difficulty clinicians are confronted to, with a frequency of 20 to 30% concerning depression disorders. Other therapeutic approaches hence seem unavoidable to optimize treatments: Structured psychotherapies such as behavioural and interpersonal therapies have shown their efficiency in anxiety and depression disorders, psychoeducational approaches help better observance in chronic pathologies. Biological and non medicinal approaches such as electroconvulsive therapy are still a therapy of reference for treating mood disorders and remain an indication for resisting schizophrenic disorders.

Keywords: Depression; Electroconvulsivotherapy; Psychotherapies; Therapeutic resistance

La résistance thérapeutique aux approches psychopharmacologiques et psychothérapeutiques est une difficulté fréquente à laquelle le clinicien est directement confronté : elle est rapportée de façon constante dans la littérature avec une fréquence de 20 % et 30 % concernant les troubles dépressifs. D'autres approches thérapeutiques semblent donc incontournables pour optimiser les soins : les psychothérapies structurées telles que la TCC et les TIP ont montré leurs efficacité dans les troubles anxieux et dépressifs, les approches psychoéducatives améliorent l'observance dans les pathologies chroniques [9]. Les approches biologiques non médicamenteuses telle que l'électroconvulsivothérapie restent une thérapeutique de référence dans le traitement des troubles de l'humeur et garde une indication dans les troubles schizophréniques résistants [34].

Plus récemment, l'émergence de différentes techniques innovantes telles que la rTMS ou *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, tDCS ou *transcranial Direct Current Stimulation*, MST ou *Magnetic seizure therapy*, DBS ou *Deep Brain Stimulation*, VNS ou *Vagus Nerve Stimulation*, ont fait l'objet de très nombreuses recherches cliniques durant la dernière décennie. Certaines de ces techniques sont désormais validées (rTMS, VNS), d'autres restent expérimentales (tDCS, DBS, MST). L'arrivée de ces nouvelles approches non médicamenteuses va contribuer à faire évoluer la psychiatrie de façon sans doute encore difficile à imaginer pour nous. Nous proposons de faire ici un rapide panoramique de ces approches.

1. L'électroconvulsivothérapie ou ECT

L'ECT est la plus ancienne thérapeutique encore utilisée en psychiatrie. L'image négative auprès du public et du monde médical, le développement des psychotropes, ont réduit son utilisation au fil des années. Cependant, sa place dans le panel des thérapeutiques dont disposent les psychiatres reste aujourd'hui incontournable du fait de son efficacité thérapeutique majeure, rapide, et de ses mécanismes d'actions spécifiques [11]. L'utilisation de référentiels de bonne pratique de l'ECT (HAS, 1998), et des indications consensuelles permettent d'utiliser cette thérapeutique de la façon pertinente (HAS, 1998) [1,3].

1.1. Indications de l'ECT

Les indications principales de l'ECT sont les dépressions aiguës sévères [3]. L'ECT peut être proposé en première intention dans les situations où l'on recherche une action thérapeutique rapide (risque suicidaire élevé, dénutrition extrême avec retentissement métabolique), de contre-indications ou d'intolérance aux antidépresseurs. Contrairement aux idées reçues, le recours à l'ECT est particulièrement intéressant chez le sujet âgé fragile ou pour lequel la mauvaise tolérance ou des contre-indications aux antidépresseurs sont un obstacle fréquent [1].

Classiquement, la mélancolie est l'indication pour laquelle l'ECT à la meilleure efficacité (entre 80 % et 90 % de réponses). Dans sa forme délirante ou catatonique, le taux de réponse est supérieur aux antidépresseurs seuls ou associés aux neuroleptiques. Les dépressions pharmaco-résistantes [43] représentent actuellement la grande majorité des indications avec une efficacité encore importante de 50 % à 70 % de répondeurs selon les études [3].

Par ailleurs, l'ECT reste un traitement efficace dans les états maniaques sévères, les états mixtes ou encore le trouble bipolaire à cycles rapides [45].

Dans les troubles schizophréniques, l'utilisation est réservée aux phases aiguës de formes paranoïdes présentant une résistance aux antipsychotiques, dans les différentes phases du trouble schizo-affectif résistant, et dans les formes catatoniques pour lesquelles le recours aux neuroleptiques est alors contre-indiqué. L'association clozapine®/ECT est particulièrement intéressante dans les formes paranoïdes résistantes [10].

1.2. Les ECT de consolidation et de maintenance

Il y a aujourd'hui consensus sur l'obligation d'un traitement de consolidation une fois la rémission clinique ou la réponse obtenue dans la dépression. En effet, le taux de rechute sous placebo à 24 semaines après arrêt d'une cure ECT pour un état dépressif est supérieur à 80 %. La stratégie de prévention des rechutes par ECT a été étudiée principalement dans la dépression, et est à réserver aux patients pour lesquels l'efficacité en phase curative est robuste.

La poursuite des ECT en phase de consolidation, en espaçant progressivement les séances est encore discutée car n'ayant pas démontré de supériorité comparée à l'association nortryptiline + sels de lithium. De plus, le taux de rechute quelle que soit la stratégie (ECT de consolidation ou l'association de psychotropes) reste supérieur à 30 % à six mois [18,35].

La question sur l'ECT de maintenance en prévention de nouveaux épisodes reste encore plus largement ouverte car très peu d'études ont été réalisées sur cette période de prévention [2]. Son indication repose donc encore aujourd'hui sur une analyse individuelle la plus fouillée possible de l'histoire de la maladie et des traitements pour chaque patient [1].

Ces données sont à l'origine du développement des alternatives thérapeutiques du fait d'une réelle difficulté dans la pratique clinique où les cliniciens et leurs patients sont parfois résolus à devoir proposer des cures d'ECT durant plusieurs années, avec une tolérance cognitive souvent médiocre.

1.3. Mise en œuvre : limites et contraintes des ECT

L'ECT est encadrée par des recommandations réglementaires qui imposent aujourd'hui la mise en œuvre de ce traitement par des équipes spécialisées [1].

Le soin est réalisé sous anesthésie générale brève afin de permettre une myo-relaxation par curarisation, dans le but de réduire significativement les risques de traumatismes musculo-squeletiques. La mise en œuvre de l'induction anesthésique est réalisée selon les règles de bonnes pratiques par un médecin anesthésiste. La procédure de traitement est bien codifiée, mais certains points sont encore étudiés.

Ainsi, la détermination initiale de l'énergie à délivrer est réalisée selon deux méthodes : la

titration individuelle du seuil épileptogène ou le recours à des abaques, méthode dite du « demi-âge » [32]. Il n'est pas rare de rencontrer des limites techniques dans la réalisation de l'ECT du fait d'un seuil épileptogène élevé, dépassant les capacités du matériel. Une collaboration étroite avec le psychiatre est indispensable du fait de l'interaction entre produits anesthésiants et seuil épileptogène.

L'anesthésie générale est la contre-indication la plus fréquente et représente le risque de mortalité des ECT (1/10 000). Il n'existe en effet pas d'autre contre-indication absolue aux ECT, en dehors de l'hypertension intracrânienne. Cette technique présente l'avantage de pouvoir être utilisée chez les patients à terrain fragile comme les personnes âgées. La réalisation d'ECT chez la femme enceinte est classique et sûre sous surveillance obstétricale étroite, bien que rarement pratiquée. L'utilisation des ECT chez l'enfant est décrite mais reste exceptionnelle.

Les principaux effets secondaires de l'ECT sont d'ordre cognitif. Il existe ainsi une période de confusion brève (quasi-systématique) après chaque séance, mais surtout des troubles mnésiques antérogrades (très fréquents) et rétrogrades (fréquents). Ces derniers sont généralement transitoires et peuvent représenter une gêne fonctionnelle majeure pour certains patients [37]. Ces troubles cognitifs sont en partie liés à la technique utilisée et aujourd'hui il est clairement démontré que les appareils délivrant un courant à onde sinusoïdale sont les plus délétères et ne doivent donc plus être utilisés.

1.4. Perspectives

C'est sur la question de l'amélioration de la tolérance cognitive que s'effectue une partie des plus intéressantes recherches cliniques sur les ECT depuis les années 1990. L'équipe de Sackeim, notamment, a montré que la stimulation bilatérale, qui est la référence en termes d'utilisation encore aujourd'hui, pouvait être égalée par la stimulation unilatérale en termes d'efficacité à condition de stimuler largement au-dessus du seuil épileptogène (quatre à six fois), tout en conservant l'avantage d'une meilleure tolérance sur le plan cognitif. Par ailleurs, l'utilisation d'ondes ultra-brèves (inférieure à 0,5 ms) permettrait aussi de réduire l'impact de ces troubles cognitifs et de diminuer l'énergie nécessaire délivrée [36].

L'ECT reste donc un traitement de référence pour certaines formes de dépressions et est une option thérapeutique de seconde intention à ne pas négliger pour les autres troubles

thymiques et les épisodes schizophréniques paranoïdes résistants. La recherche sur les mécanismes biologiques sous-tendant ses effets sur la thymie, a permis de mettre en évidence ses propriétés anticonvulsivantes [36] et neuroplastiques [17], faisant évoluer la technique et les connaissances sur les mécanismes d'action de cette technique.

2. La Magnetic Seizure Therapy ou MST

Cette technique consiste en une application spécifique de la rTMS dans l'objectif de déclencher de manière contrôlée des crises convulsives généralisées, à l'instar de l'ECT. L'objectif serait de focaliser l'énergie sur les couches cérébrales superficielles frontales afin de limiter les troubles cognitifs mnésiques en limitant la diffusion de l'énergie en épargnant les structures hippocampiques. L'induction électrique à haute énergie par rTMS (50 Hz pendant plus de quatre secondes) permet un embrasement convulsif cortical antéro-postérieure.

Les travaux sont encore parcellaires (les résultats de seulement 45 patients déprimés traités par MST ont été publiés) et conduits par un nombre restreint d'équipes (États-Unis, Allemagne), mais les résultats seraient intéressants dans la dépression [19,22]. Les données précliniques chez l'animal ont été suivies d'études de faisabilité chez l'homme puis de quelques cohortes (MST suivie d'une cure d'ECT, ou versus ECT unilatérale). La technique paraît ainsi reproductible, les modifications électrophysiologiques observées en per-critique seraient différentes de celles induites par l'ECT. La tolérance cognitive (récupération de l'orientation post-critique, troubles mnésiques induits) paraît excellente [21]. Des travaux de plus grande puissance sont actuellement en cours conduits par cette équipe.

2.1. Contraintes liées à la technique et perspectives d'utilisation

Il s'agit de stimulateurs de rTMS « boostés », capables de délivrer un champ magnétique focalisé de forte intensité (de l'ordre de 2,5 tesla), à très haute fréquence (au delà de 50 Hz) durant quatre à huit secondes. Les appareils de rTMS classiques ne permettent pas de délivrer un champ magnétique aussi puissant à ces fréquences. Les premiers appareils dédiés à la MST développés arrivent tout juste sur le marché et sont réservés à la recherche clinique.

Les contraintes liées aux anesthésies répétées du fait de la nécessité de déclencher des

crises convulsives généralisées sont identiques à celles rencontrées avec l'ECT [22].

La première étape est donc de valider la non-infériorité thérapeutique de la MST comparée à la technique de référence par ECT dans les différentes indications de l'ECT, lors d'études contrôlées. Il faudra en parallèle mettre en évidence un bénéfice de la technique sur le plan cognitif, et qu'il n'existe pas de risque spécifique à l'utilisation de cette technique. Des études coûts/efficacité devront également être conduites pour connaître les bénéfices réels de l'acquisition de ce matériel supplémentaire onéreux.

3. La transcranial Direct Current Stimulation ou tDCS

Le principe de cette technique réside en l'application d'un courant continu de faible intensité à la surface du crâne d'un sujet. Des travaux déjà anciens ont démontré les effets modulateurs sur la neuroplasticité cérébrale avec un effet qui varie selon la polarisation du courant utilisé : la stimulation anodique augmente l'excitabilité du cortex sous-jacent, tandis que la stimulation cathodique diminue l'excitabilité corticale [5]. Il existe par ailleurs une corrélation entre la force du courant employé, la durée d'application du courant et la durée de l'effet rémanent observé en mesurant l'amplitude des potentiels évoqués moteurs chez le sujet sain. L'effet rémanent sur le cortex moteur se prolonge ainsi sur plusieurs heures. Les mécanismes d'action impliqués seraient une modification de la polarisation neuronale immédiate durant l'application, les effets rémanents observés seraient médiés par la voie glutamatergique [42]. Dans la dépression, une étude récente sur une cohorte de dix patients déprimés rapporte l'efficacité de l'application quotidienne après seulement une semaine de traitement [12], ce qui a relancé l'intérêt de cette technique. Les travaux restent préliminaires et des travaux multicentriques en France sont en cours chez les sujets déprimés résistants ou encore dans les hallucinations auditives chez les schizophrènes.

3.1. Contraintes liées à la technique et perspectives d'utilisation

Sur le plan pratique, la technique consiste en l'application de deux électrodes conductrices de grande taille (25 à 35 cm²), imbibées d'une solution saline, et positionnées au regard des surfaces corticales cibles. La tolérance rapportée est excellente [29] hormis le cas de brûlures

cutanées superficielles lorsqu'une solution non saline était utilisée (Padberg, 2008). Le courant est de l'ordre de 1 à 2 mA, la durée de traitement d'environ 20 à 30 minutes, l'anode au regard du cortex Dorso Latéro PréFrontal gauche, localisé par le repère F3 du système international EEG (10/20), la cathode sur la bosse frontale droite [12]. L'intérêt de la technique réside dans la simplicité de l'utilisation, l'aspect peu onéreux du système, le caractère portatif de celui-ci qui pourrait être donc réalisé au domicile du patient.

4. La stimulation du nerf vague ou VNS

La stimulation du nerf vague est un traitement validé pour l'épilepsie partielle pharmacorésistante, et est approuvée par la FDA aux États-Unis depuis 2005 et en Europe [26] comme traitement adjuvant de la dépression chronique et/ou résistante après quatre échecs de traitements antidépresseurs bien conduits chez des sujets âgés de plus de 18 ans.

Les mécanismes d'action de cette thérapeutique ne sont pas complètement élucidés, mais la VNS modifie la concentration de certains neurotransmetteurs (GABA, 5HIAA, acide homovanilique), et module l'activité de certaines régions du SNC (cortex orbito-frontal, cingulum, hippocampe, thalamus, insula) dysfonctionnelles dans les troubles affectifs.

Le développement de cette thérapeutique chez les déprimés est née de l'observation empirique des modifications thymiques chez les patients épileptiques traités par VNS qui, bien que non répondeurs à la technique pour leur trouble épileptique, voyaient leur humeur s'améliorer. Une première étude de tolérance et d'efficacité dans la dépression résistante a été réalisée dans une étude pilote (D-01) [33], puis des études nord-américaines (D-02, D-04), et européennes D-03 [39,40] ont précisé les résultats à plus long terme. On observe un délai à l'apparition de l'effet antidépresseur d'au moins trois mois (moyenne de trois/neuf mois) comme dans le traitement de l'épilepsie par cette technique. L'efficacité s'améliore progressivement avec le temps comme démontré par la seule étude randomisée contrôlée en double-aveugle D-02 : 17 % de rémission et 30 % de réponse à un an [13]. La réponse thérapeutique est maintenue à deux ans chez 61 % des répondeurs « rapides » (trois mois de VNS) et chez 78,8 % des répondeurs « tardifs » (à 12 mois de VNS) [38]. On ne constate pas de troubles cognitifs ni d'interaction pharmacologique. La réalisation d'ECT est possible [8,46] comme le recours à la rTMS [41] chez les patients porteurs d'un stimulateur VNS.

Les résultats thérapeutiques dans la dépression bipolaire résistante sont comparables à ceux rapportés dans la dépression résistante [28]. Dans les formes à cycles rapides, l'amélioration obtenue à un an est de 38 % [25].

4.1. Contraintes liées à la technique

Un stimulateur électrique est implanté en sous claviculaire gauche, tandis que la sonde de stimulation est reliée à la branche efférente du nerf vague, au niveau cervical gauche. Le geste chirurgical d'une durée d'une heure et demie est réalisé sous anesthésie générale par un neurochirurgien. La durée de vie de la pile de stimulation est d'environ sept à dix ans. La tolérance est globalement satisfaisante (1 % d'arrêt d'étude pour effets secondaires), l'effet secondaire le plus souvent rapporté (68 %) étant la modification modérée et intensité/dépendante de la voix (rauque) ; on a signalé également une majoration de la toux, une dyspnée, dysphagie (~ 20 %), et d'autres effets mineurs.

4.2. Perspectives

Malgré les résultats encourageants des études ouvertes, il apparaît nécessaire d'attendre les résultats d'essais cliniques contrôlés pour confirmer l'efficacité clinique et médico-économique de la VNS dans les troubles de l'humeur, et surtout de préciser les critères prédictifs d'une réponse thérapeutique avant implantation.

5. La Stimulation Cérébrale Profonde (DBS)

Le principe de la DBS consiste en l'application d'un courant électrique en utilisant des électrodes implantées dans la région cérébrale cible et connectées à un neurostimulateur placé dans la région pectorale. Le réglage de la stimulation peut se faire selon plusieurs paramètres (polarité et nombre de plots stimulés, fréquence, amplitude et largeur d'impulsion). La stimulation chronique par la DBS est à l'origine d'une neuromodulation directe, sélective, focalisée et réversible des circuits neuronaux. Initialement, cette technique a été développée dans le champ de la neurologie (maladie de Parkinson [4] et tremblement essentiel, maladie de

Huntington, dystonies), d'autres applications étant encore expérimentales.

En psychiatrie, elle a été déjà étudiée pour le traitement des TOC, de la dépression, des dyskinésies tardives, et les résultats sont encourageants concernant les addictions. Pour certains troubles anxieux (TOC notamment), la DBS est venue remplacer la neurochirurgie lésionnelle, plus délétère [30].

La stimulation chronique à haute fréquence (130-185 Hz) module par divers mécanismes d'action, incomplètement élucidés à présent, l'activité électrique neuronale et la neurotransmission.

Concernant la tolérance, les principaux effets secondaires graves sont liés à la procédure chirurgicale : hémorragies intracérébrales (dans moins de 2 % des cas), infection, confusion péri-opératoire. D'autres effets ont pu être constatés, la plupart transitoires, à court et long terme, et qui sont cible- et stimulation-dépendants (émotionnels et thymiques, jeu pathologique, effets pyramidaux, etc.), sans impact cognitif négatif [20]. L'âge représente un facteur indépendant de risque de complications chirurgicales durant la procédure de DBS.

Les contre-indications à la DBS sont représentées par les déficits des fonctions intellectuelles, les troubles délirants ou addictifs, les troubles de personnalité (cluster A,B), et les maladies somatiques (maladies cérébrales en particuliers).

5.1. Principales indications en psychiatrie et le choix de la cible

Faisant suite à des travaux de neuroimagerie montrant l'implication de la région cingulaire subgéniale (aire de Brodman = BA 25) dans la régulation du comportement émotionnel et la réponse au stress, la DBS de la substance blanche de cette région dans la dépression résistante a permis d'obtenir une réponse clinique chez 60 % des patients à six mois, et une rémission clinique chez 35 % des patients, bénéfices maintenus au delà de 12 mois [23,27].

La stimulation d'autres cibles a démontré un intérêt dans la dépression résistante, en particulier le noyau accumbens. Les effets comportementaux suggèrent un impact favorable rapide de la stimulation sur l'anhédonie, avec un effet significatif sur l'humeur dès la première semaine [39,40].

La stimulation de différentes cibles a montré un intérêt dans les TOCs sévères et

résistants : bras antérieur de la capsule interne, accumbens, striatum ventral (caudé), noyau sous-thalamique [15]. Les indications de la DBS dans les TOC ont été précisées [44]. En termes d'efficacité, la stimulation du noyau subthalamique permet une amélioration des scores YBOCS chez 75 % des patients [24]. Selon une analyse récente [14], la DBS de la cible située à la jonction de la capsule antérieure, la commissure antérieure et la partie postérieure du striatum ventral permettrait une amélioration significative à partir du troisième mois avec 28 % des patients répondant dès le premier mois (diminution de > 35 % du score YBOCS), et 61,5 % à la fin de la période de suivi (trois ans). Selon le type de symptômes présentés, l'amélioration de > 35 % était notée chez 100 % des patients « vérificateurs », 55,6 % des patients ayant des obsessions de symétrie et d'ordre, et chez 45,5 % des patients « laveurs ».

5.2. Perspectives

Des études contrôlées et randomisées permettront de valider les indications de cette technique dans les troubles psychiatriques « multirésistants », de mieux définir les patients cibles/répondeurs en termes de résistance, de dimensions cliniques, et d'optimiser les paramètres de stimulation. En psychiatrie, la DBS reste encore dans le domaine expérimental et elle nécessite pour avancer une démarche pluridisciplinaire (neurochirurgiens, neurophysiologistes, neurologues, neuropsychologues et psychiatres), dans le respect de l'éthique biomédicale.

Conflit d'intérêt : à compléter par l'auteur

Références

- [1] ANAES. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Janvier 1998.
- [2] Andrade C, Kurinji S. Continuation and maintenance ECT: a review of recent research. *J ECT* 2002;18:149–58.
- [3] American Psychiatric Association (APA). Committee on Electroconvulsive Therapy. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001.
- [4] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl*

Neurophysiol 1987;50:344–6.

[5] Bindmann LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long lasting after effects. *J Physiol* 1964;172:369–82.

[6] Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'amato T, Saoud M. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:41–5.

[7] Borckardt JJ, Anderson B, Andrew Kozel F, et al. Acute and long-term VNS effects on pain perception in a case of treatment-resistant depression. *Neurocase* 2006;12:216–20.

[8] Burke MJ, Husain MM. Concomitant use of vagus nerve stimulation and electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J ECT* 2006;22:218–22.

[9] Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008;110:1–15. Epub 2008 Mar 28.

[10] Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia. *J ECT* 1998;14:223–6.

[11] Fink M. Is the practice of ECT ethical? *World J Biol Psychiatry* 2005;6:38–43.

[12] Fregni F, Boggio P, Nitsche M, et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders* 2006;8:203–4.

[13] George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of VNS with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:364–73.

[14] Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*: 2008 May 20.

[15] Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:317–36.

[16] Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Temporoparietal Cortex and Medication-Resistant Auditory Hallucinations. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:49–56.

[17] Holtzmann J, Polosan M, Baro P, Bougerol T. ECT: from neuronal plasticity to mechanisms underlying antidepressant medication effect. *Encéphale* 2007;33:572–8.

- [18] Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1337–44.
- [19] Kosel M, Frick C, Lisanby SH, et al. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2045–8.
- [20] Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease, *NEJM* 2003.
- [21] Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:303–5.
- [22] Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1852–65.
- [23] Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461–7. Epub 2008 Jul 18
- [24] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121–34.
- [25] Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:183–9.
- [26] Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:174–81.
- [27] Mayberg H, Lozano AM, Voon V, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression - Clinical Study *Neuron* 2005;45:1–10.
- [28] Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:455–60. Epub 2008 Jun 24.
- [29] Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. *Suppl*

Clin Neurophysiol 2003;56:255–76.

[30] Polosan M, Millet B, Bougerol T, Olié JP, Devaux B. Psychosurgical treatment of malignant OCD: three case-reports. *Encéphale* 2003;29:545–52.

[31] Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:188–91.

[32] Poulet E, Auriacombe M, Tignol J. Seizure threshold and ECT. Importance for good clinical practice of ECT. A review of literature. *Encéphale* 2003;29:99–107.

[33] Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. VNS for treatment resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276–86.

[34] Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psychiatr Res* 2006;40:147–52.

[35] Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1299–307.

[36] Sackeim HA. Convulsant and anticonvulsant properties of electroconvulsive therapy: towards a focal form of brain stimulation. *Clin Neur Res* 2004;4:39–57.

[37] Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:244–54.

[38] Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, et al. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:817–26. Epub 2007 Feb 9.

[39] Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 2008;38:651–61. Epub 2008 Jan 4. Erratum in: *Psychol Med* 2008;38:1067.

[40] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:368–77.

[41] Sperling W, Kornhuber J, Wiltfang J, Bleich S. Combined VNS-rTMS treatment in a patient with therapy resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:39–40.

[42] Soaring R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction.

Methods 2008;44:329–37.

[43] Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23–9.

[44] TOC résistants et place de la neurochirurgie fonctionnelle. Rapport HAS ; 2005.

[45] Vanelle JM, Lôo H, Galinowski A, de Carvalho W, Bourdel MC, Brochier P, et al. Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Ther* 1994;10:195–205.

[46] Warnell RL, Elahi N. Introduction of vagus nerve stimulation into a maintenance electroconvulsive therapy regimen: a case study and cost analysis. *J ECT* 2007;23:114–9.