



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

**ANNÉE 2022 - N° 011**

**Place des techniques de neurostimulation non-invasive  
dans le traitement du manque d'insight chez les patients  
atteints de trouble schizophrénique : revue systématique  
de la littérature**

***Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in  
Patients with Schizophrenia: A Systematic Review***

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 10 février 2022  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

BLAY Martin né le 05.12.1995 à Lyon

**Sous la direction du Docteur GALVAO Filipe**



## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2021/2022

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie ( <i>en retraite à compter du 01/01/2022</i> )
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du

EDERY	Charles Patrick	vieillessement ; médecine générale ; addictologie
FROMENT	Caroline	Génétique
GAUCHERAND	Pascal	Physiologie
GUEYFFIER	François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HONNORAT	Jérôme	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
KODJIKIAN	Laurent	Neurologie
MABRUT	Jean-Yves	Ophtalmologie
MERTENS	Patrick	Chirurgie générale
MORELON	Emmanuel	Anatomie
RODE	Gilles	Néphrologie
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Médecine physique et de réadaptation
TRUY	Eric	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TURJMAN	Francis	Oto-rhino-laryngologie
		Radiologie et imagerie médicale

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
HOT	Arnaud	Médecine interne
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie

PERETTI	Noël	Nutrition
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe**

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie

VENET	Fabienne	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	Claire	Neurochirurgie

**Professeur des Universités  
Classe exceptionnelle**

PERRU	Olivier	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
-------	---------	--

**Professeur des Universités - Médecine Générale  
Première classe**

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

**Professeur des Universités - Médecine Générale  
Deuxième classe**

ZERBIB	Yves
--------	------

**Professeurs associés de Médecine Générale**

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

**Professeurs associés autres disciplines**

CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
GAZARIAN	ARAM	Chirurgie Orthopédique

**Professeurs émérites**

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie ( <i>en retraite à compter du 01/03/2021</i> )
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
PUGEAT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

### Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COUTANT	Frédéric	Immunologie
COZON	Grégoire	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
ESCURET - PONCIN	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

## Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

### Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BOUTY	Aurore	Chirurgie infantile
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothee	Anatomie
LACOIN REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LILLOT	Marc	Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire
VILLANI	Axel	Dermatologie, vénéréologie

**Maître de Conférences  
Classe normale**

DALIBERT	Lucie	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

**Maitre de Conférence de Médecine Générale**

CHANELIERE	Marc
LAMORT-BOUCHE	Marion

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

BREST	Alexandre
DE FREMINVILLE	Humbert
PERROTIN	Sofia
PIGACHE	Christophe
ZORZI	Frédéric



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Présidente du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pr Carole BURILLON
Directeur Général des services	M. Pierre ROLLAND

## **Secteur Santé :**

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Dr Xavier PERROT

## **Secteur Sciences et Technologie :**

Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Education (INSPé)	M. Pierre CHAREYRON
Directrice du Département Composante Génie Electrique et Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNO

Directeur du Département Composante Informatique

Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN

Directeur du Département Composante Mécanique

Pr Marc BUFFAT

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

## Remerciements

### *Aux membres du Jury*

Monsieur le Professeur POULET, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Votre investissement dans l'enseignement de la psychiatrie à la faculté ainsi que les nombreux travaux que vous avez réalisés sur la neuromodulation non-invasive ont grandement contribué à la genèse de ce projet de recherche. Soyez assuré de ma gratitude pour votre enseignement sur ces différentes méthodes thérapeutiques novatrices.

Monsieur le Professeur FRANCK, je vous remercie pour votre présence de ce jury, ainsi que pour votre accompagnement constant au cours de ces deux dernières années. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute et pour le soin que vous mettez au quotidien dans l'accompagnement des internes. La bienveillance et la motivation dont vous faites preuve lors de la présentation de projets professionnels sont très inspirants et forment une détermination et une envie de poursuivre ces projets chez les personnes qui vous les présentent. Pour cela, et pour tout le reste, soyez assuré de ma gratitude.

Monsieur le Professeur d'AMATO, je vous remercie pour votre présence dans ce jury. Votre parcours et votre carrière sont une source d'inspiration importante, et nous rappelle l'importance de la méthode et de l'esprit scientifique dans notre spécialité médicale. Soyez assuré de ma gratitude.

Filipe, je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Ta disponibilité et ta gentillesse m'ont permis de tirer le maximum de ce semestre à l'unité Deniker, et ton calme face aux difficultés que peut parfois amener le travail dans la fonction hospitalière est très inspirant. Sois assuré de ma gratitude pour ton accompagnement, et j'espère avoir l'occasion de travailler à nouveau avec toi dans le futur, en clinique ou sur divers projets de recherche.

### *Aux co-auteurs de l'article*

Marine et Jérôme, un grand merci à tous les deux pour votre accueil, votre disponibilité, votre encadrement, votre écoute et votre gentillesse. Cela représente beaucoup pour un jeune interne comme moi, qui ne connaît rien mais qui voudrait faire tout, que des gens brillants comme vous prennent de leur temps et de leur énergie pour apprendre et pour accompagner. J'espère avoir l'occasion de retravailler avec vous dans le futur sur ces sujets passionnants !

Ondine, merci à toi pour ton efficacité et pour ta maîtrise de Excel, qui m'a - de manière certaine - fait gagner beaucoup de temps.

Docteur Rémy BATION, merci de votre aide dans la réalisation de cet article. Vous ne vous en souvenez peut-être pas, mais mon intérêt pour la neuromodulation est directement issu d'une discussion avec vous lors de mon premier stage d'externe à l'unité Deniker alors que j'étais en troisième année de médecine, où vous aviez évoqué vos travaux sur la stimulation cérébrale profonde dans les troubles obsessionnels compulsifs. Pour cela, et pour le reste, soyez assuré de ma gratitude.

### *A ma famille*

A mon Père : merci de m'avoir transmis ce goût pour la science, et pour la médecine. Merci de m'avoir accompagné dans mes moments difficiles, et pendant la PACES. Merci de m'avoir appris la valeur du travail et de l'accomplissement. Sache que je suis extrêmement fier d'être ton fils quand je vois tout ce que tu donnes pour la science et pour ce pays.

A ma Mère, merci pour tout ce que tu m'as transmis depuis toutes ces années, pour ton indéfectible soutien, et pour toutes ces discussions sur le sens de la vie.

A Nicolas, mon frère, et à Eve, ma sœur : les avis divergent parfois certes, mais vous garderez toujours une place particulière dans mon cœur.

A Ludivine : merci. Puisses-tu trouver ta place au milieu de cette époque si particulière.

A Valentine, à Joséphine : merci. Merci également à Isabelle pour ton soutien sans faille, pour ton aide, pour toutes ces discussions, et pour cette humanité qui t'honore.

A ma grand-mère Marie-Hélène, à mon grand-père François, à ma grand-mère Jeannine, merci.

A mon grand-père Yves.

### *A mes amis (par ordre de rencontre)*

A Valentin, merci pour tout. Après 15 ans (!) passés à tes côtés, j'en conclus que tu es une des plus belles - mais aussi une des plus complexes - personnes que j'ai eu la chance de rencontrer dans ma vie. Puisses-tu t'épanouir dans la nouvelle voie que tu as choisie, où - j'en suis persuadé - tu brilleras autant que tu le mérites.

A Joseph, merci pour tout également. On ne se voit pas assez, mais la vision de la vie que, ton père et toi, nous avez transmis résonne encore quotidiennement dans ma tête. Tu es une très belle personne, merci pour ton soutien, et je souhaite que tu trouves ton bonheur (même si, en vérité, je sais que tu l'as déjà trouvé).

A *Raimai*, merci pour tout. Si ces derniers mois n'ont pas permis des retrouvailles fréquentes, tu restes également une des personnes les plus importantes pour moi, et un élément central et majeure de ma réussite, à la fois humaine et scolaire. Tu m'as énormément appris, et pour cela je t'en serai toujours reconnaissant. J'espère également que tu t'épanouiras dans ta nouvelle vie.

Merci également à toi *le Cousin*, pour ta bonne humeur et pour tout ce que tu es. J'espère que tu arriveras à trouver la stabilité que tu recherches.

A Jean-François, à Jordane, merci à vous. Merci pour cette année de PACES, ces années de fêtes. Vous êtes loin aujourd'hui, mais chaque fois que j'ai la chance de vous revoir, je me remémore où nous avons commencé : dans un parc, sur cette petite enceinte Bose...

A Geoffrey, merci à toi également. Merci pour toutes ces discussions, merci pour toutes ces fêtes. J'espère très sincèrement que tu trouveras ta voie et que tu t'épanouiras pleinement, tu le mérites amplement.

A tous les numéro 10 : Merci à Thibaud pour le soutien, la musique, la bière à bas prix et les voyages. Merci à Nicolas pour tout ce que tu es, et pour tout ce que tu m'apportes. Merci Ewen pour toutes ces sessions studios et toutes ces chansons écrites. Merci Léo pour toutes ces festivités et pour tes connaissances sur le vin. Merci Thomas pour tout, je n'oublierai pas ces moments à l'ACLE et ces matchs de l'OL dans ton appartement. Enfin, merci Adrian pour toutes ces blagues sublimes.

Aux copains du Cha : Merci à Valentin, même si tu es complotiste. Merci à Guillaume pour tout le soutien pendant cette période difficile de l'externat, ma porte t'est ouverte à chaque moment. Merci à Gabriel pour toutes ces blagues et pour ta culture. Merci à toi Clément pour ton existence intrinsèque et pour ton amour de Xiaomi. Merci à toi Coline pour ton sourire et ta bonne humeur (tu auras publié avant moi !). Merci à toi Camille pour ta joie de vivre.

Aux copains de l'internat : Merci à toi Léo pour cette collocation, pour toute cette connivence et pour tous ces bons moments. Merci à toi aussi Alexandre. Vous rencontrer aura été une des plus belles choses de ce début d'internat, et j'espère que cela continuera. Merci à toi Romane pour Fanon, pour Bourg et pour ton futur poste de PUPH. Merci à toi Julien pour ta gentillesse,

ta franchise et pour m'avoir prouvé que le manque de sommeil n'est qu'une information. Merci à toi Matthias, pour ce bœuf Wellington que l'on cuisinera un jour. Merci enfin à Emeline pour ta joie de vivre. Merci à toute la promotion Psy 2019. Merci à toi Pierre, pour toutes ces discussions sur le bonheur et pour tous tes conseils (je reste cependant dubitatif sur l'aspect non cumulatif du bonheur).

Merci à toi Louis, pour toute l'aide que tu m'as apporté, pour ta gentillesse, pour ta culture et pour ton amour de Nietzsche.

Merci à toi Hugo pour ce semestre à Deniker, et plus généralement pour ton humanité, ta bonne humeur, et ton intelligence. Le *work couple* est bien une réalité. J'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau avec toi dans le futur, et j'espère aussi partager encore de nombreux concerts et repas avec toi. Je suis persuadé que nous ferons, un jour, de belles choses ensemble pour ce domaine, et j'ai hâte de voir ce qu'elles seront.

Enfin, merci à Rémi, à Jordan, Alexandre, Eva, Bénédicte, et tous les autres que j'ai oublié !

### ***A ceux qui m'ont accompagné et qui m'ont fait progresser***

Merci aux docteurs LE CAM & PETITJEAN. Vous ne vous souvenez peut-être pas, mais mon stage en 2015 chez vous m'a permis d'entrevoir que les points positifs de l'hôpital public, et j'ai adoré apprendre à vos côtés. Merci au docteur DANION également, chez qui mon stage de médecine générale a constitué une bouffée d'air à 6 mois du concours de l'ECN. Merci au Dr. Philippe VIGNAUD pour m'avoir encadré deux fois en tant qu'externe et une fois en tant que FFI.

Merci aux docteurs EYRAUD & ROMAND-MONNIER, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe du service Le Colombier du Centre Psychothérapique de l'Ain. Vous êtes une équipe merveilleuse, des gens formidables, et j'espère que cela continuera encore. Merci aux docteurs GOUET, BOULANGER & HOESTLANDT pour leur accompagnement lors de mon semestre à l'UPC. Merci aux docteurs LABAUME, SEROT & MONTIEL pour m'avoir fait découvrir la pratique dans le secteur privé. Merci au docteur THEVENET pour me faire découvrir la psychiatrie de l'adolescent.

***Enfin, à mon pays, la France, dont je ne connais pas encore assez l'histoire mais que je ne remercierai jamais assez pour m'avoir donné la possibilité d'étudier, de grandir, de voyager, et surtout de devenir l'homme que je suis aujourd'hui.***

## **Résumé**

Le trouble schizophrénique est une pathologie psychiatrique invalidante et sévère pouvant affecter jusqu'à 1% de la population générale. Le manque, partiel ou complet, d'insight est un élément fréquemment retrouvé dans ce trouble (50% des patients) et est notamment associé à un plus mauvais pronostic et à une plus mauvaise adhésion au traitement pharmacologique. Récemment, de nouvelles méthodes (notamment psychothérapeutiques) ont été développées pour améliorer cette dimension, mais ces dernières restent encore peu disponibles et le nombre de patients pouvant y avoir accès est restreint. Les techniques de neuromodulation non-invasive sont des traitements émergents permettant une modulation de l'activité cérébrale. Elles sont utilisées dans la schizophrénie, notamment dans le cadre d'hallucinations auditives ou de symptômes négatifs résistants aux traitements pharmacologiques. Par ailleurs, un nombre croissant d'études évaluent l'utilisation de ces techniques de neuromodulation non-invasive dans le traitement du manque d'insight chez les sujets atteints de troubles schizophréniques. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, dans le but de résumer les données disponibles sur cette utilisation des techniques de neuromodulation. Malgré un nombre encore limité d'études, en particulier d'essais contrôlés randomisés, notre revue montre qu'il est possible que ces nouvelles méthodes thérapeutiques puissent améliorer cette dimension clinique. Des études plus larges, contrôlées et randomisées, sont cependant nécessaires pour confirmer ces observations.

PROSPERO : CRD42020220323

## **Mots clés**

Insight; illness awareness; schizophrenia; non-invasive brain stimulation; neuromodulation; electroconvulsive therapy; transcranial magnetic stimulation; transcranial electrical stimulation; transcranial direct current stimulation; tRNS; tACS



## Introduction et histoire du concept d'*insight*

Le trouble schizophrénique est une pathologie psychiatrique affectant 20 millions de personnes à travers le monde [1]. Ce trouble est caractérisé, selon le DSM-5 [2], par l'association, évoluant depuis au moins 6 mois, de deux des trois syndromes suivants : le syndrome positif (composé des idées délirantes et des hallucinations psychosensorielles ou intrapsychiques), le syndrome négatif (composé d'un émoussement des affects, d'un apragmatisme, d'un retrait social et d'un appauvrissement cognitif) et le syndrome de désorganisation (composé des altérations du cours de la pensée, du système logique et du langage, de la discordance idéo-affective et de la désorganisation comportementale). La schizophrénie s'associe à un lourd handicap fonctionnel, et le risque pour les patients de mourir prématurément est 2 à 3 fois plus élevé qu'en population générale [3]. Historiquement, les premiers traitements reconnus des troubles psychotiques ont été les « thérapies de choc », qui ont débuté avec la pyrétothérapie, datant de 1918 [4], puis la cure de Sakel (ou choc insulinique) [5], la pharmacoconvulsivothérapie [6], l'électroconvulsivothérapie [7], et la psychochirurgie [8]. En 1952, au congrès des médecins aliénistes de France, Jean Delay et Pierre Deniker présentent les premiers cas de patients traités par 4560 R.P., qui deviendra plus tard la chlorpromazine [9], premier traitement médicamenteux de la schizophrénie. Depuis cette époque, de nombreux traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et neuromodulateurs de la schizophrénie ont été développés.

Parmi les dimensions symptomatiques de la schizophrénie, celle que nous avons décidé d'étudier dans ce travail est l'*insight*. Le concept d'*insight* dans les pathologies psychiatriques est étudié depuis plus d'un siècle, et a longtemps fait référence à la conscience du trouble. En 1882, Pick [10] définissait l'*insight* comme la reconnaissance par le patient de « l'aspect pathologique de ses processus mentaux, ou d'une certaine partie de ces derniers, de manière plus ou moins claire ». En 1925, dans sa théorie psychopathologique des troubles mentaux, Freud [11] émettait l'hypothèse que le déni des troubles était un mécanisme de défense visant à empêcher des idées ou des souvenirs intolérables d'accéder à la conscience. En 1934, Lewis [12] définissait l'*insight into mental illness* comme « une attitude correcte face à un changement morbide de soi-même » et comme « une question de jugement », qui pourrait être obtenue par inférence, ou par « ce que l'on pourrait appeler une preuve secondaire de changement en soi-même, à savoir une réduction des capacités ». A partir des années 40, la manière de concevoir l'*insight* a progressivement changé, passant de la notion de déni plus ou moins important des

troubles, à la notion d'incapacité pour le sujet de percevoir correctement les éléments psychopathologiques qu'il expérimente [13]. Depuis cette époque, et encore actuellement, le mauvais *insight* a été progressivement assimilé à l'anosognosie (définie comme l'incapacité, dans les troubles neurologiques, d'appréhender les problèmes cliniquement constatés par les autres sujets). Ce point de vue, qui est référencé dans le DSM-5, positionne le mauvais *insight* comme un obstacle à l'observance du traitement, et il continue d'être couramment proposé que le rétablissement d'une maladie mentale se produit lorsque les personnes parviennent à comprendre et à accepter qu'elles sont malades, et lorsque qu'elles s'engagent avec succès dans un traitement pharmacologique, ce qui conduit à la rémission des symptômes. [14] Cependant, les recherches actuelles s'orientent de plus en plus vers un concept d'*insight* plus large et plus complexe que la conscience générale de la pathologie, comprenant des dimensions comme la conscience des symptômes, la conscience du besoin du traitement pharmacologique, la conscience des conséquences de la pathologie et la conscience des altérations cognitives.

Dans la première partie de ce travail, nous réaliserons un bref état de l'art des définitions actuelles de l'*insight*, des moyens psychométriques disponibles pour le mesurer, et des bases neurobiologiques sous-tendant cette dimension.

Dans la seconde partie de ce travail, nous présenterons les différentes méthodes actuellement disponibles pour améliorer l'*insight* chez les patients atteints de schizophrénie.

Dans une troisième partie, nous réaliserons une présentation succincte des différentes techniques de neurostimulation non-invasive étudiées dans ce travail et de leurs indications dans le trouble schizophrénique.

Dans la quatrième partie, nous présenterons la revue systématique de la littérature que nous avons réalisée dans le cadre de ce travail, résumant de façon la plus exhaustive possible les données actuelles sur l'impact des techniques de neurostimulation non-invasives sur cette dimension symptomatique. Cet article a été l'objet d'une publication récente dans une revue internationale à comité de lecture.

Dans la cinquième partie, nous discuterons les résultats de notre travail de recherche.

Enfin, dans la dernière partie, nous tenterons d'établir une conclusion au regard de différentes questions scientifiques et philosophiques que soulèvent ces résultats.

## 1. Types d'insight, bases biologiques et méthodes d'évaluation

En préambule, il est important de souligner que de nombreuses échelles psychométriques généralistes, utilisées pour différentes pathologies en psychiatrie, comprennent un item évaluant l'insight général, avec des corrélations élevées entre ces items et des échelles spécifiques d'insight, plus complexes [20]. Cependant, les corrélations deviennent mauvaises lorsque l'on compare ces items avec des échelles évaluant des aspects plus précis et/ou des formes d'insight différentes, ce qui montre l'importance de développer des entretiens semi-structurés et/ou des auto-questionnaires pour évaluer l'insight dans son caractère multi-dimensionnel.

Actuellement, trois formes d'insight sont décrites, chacune ayant des outils psychométriques d'évaluation spécifique.

### a) *L'insight clinique*

L'insight clinique, ou *clinical insight*, est défini comme une construction multi-dimensionnelle regroupant la conscience de la maladie, la capacité du patient à reconnaître les symptômes de sa maladie, et sa capacité à reconnaître le besoin d'avoir un traitement [15]. Le *clinical insight* peut être évalué à l'aide de nombreuses échelles psychométriques [16], parmi lesquelles on retrouve la Birchwood Insight Scale (BIS) [17], la Scale for Assessment of Unawareness of Mental Disorder (SUMD) [18] ou la VAGUS insight into psychosis scale [19]. Une revue systématique de la littérature réalisée par Xavier et coll. cherchant à faire un état des lieux des données existantes concernant la neurobiologie de l'insight [21] permet d'avoir un aperçu global des voies neuronales impliquées dans l'insight clinique. Dans des études en imagerie fonctionnelle, ce dernier a notamment été relié à un déséquilibre d'activation cérébrale interhémisphérique, avec un hémisphère gauche hyperactif, particulièrement au niveau des régions frontopariétales, lorsque l'insight est déficitaire [22, 23]. Cependant, si cette vision généraliste est séduisante, Xavier et coll. concluent que la base neurobiologique de l'insight clinique est complexe, et d'autres structures ont été associées à cette dimension symptomatique (parmi lesquelles on retrouve l'insula et les *central midline structures*).

### b) *L'insight cognitif*

L'insight cognitif ou *cognitive insight* est défini comme la capacité du patient à évaluer ses propres expériences et à reconnaître et corriger des interprétations erronées de ces

expériences. Cette dimension implique une capacité de réflexion sur soi importante (« *self-reflectiveness* »), ainsi qu'une capacité de résistance à une certitude excessive (« *self-certainty* »). La principale échelle utilisée pour l'évaluation est la Beck Cognitive Insight Scale (BCIS) [24]. L'insight cognitif serait médié par des régions cérébrales plus spécifiques que l'insight clinique, avec notamment l'implication des circuits hippocampiques dans la dimension *self-certainty* [25], et l'implication du cortex préfrontal ventrolatéral et des régions temporales corticales dans la dimension *self-reflectiveness* [26].

c) *L'insight métacognitif*

L'insight métacognitif ou *metacognitive insight* est défini par Spalletta et coll. [27] comme la capacité du patient à auto-surveiller les changements apparaissant dans l'expérience du soi et à ressentir et à exprimer le malaise lié à cette expérience du soi. Cette forme d'insight peut être évaluée à l'aide de l'Insight Scale [28], et était également relié par Spalletta et coll. à des déficits au niveau des structures préfrontales.

Enfin, si ces trois différentes formes d'insight sont considérées comme étant des dimensions différentes, elles restent corrélées, notamment les dimensions clinique et cognitive [29].

## **2. Traitements disponibles pour améliorer l'insight des patients schizophrènes**

Afin d'illustrer le contexte scientifique dans lequel s'inscrit notre travail, nous nous proposons de faire un bref état des lieux de la littérature.

a) *Traitements pharmacologiques*

Dans un article de 2015 utilisant les données issues de l'European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST), Pijnenborg et coll. [30] ont analysé les effets de plusieurs traitements antipsychotiques utilisés au cours d'essais cliniques chez des patients atteints de premier épisode psychotique. Ils ont observé que les traitements pharmacologiques entraînaient une amélioration significative de l'insight, mesuré par l'item G12 de la PANSS, au-delà des gains qui pouvaient être attribués à la réduction des symptômes de la pathologie. Cet effet était notamment perçu dans les trois premiers mois de traitement.

Dans un autre article de 2017 se basant sur des données issues de 14 essais thérapeutiques, Mattila et coll. [31] ont montré que les antipsychotiques dits « de seconde génération » sont

associés à une amélioration de l'insight, mesuré par l'item G12 de la PANSS, chez les patients atteints de schizophrénie.

Hou et coll. [32] rapportaient également dans un article de 2015 que les patients atteints de schizophrénie et traités par CLOZAPINE étaient plus à même d'avoir un meilleur insight clinique, mesuré par l'Insight and Treatment Attitude Questionnaire (ITAQ), que des patients atteints de schizophrénie traités par un autre traitement antipsychotique.

Ainsi, il existe aujourd'hui de nombreuses preuves scientifiques indiquant que les traitements antipsychotiques sont associés à une amélioration de l'insight chez les patients atteints de schizophrénie. Cependant, il existe une limite majeure à ces thérapeutiques, aujourd'hui bien démontrée : un patient atteint de schizophrénie ayant un mauvais insight est plus à même de refuser de suivre un traitement antipsychotique, ce qui rend ainsi difficile l'amélioration de cette dimension par ces thérapeutiques. [33, 34]

#### *b) Traitements psychologiques*

En 2013, Lysaker et coll. [35] publiaient une revue de la littérature suggérant que le mauvais insight n'était pas une question à résoudre uniquement par de la psychoéducation. Dondé et coll. [36] ont par exemple publié un article en 2019 rapportant les résultats d'un groupe de psychoéducation, et expliquant que ce dernier avait permis une amélioration de la connaissance sur le trouble, sans amélioration concomitante de l'insight. Néanmoins, certaines interventions psychologiques ont montré des résultats intéressants pour améliorer l'insight dans les troubles psychotiques.

La thérapie cognitive et comportementale pour les troubles psychotiques (CBT-p) a été associée à une amélioration de l'insight clinique et cognitif en comparaison avec le traitement habituel dans plusieurs études [37-39]. Un traitement par remédiation cognitive suivi d'un traitement par thérapie cognitive et comportementale a également été associé à une amélioration de l'insight clinique chez des patients atteints de troubles psychotiques [40]. L'entretien motivationnel a également été associé à une amélioration de l'insight clinique, mesuré par l'ITAQ, en comparaison avec le traitement habituel [41, 42]. Les interventions psychothérapeutiques basées sur la pleine-conscience ont également été associées à une amélioration de l'insight clinique [43, 44] et de l'insight cognitif [45] en comparaison avec le traitement habituel. Enfin, d'autres psychothérapies, incluant l'IPT (*integrated psychological therapy*) [46], des programmes d'auto-gestion (« *self management* ») [47] ainsi que des

programmes d'auto-détermination guidée (« *guided self-determination* ») [48], ont montré leur efficacité pour améliorer l'insight clinique, en comparaison des traitements habituels.

c) *Traitements agissant sur la métacognition*

Dans une méta-analyse récente [49], Lopez-Morinigo et coll. ont réalisé une revue systématique de l'ensemble des travaux étudiant l'impact des interventions sur la métacognition de sujets atteints de schizophrénie pour augmenter leur insight clinique et leur insight cognitif. Ces interventions incluaient l'entraînement métacognitif (« *meta-cognitive training* », également appelé *MCT*) et la psychothérapie intégrative orientée sur la métacognition (« *metacognitively oriented integrative psychotherapy* », également appelée *MERIT*).

Concernant le MCT, ils ont inclus dix essais contrôlés randomisés (ECR), pour un total de 717 patients. Les 6 ECR étudiant l'effet sur l'insight cognitif ont montré un effet modéré du MCT sur les dimensions *self reflectiveness* et *self-certainty*, et le MCT était supérieur au traitement habituel sur un score composite évaluant l'insight cognitif global (en post-traitement et à 6 mois de suivi). Les 5 ECR étudiant l'effet sur l'insight clinique n'ont pas pu être méta-analysés, mais 4 de ces 5 études retrouvaient une supériorité du MCT sur le traitement habituel.

Concernant l'intervention MERIT, ils ont inclus deux ECR dont les résultats étaient mixtes. Le premier, par Vohs et coll. [50], retrouvait une amélioration de l'insight clinique mesuré par la SUMD chez 20 patients, avec une taille d'effet modérée. Le second essai, par de Jong et coll. [51] n'a pas montré d'efficacité sur l'insight cognitif, mesuré par la BCIS.

Les auteurs concluaient donc à l'efficacité du traitement par MCT, notamment sur l'insight cognitif et sur certaines dimensions de l'insight clinique. Ces derniers insistaient sur le fait que l'effet était présent de manière plus importante en post-traitement immédiat qu'à 6 mois de suivi.

Il semble important de souligner que l'un des problèmes majeurs de ces nouvelles interventions reste leur accessibilité, car ce sont des méthodes encore très peu développées en France. Dans ce contexte, il semble essentiel de développer de nouvelles thérapies, pour améliorer cette dimension complexe et essentielle que représente l'insight chez les patients atteints de schizophrénie. Le but du travail qui suit était donc de faire un état de lieu des données existantes sur l'efficacité des techniques NIBS sur cette dimension. Pour terminer cette introduction, nous

souhaitions réaliser une présentation succincte des différentes techniques de neurostimulation non-invasive étudiées dans ce travail et de leurs différentes indications dans le trouble schizophrénique.

### **3. Techniques de neuromodulation non-invasive et utilisation dans le trouble schizophrénique**

#### *a) Electro-convulsivothérapie (ECT)*

L'électroconvulsivothérapie (ECT) consiste en l'induction, sous anesthésie générale, d'une crise comitiale à visée thérapeutique, par l'administration d'un stimulus électrique, au moyen d'électrodes appliquées sur le scalp. [52]

L'intérêt de l'utilisation des crises convulsives dans les troubles psychiatriques trouve son origine dans les années 1930, où un neuropsychiatre Hongrois du nom de Meduna (1896-1964) travaillait sur l'antagonisme clinique supposé de la schizophrénie et de l'épilepsie (émis entre autres sur l'observation d'une prolifération gliale chez les patients épileptiques et sur l'absence de tissu gliale chez les patients schizophrènes). A l'époque, Meduna se demandait notamment si la crise épileptique pouvait améliorer cliniquement les patients atteints de schizophrénie. Il utilisera donc divers agents convulsivants, et notamment le camphre, pour provoquer des crises convulsives, avec de premiers résultats décrits dès 1934. Ainsi, dans un premier temps, ce que l'on a par la suite appelé la « convulsivothérapie » était pharmaco-induite, avant de progressivement devenir électro-induite avec la publication des premiers travaux de Bini et Cerletti en 1938. Ugo Cerletti (1877–1963) était un psychiatre et neurologue italien s'intéressant à l'intérêt clinique des crises épileptiques. En effet, ce dernier les considérait comme un facteur protecteur des troubles psychiatriques. L'électricité lui apparaissait comme un agent proconvulsivant plus facile à manipuler et plus efficace que les agents pharmacologiques. Ainsi, Bini (1908–1964), son élève, construira sous ses instructions un outil pour ses recherches, considéré comme le premier sismothère (appareil utilisé pour la pratique de l'ECT). Les premiers résultats seront décrits en 1938. Dans les années 1940, l'ECT connaît des progrès importants en termes de confort du patient et de diminution des risques, grâce à l'utilisation de l'anesthésie générale et l'introduction de la curarisation. Cependant, à partir des années 1960-1970, on assiste à une nette diminution de la pratique, due à la découverte du premier neuroleptique (la chlorpromazine). Depuis les années 1980 et aujourd'hui encore,

l'ECT connaît un nouvel essor face aux nouvelles limites thérapeutiques, entre autres dans le traitement de la schizophrénie, car il est estimé que 20 % des patients ne répondent pas aux antipsychotiques [53].

Aujourd'hui, dans la schizophrénie, l'ECT est principalement indiquée en cas de forme résistante [54] ou en cas de catatonie [55].

#### *b) Stimulation transcrânienne magnétique répétée (rTMS)*

Malgré la découverte des antipsychotiques dits « typiques » en 1952 et des antipsychotiques dits « atypiques » en 1972, comme expliqué ci-dessus, il a été constaté au fur et à mesure du temps une efficacité parfois seulement partielle des traitements pharmacologiques, avec notamment la persistance de certains symptômes invalidants malgré un traitement bien conduit. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont donc été développées à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle pour pallier ce problème. Parmi ces nouvelles méthodes, on retrouve la stimulation magnétique transcrânienne répétée, ou rTMS.

La stimulation magnétique transcrânienne répétée est basée sur le principe d'induction mutuelle découvert par Michael Faraday en 1831 [56] et consiste en la réalisation d'une stimulation magnétique focalisée, non invasive et indolore, du système nerveux central. Des pulsations électriques sont envoyées dans une bobine électromagnétique placée au contact du cuir chevelu, entraînant ainsi la génération d'un champ magnétique proportionnel au courant électrique. Ces pulsations magnétiques passent au travers des os et des tissus mous sans en être affectées, et induisent un courant électrique dans les tissus cérébraux stimulés [57]. Il est important de noter que, dans la rTMS appliquée à la thérapeutique, la fréquence utilisée est un paramètre central. Il a été montré que de basses fréquences (1 Hz) ont pour effet de diminuer l'excitabilité de la zone corticale stimulée [58], alors que des fréquences élevées (5 à 20 Hz) ont un effet facilitateur sur l'activité corticale [59]. Du fait de cette possibilité de modulation de l'excitabilité cérébrale, la rTMS est donc rapidement apparue comme un outil prometteur, notamment en psychiatrie où ses potentialités thérapeutiques ont été avancées dans plusieurs troubles.

Cette technique a ainsi été proposée dans le trouble schizophrénique pour cibler les zones cérébrales dont les activités étaient rapportées comme anormales par les études d'imagerie fonctionnelle. La première zone à avoir été étudiée dans cette indication est la jonction temporo-pariétale. En effet, cette zone a été rapportée comme étant hyperactive au cours des hallucinations auditives chez les patients atteints de trouble schizophrénique [60]. La rTMS à 1



Hz, décrite comme ayant un effet inhibiteur sur la zone ciblée, a donc logiquement été proposée pour traiter les hallucinations auditives de la schizophrénie, avec pour cible prioritaire le cortex temporo-pariétal gauche [61]. À la suite de résultats préliminaires encourageants, la recherche autour de cette indication a été poursuivie, et l'intérêt de cette technique pour diminuer les hallucinations auditives chez les personnes atteintes de trouble schizophrénique a été confirmé par un grand nombre de publications [62]. En parallèle, il a également été constaté une activité anormale des cortex préfrontaux chez les patients schizophrènes présentant symptômes négatifs envahissants, avec notamment une réduction de l'activation de cette zone cérébrale [63-64]. Ainsi, la rTMS à haute fréquence, rapportée comme ayant un effet excitateur, a été proposée pour rétablir cette activité anormale. Appliquée en regard du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, la rTMS à haute fréquence entraînait notamment une diminution des symptômes négatifs de la schizophrénie [65].

En résumé, la rTMS est aujourd'hui majoritairement utilisée dans le but de diminuer la sévérité de deux symptômes souvent réfractaires de la schizophrénie : les symptômes négatifs et les hallucinations auditives. Il est cependant intéressant de noter que la rTMS n'a peu ou pas d'effet sur le reste de la symptomatologie [65].

### *c) Stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS)*

Les résultats encourageants de la rTMS ont permis de faire renaître l'intérêt pour l'utilisation des techniques de stimulation non invasive en psychiatrie, et notamment pour la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS), qui présente un certain nombre d'avantages par rapport à la rTMS, parmi lesquels on retrouve son coût plus faible et son utilisation plus facile.

La tDCS est une technique de neuromodulation non-invasive utilisée pour induire une modulation de l'activation d'un réseau neuronal donné [66]. Cela est permis par l'application d'un courant continu de faible intensité (de 1 à 2mA) par l'intermédiaire de deux électrodes (une anode et une cathode dans les montages simples). En fonction de la polarité de l'électrode, le sens de cette modulation varie. Ainsi, une stimulation anodique va augmenter l'activité corticale et l'excitabilité neuronale, tandis qu'une stimulation cathodique va diminuer cette activité et cette excitabilité. Le courant électrique continu généré entre les deux électrodes se propage ensuite dans les différentes structures de manière hétérogène, avec un effet shunt variable au niveau de la peau et des tissus superficiels. Le courant électrique généré par la tDCS

traverse ainsi toutes les régions corticales et sous-corticales qui séparent les deux électrodes, ce qui limite de manière importante sa résolution spatiale. Ainsi, afin d'augmenter la résolution spatiale de la tDCS, au cours des dernières années, la HD-tDCS (tDCS à haute définition) a été développée. Cette dernière utilise un réseau de 5 petites électrodes (1 électrode active et 4 électrodes de référence placées autour), maintenues en place par un casque. Grâce à ce dispositif, il est ainsi possible stimuler une région spécifique sans stimuler les régions adjacentes, et d'augmenter ainsi la résolution spatiale [67]. Que l'on considère la tDCS ou la HD-tDCS, le paramètre le plus important est la position des électrodes, que l'on appelle « montage », sur le scalp. Il existe ainsi une grande variété de montages des électrodes. Enfin, parmi les autres paramètres importants, on retrouve l'intensité du courant appliquée, la durée de la séance, la fréquence et le nombre des séances.






La principale indication de la tDCS étudiée à ce jour dans le trouble schizophrénique concerne les hallucinations auditives. L'hypothèse sous-jacente, comme présenté ci-dessus brièvement est celle de l'existence d'une dysconnectivité frontotemporale associée au trouble schizophrénique et plus particulièrement aux hallucinations auditives. Dans ce contexte, le montage d'électrodes ayant été proposé par Brunelin et coll. (2012) [68] (et étant aujourd'hui le plus couramment utilisé) est un montage frontotemporal avec l'anode placée en regard du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (dans le but d'augmenter son excitabilité) et la cathode placée en regard du cortex temporo-pariétal gauche (dans le but de diminuer son excitabilité). Ce montage a pu montrer des effets prometteurs dans la diminution des hallucinations auditives pharmaco-résistantes [69]. Une autre indication de la tDCS dans le trouble schizophrénique concerne les symptômes négatifs. L'hypothèse sous-jacente, comme présenté ci-dessus, est celle d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal. Dans ce contexte, différents montages ont été utilisés. On retrouve principalement des montages avec une anode positionnée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche et une cathode positionnée soit sur la jonction temporo-pariétale gauche, soit sur le cortex préfrontal dorsolatéral droit, soit sur la zone supraorbitaire controlatérale. Ainsi, dans une revue systématique/méta-analyse récente, Osoegawa et coll. (2018) [70] retrouvaient une efficacité de la tDCS supérieure au placebo pour améliorer les symptômes négatifs.

En résumé, si la tDCS reste moins étudiée à ce jour que la rTMS dans le domaine de la psychiatrie, elle n'en reste pas moins intéressante sur le plan clinique, notamment dans le cadre du traitement des hallucinations auditives et des symptômes négatifs pharmaco-résistants.

d) *Autres méthodes de stimulation (Stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif – tACS, Stimulation transcrânienne aléatoire – tRNS)*

Avec l'évolution des connaissances dans le domaine de la physiologie cérébrale et neuronale, la tDCS – et plus généralement les techniques de stimulation électrique transcrânienne – s'est développée pour donner naissance à de nouveaux modes de stimulation. Nous en présenterons deux ci-dessous, qui sont les méthodes les plus récentes qui ont été analysées dans ce travail.

Pour comprendre le fonctionnement de ces nouvelles méthodes, il est important de comprendre le principe des dynamiques oscillatoires cérébrales. En effet, il est de plus en plus considéré que l'information cérébrale est codée non pas seulement par les différents courants neuronaux, mais aussi (et surtout) par la fréquence de ces courants. Ainsi, l'information cérébrale est codée par l'organisation de ce qu'on appelle les « rythmes » cérébraux, et leurs dysfonctionnements peuvent être un marqueur de pathologies [71]. Comme exemple de rythmes cérébraux, on trouve les fréquences visibles à l'électroencéphalogramme, qui sont chacune associées à un état de vigilance donné et à certaines fonctions cérébrales.

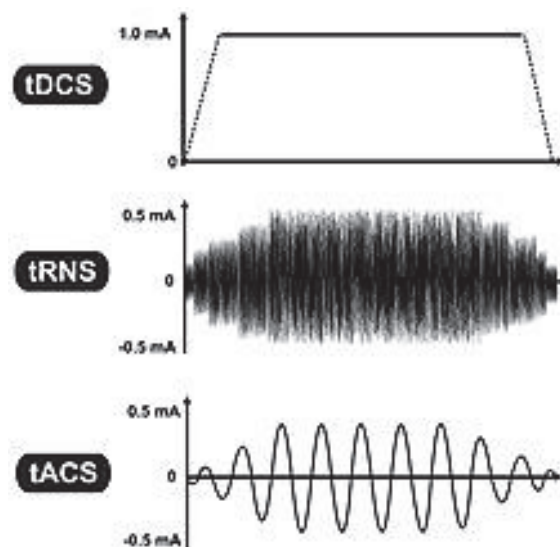
<b>DELTA</b> Inférieure à 4Hz	<b>THETA</b> 4 à 8 Hz	<b>ALPHA</b> 8 à 13 Hz	<b>BETA</b> 13 à 35 Hz	<b>GAMMA</b> Supérieure à 35Hz
Sommeil profond	Somnolence	Relaxation	Une attention à son maximum	Excitation
				

*Fréquences normales à l'EEG*

Ainsi, l'hypothèse qui a conduit au développement de ces nouvelles méthodes est la suivante : l'application d'un courant électrique sinusoïdal à une fréquence spontanément présentée par un réseau neuronal donnée (fréquence dite « biologiquement pertinente ») présente un intérêt supplémentaire par rapport à l'application simple d'un courant électrique.

C'est dans ce contexte qu'a été développé la stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif (ou tACS), qui correspond à l'induction d'un faible courant électrique sinusoïdal entre

deux ou plusieurs électrodes placées sur le cuir chevelu [72]. Un nombre croissant d'étude a ainsi pu montrer que le « calibrage » de la stimulation sur des fréquences spécifiques permet d'améliorer différentes fonctions cognitives, possiblement par effet « d'entraînement » direct des oscillations cérébrales sous-jacentes [73]. Cependant, la recherche de la fréquence « optimale » en tACS a conduit à prendre en compte qu'il existe une variabilité inter-individuelle importante des fréquences neuronales. Ainsi, le choix d'une seule de ces fréquences pourrait limiter l'efficacité de la tACS. La stimulation transcrânienne aléatoire (ou tRNS) a donc été développée pour créer une stimulation électrique au cours de laquelle le courant oscille sur une gamme de fréquence donnée au lieu d'osciller sur une fréquence fixe. Cela permet ainsi de stimuler de nombreux types de neurones, et les effets d'excitabilité corticale sont ainsi plus prononcés qu'avec les autres méthodes de stimulation transcrânienne [74], pour une tolérance meilleure [75].



*Figure représentant les différents modes de stimulation électriques présentés dans ce travail*

Review

# Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review

Martin Blay<sup>1,2</sup> , Ondine Adam<sup>1,2,3</sup> , Rémy Bation<sup>2,3,4</sup>, Filipe Galvao<sup>1</sup>, Jérôme Brunelin<sup>1,2,3</sup>   
and Marine Mondino<sup>1,2,3,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Centre Hospitalier le Vinatier, F-69500 Bron, France; martin.blay5@gmail.com (M.B.);  
ondine.adam@ch-le-vinatier.fr (O.A.); filipe.galvao@ch-le-vinatier.fr (F.G.);  
jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr (J.B.)  
<sup>2</sup> Université Lyon 1, Lyon University, F-69100 Villeurbanne, France; remy.bation@chu-lyon.fr  
<sup>3</sup> INSERM U1028, CNRS UMR5292, PSYR2 Team, Lyon Neuroscience Research Center, F-69000 Lyon, France  
<sup>4</sup> Psychiatric Unit, Wertheimer Neurologic Hospital, F-69500 Bron, France  
\* Correspondence: marine.mondino@ch-le-vinatier.fr

**Abstract:** Patients with schizophrenia are often unaware of their condition and the consequences of their illness. This lack of insight results in impaired functioning, treatment non-adherence and poor prognosis. Here, we aimed to investigate the effects of non-invasive brain stimulation (NIBS) on two forms of insight, clinical and cognitive, in patients with schizophrenia. We conducted a systematic review of the literature registered in the PROSPERO database (CRD42020220323) according to PRISMA guidelines. The literature search was conducted in Medline and Web of Science databases based on studies published up until October 2020 that included pre-NIBS and post-NIBS measurements of clinical and/or cognitive insight in adults with schizophrenia. A total of 14 studies were finally included, and their methodological quality was assessed by using the QualSyst tool. Despite the lack of well-conducted large randomized-controlled studies using insight as the primary outcome, the available findings provide preliminary evidence that NIBS can improve clinical insight in patients with schizophrenia, with a majority of studies using transcranial direct current stimulation with a left frontotemporal montage. Further studies should investigate the effect of NIBS on insight as a primary outcome and how these effects on insight could translate into clinical and functional benefits in patients with schizophrenia.

**Keywords:** illness awareness; neuromodulation; electroconvulsive therapy; transcranial magnetic stimulation; transcranial electrical stimulation; transcranial direct current stimulation; transcranial alternating current stimulation; transcranial random-noise stimulation



**Citation:** Blay, M.; Adam, O.; Bation, R.; Galvao, F.; Brunelin, J.; Mondino, M. Improvement of Insight with Non-Invasive Brain Stimulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 40. <https://doi.org/10.3390/jcm11010040>

Academic Editors: Chris Baeken, Virginie Moulrier and Timm B. Poeppel

Received: 16 November 2021

Accepted: 21 December 2021

Published: 22 December 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder affecting 20 million people worldwide [1] and is associated with poor functional, social and professional outcomes, and with increased early mortality [2]. Schizophrenia is characterized by a combination of positive symptoms, including delusions and hallucinations; negative symptoms such as apragmatism and social withdrawal; and/or disorganization symptoms [3]. One of the core features of schizophrenia is the lack of insight into the illness, i.e., the lack of awareness of having a mental disorder, of its symptoms and of its consequences, which is observed in 50% of patients with schizophrenia [4,5]. This feature has been shown to be linked to several cognitive functions, including the theory of mind [6]. The lack of insight largely contributes to impaired functioning, treatment non-adherence, poor outcomes and poor prognosis [7,8].

In recent years, two main forms of insight, clinical and cognitive, have been distinguished and appear to involve different brain networks [9]. *Clinical insight*, which was initially considered as a dichotomous construct that was either present or absent, is now

recognized as a multidimensional construct that exists on a continuum consisting of domains including awareness of having a serious mental illness, awareness and attribution of symptoms to the illness; acceptance of the need for treatment; and awareness of social, occupational or other negative consequences of the disorder [10]. Clinical insight is thought to be related to multiple brain structures including prefrontal and temporoparietal regions, with an inter-hemispheric imbalance where the left hemisphere is hyperactive when clinical insight is lacking [11,12]. *Cognitive insight* refers to the ability of patients to evaluate their anomalous self-experiences and to correct distorted beliefs and misinterpretations. Cognitive insight involves two subcomponents: the capacity for self-reflectiveness and the capacity to resist excessive self-certainty [13–15]. This form of insight is thought to be related to specific brain regions: the hippocampal neural efferent pathway being involved in self-certainty [16] and the prefrontal (especially its ventrolateral part) and temporal cortical regions being involved in self-reflectiveness [17]. Although they are thought to be different constructs, the different forms of insight are intimately correlated, and cognitive insight is sometimes seen as prerequisite for clinical insight [13,18].

Usual pharmacological treatments are partly effective on insight. In a review examining results from 14 randomized controlled trials, Mattila et al. found that second-generation antipsychotic medications were associated with improvements in insight in patients with schizophrenia [19]. However, numerous patients still had impairments in insight into the illness even during treatment with second-generation antipsychotic. Furthermore, some psychological interventions have been developed to improve insight impairment in schizophrenia. In this line, cognitive-behavioural therapy for psychosis has been linked with improvements in clinical and cognitive insight [20–22]. Psychoeducation programs have also been developed, but it has been reported that while they can improve knowledge about the illness, this improvement did not always translate into improvement of insight [23]. More recently, new methods called metacognitive interventions were found to be effective in improving clinical and cognitive insight [24,25]. These metacognitive interventions encompass cognitive-behavioural therapy for psychosis, metacognitive therapy, metacognitive reflection insight therapy and metacognitive training, with more evidence of efficacy for the latter technique. However, such psychological interventions are not easily available, which limits their dissemination in clinical settings. Moreover, since patients with lack of insight are more likely to refuse to take and/or to stop taking antipsychotic medications [26,27] and to participate to psychoeducational or cognitive programs, it is of importance to develop new, low-cost and easily accessible treatments targeting insight impairment [7].

Non-invasive brain stimulation (NIBS) are emerging tools that allow modulation of brain activity and connectivity by applying electrical or magnetic stimulation over the scalp of a participant [28]. The oldest method of NIBS proposed as alternative strategy to alleviate symptoms in patients with neuropsychiatric condition is electroconvulsive therapy (ECT). Since the 1990s, alternative methods such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) have been suggested for alleviating symptoms and improving cognition in patients with neuropsychiatric condition [29]. In patients with schizophrenia, rTMS and tDCS have shown promising results to reduce medication-resistant auditory verbal hallucinations [30–32], negative symptoms [33] and to improve cognitive functioning [34]. However, some studies failed to demonstrate any superiority of active rTMS or active tDCS over sham to decrease symptoms of schizophrenia, e.g., [35,36] suggesting a high response variability to NIBS and limiting their clinical applicability. The rationale for using NIBS in schizophrenia was that stimulating brain regions related to schizophrenia symptoms would restore their normal functioning and, therefore, reduce symptoms. In most cases, NIBSs were applied on prefrontal and temporoparietal areas. As these brain regions are also involved in insight, one may hypothesize that NIBS may also have beneficial impacts on insight.

Here, we conducted a systematic review of the available literature on the effects of NIBS on clinical and cognitive insight in patients with schizophrenia. The aim of the current

review was to provide a current state of the art on the interest of using NIBS for improving insight in schizophrenia. We separately examined the effect of the different methods of NIBS on the different forms of insight in order to enlighten whether one method produced greater effects or whether one form of insight was more responsive to NIBS. Since different but partly overlapping brain networks are suggested to underlie each dimension of insight, we hypothesized that NIBS targeting distinct cortical regions may differentially impact each dimension. We also investigated whether NIBS-induced changes in insight were associated with changes in clinical symptoms.

## 2. Materials and Methods

Our systematic review was performed according to the recommendations from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (PRISMA, [37]). The protocol for this review was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews on 12 December 2020 (PROSPERO, registration number: CRD42020220323, which is available at the following website: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020220323](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020220323), accessed on 15 November 2021).

### 2.1. Literature Search Strategy

We searched for articles published up until October 2020 in MEDLINE and Web Of Science databases using the following combinations of keywords: (“Schizophrenia” OR “hallucinat\*” OR “negative symptoms”) AND (“insight” OR “awareness” OR “metacogniti\*”) AND (“rTMS” OR “repetitive transcranial magnetic stimulation” OR “transcranial magnetic stimulation” OR “TBS” OR “theta burst stimulation” OR “transcranial direct current stimulation” OR “tDCS” OR “HD-tDCS” OR “tACS” OR “transcranial alternative current stimulation” OR “tRNS” OR “transcranial random noise stimulation” OR “tES” OR “transcranial electrical stimulation” OR “ECT” OR “electroconvulsive therapy”). The search equation syntax was adapted for each database. We also searched for additional articles in reference lists of retrieved articles.

### 2.2. Eligibility Criteria and Study Selection

We included every available original study (including randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, case reports and case series) published in peer-reviewed journals that investigated the use of NIBS in adults with schizophrenia or schizo-affective disorder, diagnosed using any recognised diagnostic criteria (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—DSM; International Classification of Diseases—ICD), with an assessment of clinical and/or cognitive insight as primary or secondary outcome. We excluded meta-analyses, reviews, commentaries, editorials, conference abstracts, and book chapters. Animal studies and studies published in other languages than English were also excluded. The included studies had to provide at least one session of NIBS including ECT, rTMS, intermittent or continuous theta burst stimulation (TBS), tDCS, high-definition tDCS (HD-tDCS), transcranial alternative current stimulation (tACS) and transcranial random noise stimulation (tRNS). The included studies had to assess insight by means of any standardized psychometric scales.

Two investigators (M.B. and O.A.) independently screened all studies that resulted from the search and applied eligibility criteria to select studies for inclusion in the systematic review. Disagreements between individual judgements were resolved by a third investigator (M.M.), with pre-defined inclusion criteria.

### 2.3. Data Extraction and Quality Assessment

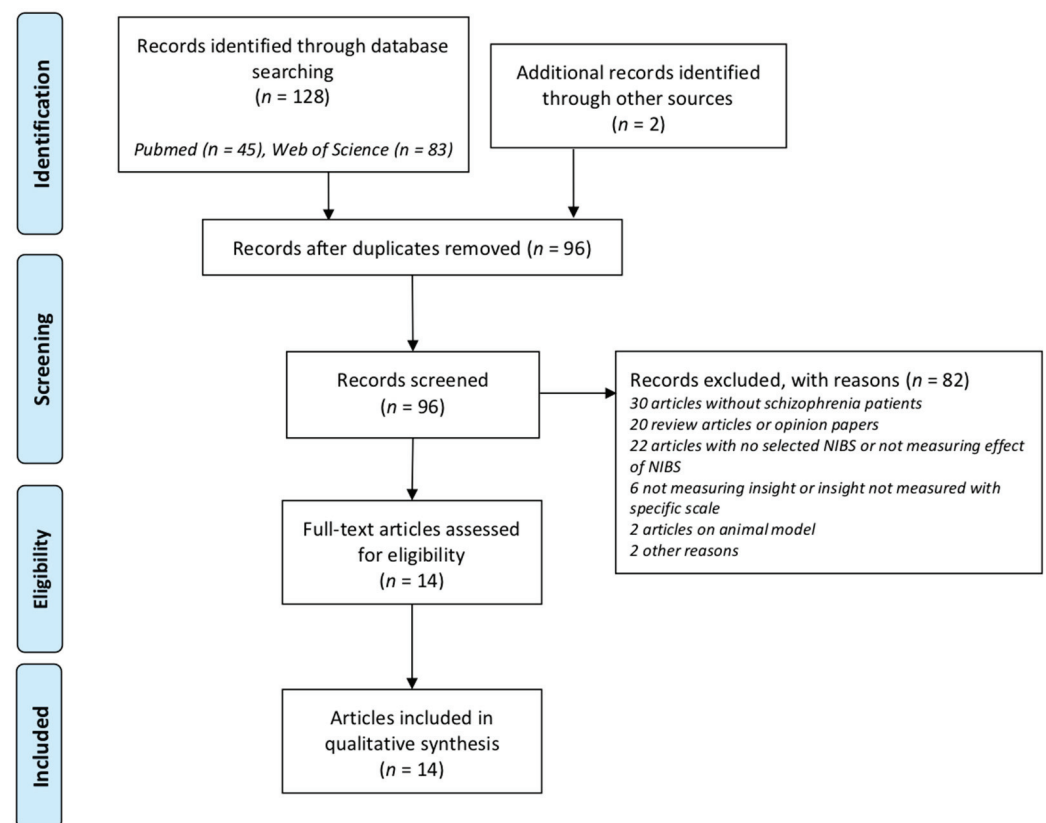
The following information was extracted from each individual study: study design, sample size, sociodemographic and clinical characteristics; NIBS technique and parameters; psychometric scales used to measure insight; and summary of results. The methodological quality of each included study was assessed with a standardized quality assessment criteria tool: the 14-item “QualSyst” tool [38]. A summary quality score was calculated for each

study by summing the total score obtained across relevant items and dividing by the total possible score. Items specific to RCTs and not applicable to case-reports and open-label studies (e.g., randomization, blinding) were marked as “not applicable” (NA) and were excluded from the calculation of the summary score.

### 3. Results

#### 3.1. Selection and Description of the Studies

A total of 130 articles were identified through the literature search. After the removal of duplicates, 96 papers were screened for eligibility. Fourteen articles met our selection criteria and were, therefore, included in the systematic review. The literature search following PRISMA guidelines is depicted in Figure 1.



**Figure 1.** PRISMA 2009 flow diagram describing the selection procedure of the studies investigating the effects of non-invasive brain stimulation (NIBS) on insight in patients with schizophrenia. PRISMA indicates Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

We selected six RCTs [39–44], three open-label studies [45–47], one case series [48] and four case reports [49–52]. The studies came from five independent research groups. Three out of six RCTs included the same sample of patients but examined different clinical and neuropsychological outcomes [40,41,43]. Two out of three open-label studies included at least partially overlapping samples of patients [45,46]. Details and data extracted from each selected study are reported in Table 1.



**Table 1.** Characteristics of the selected studies investigating the effects of NIBS on insight in patients with schizophrenia.

Study	Design	NIBS	Electrode placement * (Size)	Intensity, Freq, Duration	n Session	n, Sex M/F, Mean Age	Summary of Results
Rakesh et al., 2013	Case report	tDCS	FP1-F3/T3-P3	2 mA, 20 min	10	1, M, 24	BIS increase after tDCS
Shivakumar et al., 2013	Case report	tDCS	FP1-F3/T3-P3	2 mA, 20 min	10	1, F, 28	BIS increase after tDCS
Bose et al., 2014 <sup>1</sup>	Open-label	tDCS	FP1-F3/T3-P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	21, 9/12, 33.1	Significant SAI increase after tDCS (positively correlated with AH improvement).
Agarwal et al., 2016 <sup>1</sup>	Open-label	tDCS	FP1-F3/T3-P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	36, 15/21, 33.2	Significant SAI increase after tDCS (positively correlated with AH improvement).
Chang et al., 2018 <sup>†</sup>	RCT	tDCS	FP1-F3/T3-P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	A: 30, 14/16, 46.40 S: 30, 13/17, 42.17	Significant SUMD “awareness of disease” and “awareness of positive symptoms” decreases in the active vs sham group after tDCS and at 1 month but not at 3 months.
Chang et al., 2019 <sup>†</sup>	RCT	tDCS	FP1-F3/T3-P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	A: 30, 14/16, 46.40 S: 30, 13/17, 42.17	Trend towards a significant PANSS-G12 decrease. Significant BCIS-R and R-C index (not BCIS-C) increases after active vs. sham tDCS (almost significant at 1 month).
Kao et al., 2020 <sup>†</sup>	RCT	tDCS	FP1-F3/T3-P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	A: 30, 14/16, 46.40 S: 30, 13/17, 42.17	Significant PANSS-G12 decrease. Significant SAIQ “presence/outcome” and “need for treatment” (not “worry”) increase after active vs. sham tDCS (reduced to trend level at 1 month).
Kim et al., 2019	RCT	tDCS	F4/F3 or P4/P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	1	12, 7/5, 45.0	No significant effect on VAGUS (SR and CR) and BCIS after active vs sham tDCS.
Chang et al., 2021	RCT	tDCS	F3-FP1 + F4-FP2/2 extracephalic (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	A: 30, 19/11, 44.70 S: 30, 11/19, 45.03	Significant SUMD awareness of the disease, positive symptoms and negative symptoms decreases after active vs. sham tDCS (effects on awareness of the illness and positive symptoms maintained at 1 and 3 months, respectively). No significant effect on SAIQ and BCIS.
Sreeraj et al., 2018	Open-label	HD-tDCS	4 * 1 montage: FC3 + FT7 + PO7 + P1/CP5 (ring 3.39 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 20 min	10	19, 7/12, 31.79	Significant VAGUS-CR improvement after HD-tDCS.
Haesebaert et al., 2014	Case report	tRNS	FP1-F3/T3-P3 (35 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 100–640 Hz, 20 min	10	1, F, 26	SUMD insight into the illness and insight of AH improvement after tRNS and 1 month after.
Kallel et al., 2016	Case series	tACS	F3/F4 (25 cm <sup>2</sup> )	2 mA, 4.5 Hz, 20 min	20	3, 3/0, 24	Mean decrease of 25% in SUMD insight into the illness after tACS.
Dlabac-de Lange et al., 2015	RCT	rTMS	F3 (morning) + F4 (afternoon)	10 Hz, 2000 pulses	30	A: 16, 14/2, 41.8 S: 16, 12/4, 32.3	Significant BIS improvement up to 3 months after active vs. sham rTMS.
Gerretsen et al., 2011	Case report	ECT	Bilateral	576 mC (charge), 60 Hz, 6 s	≥18	1, M, 39	Transient awareness of illness, symptoms and medication effects after ECT (SUMD).

\* Electrode placement is expressed as the position of the electrode or the coil according to the international EEG electrode placement system. For tDCS, tRNS and tACS, electrode placement is expressed as Anode/Cathode. † The three articles included the same patient sample. <sup>1</sup> The two articles included overlapping patient samples. A: active; AH: auditory hallucinations; BIS: Birchwood Insight Scale; BCIS: Beck Cognitive Insight Scale; BCIS-R: BCIS « self-reflectiveness » subscore; BCIS-C: BCIS « self-certainty » subscore; ECT: electroconvulsivothérapie; F: Female; HD-tDCS: high-definition transcranial Direct Current Stimulation; M: male; n: number; NIBS: non-invasive brain stimulation; PANSS-G12: G12 “lack of judgement and insight” item of the Positive and Negative Syndrome Scale;

RCT: randomized controlled trial; S: Sham; SAI: Schedule for Assessment of Insight; SAIQ: Self-Appraisal of Illness Questionnaire; SUMD: Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; tACS: transcranial Alternating Current Stimulation; tDCS: transcranial Direct Current Stimulation; tRNS: transcranial Random-Noise Stimulation; VAGUS-CR: VAGUS insight into psychosis scale—clinician-rated; VAGUS-SR: VAGUS insight into psychosis scale—self-reported.

Most of the selected articles used tDCS (nine studies). Only one study was found for each of the other NIBS techniques (tACS, tRNS, rTMS, ECT and HD-tDCS). We reported the effects of each technique independently. The large majority of studies used clinical assessment tools as primary outcome but two reported using a score of insight as their primary outcome [40,46].

### 3.2. Characteristics of the Patients Included in the Selected Studies

In total, the included studies recruited 226 patients, with mean age ranging from 24 to 46.4 and a sex-ratio of 1.073 (117 males and 109 females). Almost all the patients were right-handed: Nine studies included exclusively right-handed patients [40,41,43–45,48,50–52]; two studies reported to have included mixed samples with non-right-handed patients [39,47]; three studies did not provide information regarding handedness; and Kim et al. (2019) reported a mean score of  $77.6 \pm 16.2$  at the Edinburgh Handedness Inventory [53]. Most of the patients included were on antipsychotic medication but two case-reports included drug-free patients [50,51]. The six RCTs included a mixed sample of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders [39–44]. The other articles exclusively included patients with schizophrenia. Almost half of the studies included patients with treatment-resistant auditory hallucinations (6 out of 14) [40,41,43,45–47] or negative symptoms (3 out of 14) [39,42,48]. One study specifically included patients with impaired illness awareness [44]. The four remaining case reports included difficult-to-treat patients.

### 3.3. Means of Assessment of Insight

Overall, clinical insight was the most studied dimension of insight. Six different clinician-rated and self-rated scales were used to measure clinical insight: the Scale for Assessment of Unawareness of Mental Disorder (SUMD) was used by three studies [48–50] in its original version [54] and by two studies [39,41] in its abbreviated version [55], the Birchwood Insight Scale (BIS, [56]) was used by three studies [42,51,52], the Schedule for Assessment of Insight (SAI [10]) was used by two studies [45,46], the Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ [57]) by two studies [39,43] and the VAGUS insight into psychosis scale was used by two studies [44,47], either with the version rated by the clinician (VAGUS-CR: clinician-rated) or the one rated by the patient (VAGUS-SR: self-reported) [58]. Finally, two studies [40,43] used the G12 “lack of judgement and insight” single-item score of the positive and negative syndrome scale (PANSS) [59] (range 1–7 with higher score representing lower insight) to provide a measure of clinical insight, associated with another scale measuring clinical or cognitive insight.

Cognitive insight was studied only with the Beck Cognitive Insight Scale (BCIS) [13], individually in one study and jointly with a standardized psychometric scale assessing clinical insight in two other studies. When used, BCIS was subdivided into a BCIS-R subscore, which reflects reflective attitude (self-reflectiveness), and a BCIS-C subscore, which reflects certain attitude (self-certainty), and a R-C (reflective attitude minus certain attitude) index was computed, with lower R-C index scores indicating poorer cognitive insight.

Here, we studied the effect of each NIBS on each dimension of insight independently to investigate whether one dimension was more responsive to each treatment.

### 3.4. Studies Investigating the Effect of tDCS on Insight

#### 3.4.1. Effects of tDCS on Clinical Insight

Five RCTs, two open-label studies and two case-reports assessed the effect of tDCS on clinical insight (Table 1). All of them delivered active tDCS with an intensity set at 2 mA during 20 min. The tDCS regimen consisted of 10 sessions of tDCS delivered twice a day

(separated by at least 2 to 3 h) on five consecutive days in all studies except the one from Kim et al. (2019), which assessed the effects of a single tDCS session [44].

In three of the five RCTs [40,41,43], which are based on the same sample of patients but with different measures of clinical insight, the anode was placed over the left dorsolateral prefrontal cortex (between F3 and FP1 according to 10/20 international EEG system) and the cathode over the left temporoparietal junction (between T3 and P3). The authors found the following: (i) a significant improvement at the SUMD “awareness of disease” and “awareness of positive symptoms” dimensions with a moderate effect size at day 5, which persisted at 1 month but not at 3 months follow-up [41]; (ii) a significant increase at the SAIQ “need for treatment” and “presence/outcome of illness” subscales at day 5, which reduced to trend-level at 1 month follow-up [43]; and (iii) a significant decrease at the PANSS-G12 single item score [43]. Of note, the results on insight measured by the PANSS-G12 single item failed to reach statistical significance when corrected for multiple comparison and adjusted with illness duration and baseline depression severity scores [40,43]. Interestingly, an improvement of clinical insight was observed following frontotemporal tDCS with the same parameters in two case reports [51,52] and two open-label studies [45,46], which additionally reported a positive correlation between improvement in insight and improvement in auditory hallucinations.

The two remaining RCTs used different electrode placement. Namely, Kim et al. (2019) tested two different tDCS montages: a biparietal montage with the anode and cathode placed over P4 and P3, respectively, and a bifrontal montage with the anode and cathode placed over F4 and F3, respectively [44]. They found no significant effect of one session of either biparietal or bifrontal tDCS on clinical insight measured by the clinician-rated and self-reported VAGUS scales. In an RCT assessing the effects of frontal tDCS on negative symptoms as the primary outcome, Chang et al. (2021) used an electrode montage with two anodes placed over the points midway between F3 and Fp1 and between F4 and Fp2, respectively, and two extracephalic cathodes placed as references over bilateral forearms [39]. They reported a significant improvement of clinical insight at day 5, as measured by the SUMD “awareness of positive symptoms” (still significant at 3 months), “awareness of disease” (still significant at 1 month but not at 3 months) and “awareness of negative symptoms” (not significant at 1 month) dimensions. However, no significant effects were found on the self-reported measure of insight, as assessed by SAIQ.

Finally, an open-label study designed to investigate the usefulness of HD-tDCS on persistent auditory hallucinations in schizophrenia also reported a significant increase in clinical insight as measured using the VAGUS-CR scale after HD-tDCS sessions [47]. HD-tDCS was delivered at 2 mA for 20 min, twice a day, for 5 days using a 4 × 1 ring montage to target the left temporoparietal junction with the cathode placed at CP5 as the central electrode, surrounded by the four return electrodes (placed at FC3, FT7, PO7 and P1). The improvement in insight observed after HD-tDCS was positively correlated with the improvement in depressive symptoms assessed by the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

### 3.4.2. Effects of tDCS on Cognitive Insight

Three RCTs investigated the effects of tDCS on cognitive insight. Chang et al. (2019) reported a significant effect of frontotemporal stimulation on the “self-reflectiveness” dimension of the BCIS (moderate effect size) and on the R-C index (mild effect size) but not on the “self-certainty” dimension of the BCIS after the 5 days of tDCS (10 sessions), without persistence of the effect at one month [40]. The change in cognitive insight was positively correlated with the change in planning abilities measured by the Tower of London test. By contrast, no significant effects were reported on cognitive insight after either one session [44] or 10 sessions [39] of active bifrontal tDCS as compared to sham.

### 3.5. Studies Investigating the Effect of Other NIBS on Clinical Insight

Only one RCT investigated the effects of rTMS on clinical insight in patients with schizophrenia [42]. rTMS was delivered twice a day for 3 weeks (30 sessions) at 10 Hz: the first session of each day targeted the left DLPFC (the coil was placed over F3) and the second targeted the right DLPFC (the coil was placed over F4) with a 75-millimetre figure-of-eight coil. A significant improvement in insight as measured by the BIS score was reported after active rTMS treatment as compared to sham. The beneficial effect lasted up to 3 months. The effect on insight was mainly driven by an increase in the “awareness of the need for treatment” dimension.

One case-series and two case reports reported significant improvement in clinical insight in patients with schizophrenia treated with other NIBS techniques, namely after 20 sessions of bifrontal transcranial alternating current—tACS delivered at 4.5 Hz in three schizophrenia patients under a clozapine treatment [48]; after 10 sessions of frontotemporal transcranial random-noise stimulation—tRNS delivered at high frequency (between 100 and 640 Hz) in a drug-free patient with schizophrenia [50]; and after bilateral ECT delivered three times a week (pulsewidth, 1.0; frequency, 60 Hz; duration, 6.0 s; charge, 576 mC; propofol, 80 mg; succinylcholine, 40 mg; seizure duration, 27–59 s) in a patient with refractory schizophrenia with a strong affective component [49].

### 3.6. Quality Assessment

The results of the quality assessment with the standardized quality assessment criteria tool [38] are presented in Table 2.

**Table 2.** Assessment of the methodological quality of included studies with the Kmet’s 14-item QualSyst tool.

Study	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Score
RCT	Dlabac-de Lange et al., 2015	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	0.93
	Chang et al., 2018 <sup>†</sup>	2	2	2	2	1	2	1	2	1	2	2	2	2	0.89
	Chang et al., 2019 <sup>†</sup>	2	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	0.89
	Kim et al., 2019	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	0	1	1	0.75
	Kao et al., 2020 <sup>†</sup>	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	0.93
	Chang et al., 2021	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	0.93
Non-RCT	Gerretsen et al., 2011	1	0	N/A	1	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0.58
	Rakesh et al., 2013	1	0	N/A	2	N/A	N/A	N/A	2	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0.75
	Shivakumar et al., 2013	1	0	N/A	2	N/A	N/A	N/A	2	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0.75
	Bose et al., 2014 <sup>1</sup>	2	1	1	2	N/A	N/A	N/A	2	1	2	2	N/A	2	0.85
	Haesebaert et al., 2014	1	0	N/A	2	N/A	N/A	N/A	2	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0.75
	Agarwal et al., 2016 <sup>1</sup>	2	1	1	2	N/A	0	N/A	2	1	2	2	1	2	0.75
	Kallel et al., 2016	2	0	N/A	2	N/A	N/A	N/A	2	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0.83
	Sreeraj et al., 2018	1	1	1	2	N/A	N/A	N/A	2	1	2	2	N/A	2	0.80

The 14 evaluation criteria are as follows: 1. Objective sufficiently described? 2. Study design evident and appropriate? 3. Method of subject/comparison group selection described and appropriate? 4. Subject (and comparison group, if applicable) characteristics sufficiently described? 5. If interventional random allocation was possible, was it described? 6. If interventional blinding of investigators was possible, was it reported? 7. If interventional blinding of subjects was possible, was it reported? 8. Outcome and (if applicable) exposure measure(s) well defined and robust to measurement/misclassification bias? Means of assessment reported? 9. Sample size appropriate? 10. Analytic methods described/justified and appropriate? 11. Some estimate of variance is reported for the main results? 12. Controlled for confounding? 13. Results reported in sufficient detail? 14. Conclusions supported by the results? Criteria are rated as 0 = no, 1 = partial, 2 = yes and N/A = Not applicable. <sup>†</sup> The three articles included the same patient sample; <sup>1</sup> the two articles included overlapping patient samples.

Individual quality scores of studies ranged from 0.75 to 0.93 (average quality score of 0.89, SD = 0.07) for RCTs and from 0.58 to 0.85 (average quality score of 0.76, SD = 0.08) for open-label studies and case reports. The items with the lowest ratings are related to the sample size (criteria 9) for RCTs and to the study design (criteria 2) for case reports and open-label studies.

## 4. Discussion

The current systematic review provided an overview of all the available literature on the effects of NIBS on clinical and cognitive insight in patients with schizophrenia. In addition to the low number of available studies and the lack of well-designed RCTs with clinical and/or cognitive insight as primary outcome, we believe that this review enlightens interesting questions about this emerging field and opens new perspectives for the use of NIBS to improve insight in schizophrenia.

### 4.1. NIBS Effects on a Specific Form of Insight?

In the current review, we explored whether NIBS might improve one specific form of insight, i.e., clinical or cognitive, in patients with schizophrenia. Almost all selected studies found a significant increase in clinical insight following repeated sessions of NIBS in this population, with some studies even reporting a maintenance of the effect for at least 3 months. These results should nevertheless be taken with caution as they come from five RCTs but only from three independent samples of patients. In the current state of knowledge, most evidence came from studies using left frontotemporal tDCS, with the anode placed over the left prefrontal cortex and the cathode over the left temporoparietal junction (parameters: 20 min sessions conducted twice a day for 5 days, resulting in a total number of 10 sessions). Remarkably, all following subdimensions of clinical insight were reported as improved by NIBS: awareness of disease [39,41,49,50,52], awareness of positive symptoms [39,41,49,50], awareness of negative symptoms [39] and awareness of need for treatment [42,51,52]. These findings support a global effect on clinical insight rather than an effect on a specific subdimension.

Conversely, results remain unclear regarding cognitive insight. Some studies reported a beneficial effect while some others failed to observe a significant effect of repeated or single sessions of NIBS [39,40,44]. On the one hand, left frontotemporal stimulation with tDCS was associated with a significant improvement on self-reflectiveness but not on self-certainty dimension of cognitive insight [40], and on the other hand bifrontal stimulation with tDCS did not result in any cognitive insight improvement [39,44]. The current review did not provide us with sufficient data to conclude the effects of NIBS on cognitive insight.

### 4.2. NIBS-Induced Improvement in Clinical Insight: Cause or Consequence of Symptoms Improvement?

The mechanisms by which NIBS may induce beneficial effects on clinical insight remain unclear. One could infer that the insight improvement is mediated by—or at least linked with—the improvement in other symptoms of schizophrenia. The study of the link between insight and symptomatology has a long history in schizophrenia. A rich body of evidence has associated poor insight to increased overall, positive and negative symptom severity [60,61]. However, some longitudinal studies showed no clear relationship between changes in insight and improvements in symptoms [62]. Regarding NIBS literature, four studies investigated the statistical correlation between improvement in insight and improvement in targeted symptoms of schizophrenia. One RCT found that NIBS-induced insight improvement was significantly correlated to the improvement in overall schizophrenia symptomatology [39], and two open label studies found this improvement to be correlated to the improvement in auditory hallucinations [45,46]. Conversely, one RCT has reported a beneficial effect of tDCS on insight but not on other symptoms of schizophrenia, suggesting that these effects can occur independently of each other or at least not be concomitant [41]. Whether NIBS effects on insight are the cause or the consequences of NIBS effects on symptomatology is, thus, an open question that deserves further investigations.

### 4.3. NIBS-Induced Insight Improvement: A Pro-Cognitive Effect of NIBS?

In addition to the beneficial effect of NIBS on clinical symptoms observed in patients with psychiatric conditions, numerous studies have reported that NIBS can also improve cognition [29]. These pro-cognitive effects of NIBS have been observed in both healthy

volunteers [63] and patients with psychiatric conditions [64], although evidence is sparse in patients with schizophrenia [65]. In addition, cognitive effects have been reported for both basic cognitive processes (including executive function, planning, attention and memory); social cognition [66,67] including theory of mind [68]; and metacognitive self-evaluation [69]. Given that cognitive insight has been associated with cognitive functioning such as premorbid IQ, executive functions (for a review see [7]), reality processing and declarative memory [70], one can hypothesize that NIBS-induced aftereffects on cognitive functioning may also translate into cognitive insight improvement in patients. In line with this, Chang et al. (2019) reported a significant positive correlation between tDCS-induced improvements of cognitive insight (R-C index scores at the BCIS) and planning abilities (measured by the accuracy at the Tower of London test). The relationship between cognition, social cognition, metacognition and insight abilities in patients with schizophrenia needs further investigation.

#### *4.4. Insight Improvement: Translation into Better Functional Outcomes?*

The potential functional consequences of an improvement of insight have not been systematically addressed in the reviewed studies. Two studies reported an improvement of insight and medication adherence following tDCS [39,43]. However, these improvements in insight and medication adherence were not significantly correlated [39,43].

There is a growing body of evidence that, if better clinical insight increases medication adherence, therapeutic alliance, community functioning and lessens intensity of symptoms, it is also associated with depression, poorer self-reported quality of life and suicide [7]. Likewise, if better cognitive insight is associated with lower levels of overall psychopathology, it is also associated with depression and heightened suicidality [7]. This association between higher levels of insight and increased levels of depression is called the “insight paradox” and is one of the major challenges in NIBS trials aiming at improving insight of patients with schizophrenia [71]. In the articles studied in this review, Sreeraj et al. (2018) found a correlation between insight improvement and the improvement in MADRS score, which is not consistent with the expected worsening depressive symptoms associated with improved insight. Only Kao et al. (2020) studied impacts on quality of life. They did not find any worsening on this outcome, with even an improvement on the psychological domain immediately after tDCS [43].

Further studies need to focus on these outcomes in order to have a holistic vision on the impact of these therapeutics on the patients and in order to provide a better evaluation of the benefit/risk balance of using NIBS as new therapeutic options. Careful attention should be paid on the evaluation of the potential consequences of insight improvement (especially on depressive symptoms, suicidal thoughts and quality of life).

#### *4.5. NIBS Effects on Clinical Insight: A Neurobiological Explanation?*

Our review identified that the majority of studies using frontotemporal tDCS reported a beneficial effect of stimulation on clinical insight in patients with schizophrenia. In this electrode montage, the anode was placed over the left prefrontal cortex and the cathode over the left temporoparietal junction. Although this electrode montage was initially developed to alleviate auditory hallucinations based on neuroimaging findings [30], it seems consistent to observe that stimulating the left frontotemporal network may also increase insight. Indeed, even if lack of insight is a complex phenomenon with poorly understood neurobiological substrate, several brain regions including superficial and deep structures, as well as anterior and posterior structures, have been implicated, and the left frontotemporal network is one among these [12]. Supporting this perspective, targeting either the DLPFC with bifrontal stimulation with tDCS [39], tACS [48] and rTMS [42] or the left temporoparietal junction by HD-tDCS stimulation [47] may help to increase clinical insight. One could, thus, infer that the effect on clinical insight may be supported by an effect of repeated sessions of NIBS on a part of the dysfunctional network of insight, either the left prefrontal cortex or the left temporoparietal junction or the connectivity between

both. However, since the left frontotemporal region is the most targeted region in tDCS studies, the possibility that this region does not have any specificity vis-à-vis other brain areas to improve insight cannot be excluded. Further studies are needed to disentangle the involvement of the prefrontal cortex, the temporoparietal junction and the others regions of interest separately in clinical insight.

Two of the reviewed studies explored the neurophysiological effects of NIBS concurrently to the effect on insight and reported ECT [49] and tDCS [44] effects on the interhemispheric balance using electroencephalography or fMRI and arterial spin labelling. Although the link between NIBS effects on interhemispheric imbalance and insight improvement is not yet reported, these studies provided one mechanistic justification—above probably many others—for the use of NIBS to improve insight. Indeed, previous neuroimaging studies reported that clinical insight can be partly mediated by an interhemispheric imbalance, with an overactive left hemisphere associated with illness denial [11].

Finally, a third mechanistic explanation of NIBS effect on insight could be that NIBS modulates resting-state functional connectivity within the default-mode network (DMN) and particularly reduce DMN increased connectivity associated with poor insight in schizophrenia [72].

#### *4.6. Limitations, Potential Biases and Recommendations for Future Studies*

Our review has several limitations that should be mentioned. First, given that the review was designed to provide a comprehensive overview of the existing literature on the effects of NIBS on insight in schizophrenia and given the limited data available on this subject, we chose to include case reports and a case series, which limits the generalization of the findings reported here. However, integrating case reports and case series is important to help us understanding the high variability observed across NIBS studies. Second, given the fact that most of the RCTs included in the current review concerned tDCS and that only one RCT has been conducted using another NIBS technique (i.e., rTMS), we were unable to compare the effect of different NIBS techniques with each other.

Our review also suffers from the limitations of the included studies, such as the lack of well-designed RCTs with clinical and/or cognitive insight as primary outcome. In addition, heterogeneity between scales used to measure insight in the studies makes the interpretation of the results all the more complex. Indeed, despite the fact that they nearly all aimed to evaluate the same outcome, i.e., clinical insight, some are unidimensional such as G12 and some are multidimensional such as the VAGUS. They may not all be sensitive enough to capture the multidimensionality of insight. Further studies should consider using standardized and multidimensional scales for the assessment of insight such as the VAGUS insight into psychosis scale [58], with either the 5-item version rated by the clinician (VAGUS-CR: clinician-rated) or the 10-item one rated by the patient (VAGUS-SR: self-reported) (see more information on the scale at the following website: <http://vagusonline.com/>, accessed on 15 November 2021). This scale has been translated in more than 10 languages, can be completed in less than 5 min and has the potential to detect small and sensitive changes, which are crucial advantages for NIBS studies [58]. Finally, there may be a potential selection bias for NIBS to improve insight in the reviewed studies and more broadly in NIBS trials when recruiting participants. Indeed, participants included in the studies agreed to have NIBS with the expressed purpose of treating the symptoms of schizophrenia (e.g., treatment-refractory auditory hallucinations, persistent negative symptoms or neurocognitive impairment). Thus, they would have had some insight into their illness to recognize that their symptoms were symptoms of illness that could be treated. Such a selection bias is a major obstacle for designing future NIBS trials to improve insight impairment of schizophrenia patients.

Despite these limitations, we believe that the current review provides a comprehensive overview of the effects of NIBS on insight in schizophrenia and could provide a baseline for future works. Major recommendations for further studies conducted in order to assess the effects of NIBS on clinical insight in patients with schizophrenia included the standardiza-

tion of multidimensional insight assessment along with long-term follow-up assessments. In case of an effect of NIBS on insight, the potential consequences of insight improvement should be carefully evaluated (especially on depressive symptoms, suicidal thoughts and quality of life) and adequately managed using appropriate therapeutic approaches [73].

## 5. Conclusions

NIBS techniques could be considered as emerging tools for enhancing clinical and/or cognitive insight in patients with schizophrenia. This topic needs further research, with well-designed randomized controlled studies including assessments of potential consequences of insight improvement and correlation with symptoms evolution. Given the emerging interest in metacognitive interventions to improve insight, it will be interesting to assess the effect of NIBS as a potentiation of these interventions [74,75].

**Author Contributions:** Conceptualization, M.B., J.B. and M.M.; investigation, O.A. and M.B.; writing—original draft preparation, M.B.; writing—review and editing, O.A., R.B., M.B., J.B. and M.M.; supervision, J.B., F.G. and M.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** All the data extracted from the included studies are provided in the manuscript (text and table).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, *392*, 1789–1858. [[CrossRef](#)]
2. Laursen, T.M.; Nordentoft, M.; Mortensen, P.B. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2014**, *10*, 425–448. [[CrossRef](#)]
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA, 2013; ISBN 978-0-89042-555-8.
4. Carpenter, W.T.; Strauss, J.S.; Bartko, J.J. Flexible System for the Diagnosis of Schizophrenia: Report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science* **1973**, *182*, 1275–1278. [[CrossRef](#)]
5. Dickerson, F.B.; Boronow, J.J.; Ringel, N.; Parente, F. Lack of insight among outpatients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* **1997**, *48*, 195–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bora, E. Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* **2017**, *190*, 11–17. [[CrossRef](#)]
7. Lysaker, P.H.; Pattison, M.L.; Leonhardt, B.L.; Phelps, S.; Vohs, J.L. Insight in schizophrenia spectrum disorders: Relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World Psychiatry* **2018**, *17*, 12–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Lysaker, P.H.; Vohs, J.; Hillis, J.D.; Kukla, M.; Popolo, R.; Salvatore, G.; DiMaggio, G. Poor insight into schizophrenia: Contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. *Expert Rev. Neurother.* **2013**, *13*, 785–793. [[CrossRef](#)]
9. Pijnenborg, G.; Larabi, D.; Xu, P.; Hasson-Ohayon, I.; de Vos, A.; Ćurčić-Blake, B.; Aleman, A.; Van der Meer, L. Brain areas associated with clinical and cognitive insight in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2020**, *116*, 301–336. [[CrossRef](#)]
10. David, A.S. Insight and Psychosis. *Br. J. Psychiatry* **1990**, *156*, 798–808. [[CrossRef](#)]
11. Gerretsen, P.; Menon, M.; Chakravarty, M.M.; Lerch, J.P.; Mamo, D.C.; Remington, G.; Pollock, B.G.; Graff-Guerrero, A. Illness denial in schizophrenia spectrum disorders: A Function of Left Hemisphere Dominance. *Hum. Brain Mapp.* **2015**, *36*, 213–225. [[CrossRef](#)]
12. Xavier, R.M.; Vorderstrasse, A. Neurobiological Basis of Insight in Schizophrenia: A Systematic Review. *Nurs. Res.* **2016**, *65*, 224–237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Beck, A.T.; Baruch, E.; Balter, J.M.; Steer, R.A.; Warman, D.M. A new instrument for measuring insight: The Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr. Res.* **2004**, *68*, 319–329. [[CrossRef](#)]



14. Riggs, S.E.; Grant, P.M.; Perivoliotis, D.; Beck, A.T. Assessment of Cognitive Insight: A Qualitative Review. *Schizophr. Bull.* **2012**, *38*, 338–350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Van Camp, L.S.C.; Sabbe, B.G.C.; Oldenburg, J.F.E. Cognitive insight: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* **2017**, *55*, 12–24. [[CrossRef](#)]
16. Buchy, L.; Luck, D.; Czechowska, Y.; Malla, A.; Joobar, R.; Lepage, M. Diffusion tensor imaging tractography of the fornix and belief confidence in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* **2012**, *137*, 80–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Pu, S.; Nakagome, K.; Yamada, T.; Itakura, M.; Satake, T.; Ishida, H.; Nagata, I.; Kaneko, K. Association between cognitive insight and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.* **2013**, *150*, 81–87. [[CrossRef](#)]
18. Beck, A.; Warman, D. Cognitive Insight: Theory and Assessment. In *Insight and Psychosis: Awareness of Illness in Schizophrenia and Related Disorders*, 2nd ed.; Amador, X.F., David, A.S., Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2004; pp. 79–87. ISBN 9780198525684.
19. Mattila, T.; Koeter, M.; Wohlfarth, T.; Storosum, J.; van den Brink, W.; Derks, E.; Leufkens, H.; Denys, D. The impact of second generation antipsychotics on insight in schizophrenia: Results from 14 randomized, placebo controlled trials. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *27*, 82–86. [[CrossRef](#)]
20. Habib, N.; Dawood, S.; Kingdon, D.; Naeem, F. Preliminary Evaluation of Culturally Adapted CBT for Psychosis (CA-CBTp): Findings from Developing Culturally-Sensitive CBT Project (DCCP). *Behav. Cogn. Psychother.* **2015**, *43*, 200–208. [[CrossRef](#)]
21. Li, Z.-J.; Guo, Z.-H.; Wang, N.; Xu, Z.-Y.; Qu, Y.; Wang, X.-Q.; Sun, J.; Yan, L.-Q.; Ng, R.M.K.; Turkington, D.; et al. Cognitive-behavioural therapy for patients with schizophrenia: A multicentre randomized controlled trial in Beijing, China. *Psychol. Med.* **2015**, *45*, 1893–1905. [[CrossRef](#)]
22. Morrison, A.P.; Turkington, D.; Wardle, M.; Spencer, H.; Barratt, S.; Dudley, R.; Brabban, A.; Hutton, P. A preliminary exploration of predictors of outcome and cognitive mechanisms of change in cognitive behaviour therapy for psychosis in people not taking antipsychotic medication. *Behav. Res. Ther.* **2012**, *50*, 163–167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Dondé, C.; Senn, M.; Eche, J.; Kallel, L.; Saoud, M.; Brunelin, J. Well-informed but not aware: The P.A.C.T.<sup>®</sup> psychoeducation program for schizophrenia improves knowledge about, but not insight into, the illness. *Asian J. Psychiatry* **2019**, *46*, 15–18. [[CrossRef](#)]
24. Lopez-Morinigo, J.-D.; Ajnakina, O.; Martínez, A.S.-E.; Escobedo-Aedo, P.-J.; Ruiz-Ruano, V.G.; Sánchez-Alonso, S.; Mata-Iturralde, L.; Muñoz-Lorenzo, L.; Ochoa, S.; Baca-García, E.; et al. Can metacognitive interventions improve insight in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **2020**, *50*, 2289–2301. [[CrossRef](#)]
25. Moritz, S.; Klein, J.P.; Lysaker, P.H.; Mehl, S. Metacognitive and cognitive-behavioral interventions for psychosis: New developments. *Dialog. Clin. Neurosci.* **2019**, *21*, 309–317. [[CrossRef](#)]
26. Lincoln, T.M.; Jung, E.; Wiesjahn, M.; Wendt, H.; Bock, T.; Schlier, B. The impact of negative treatment experiences on persistent refusal of antipsychotics. *Compr. Psychiatry* **2016**, *70*, 165–173. [[CrossRef](#)]
27. Misdrahi, D.; Tessier, A.; Swendsen, J.; Berna, F.; Brunel, L.; Capdevielle, D.; Chereau, I.; Danion, J.-M.; De Pradier, M.; Dorey, J.-M.; et al. Determination of Adherence Profiles in Schizophrenia Using Self-Reported Adherence: Results From the FACE-SZ Dataset. *J. Clin. Psychiatry* **2016**, *77*, e1130–e1136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Wagner, T.; Valero-Cabre, A.; Pascual-Leone, A. Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2007**, *9*, 527–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Mondino, M.; Bennabi, D.; Poulet, E.; Galvao, F.; Brunelin, J.; Haffen, E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J. Biol. Psychiatry* **2014**, *15*, 261–275. [[CrossRef](#)]
30. Brunelin, J.; Mondino, M.; Gassab, L.; Haesebaert, F.; Gaha, L.; Suaud-Chagny, M.-F.; Saoud, M.; Mechri, A.; Poulet, E. Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2012**, *169*, 719–724. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Demeulemeester, M.; Amad, A.; Bubrovsky, M.; Pins, D.; Thomas, P.; Jardri, R. What Is the Real Effect of 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Hallucinations? Controlling for Publication Bias in Neuromodulation Trials. *Biol. Psychiatry* **2012**, *71*, e15–e16. [[CrossRef](#)]
32. Mondino, M.; Sauvinaud, F.; Brunelin, J. A Review of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Hallucinations in Patients With Schizophrenia. *J. ECT* **2018**, *34*, 164–171. [[CrossRef](#)]
33. Osoegawa, C.; Gomes, J.S.; Grigolon, R.B.; Brietzke, E.; Gadelha, A.; Lacerda, A.L.T.; Dias, Á.M.; Cordeiro, Q.; Laranjeira, R.; de Jesus, D.; et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* **2018**, *197*, 34–44. [[CrossRef](#)]
34. Kostova, R.; Cecere, R.; Thut, G.; Uhlhaas, P.J. Targeting cognition in schizophrenia through transcranial direct current stimulation: A systematic review and perspective. *Schizophr. Res.* **2020**, *220*, 300–310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Slotema, C.W.; Blom, J.D.; Hoek, H.W.; Sommer, I.E.C. Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS)? A Meta-Analysis of the Efficacy of RTMS in Psychiatric Disorders. *J. Clin. Psychiatry* **2010**, *71*, 873–884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Koops, S.; Blom, J.D.; Bouachmir, O.; Slot, M.I.; Neggers, B.; Sommer, I.E. Treating auditory hallucinations with transcranial direct current stimulation in a double-blind, randomized trial. *Schizophr. Res.* **2018**, *201*, 329–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

37. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* **2009**, *6*, e1000097. [[CrossRef](#)]
38. Kmet, L.M.; Lee, R.C.; Cook, L.S. *Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers from a Variety of Fields*; Alberta Heritage Foundation for Medical Research: Edmonton, AB, Canada, 2004; ISBN 978-1-896956-77-0.
39. Chang, C.-C.; Kao, Y.-C.; Chao, C.-Y.; Tzeng, N.-S.; Chang, H.-A. The Effects of Bi-Anodal tDCS Over the Prefrontal Cortex Regions With Extracerebral Reference Placement on Insight Levels and Cardio-Respiratory and Autonomic Functions in Schizophrenia Patients and Exploratory Biomarker Analyses for Treatment Response. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2021**, *24*, 40–53. [[CrossRef](#)]
40. Chang, C.-C.; Kao, Y.-C.; Chao, C.-Y.; Chang, H.-A. Enhancement of cognitive insight and higher-order neurocognitive function by fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2019**, *208*, 430–438. [[CrossRef](#)]
41. Chang, C.-C.; Tzeng, N.-S.; Chao, C.-Y.; Yeh, C.-B.; Chang, H.-A. The Effects of Add-on Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Auditory Verbal Hallucinations, Other Psychopathological Symptoms, and Insight in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2018**, *21*, 979–987. [[CrossRef](#)]
42. Dlabac-de Lange, J.J.; Bais, L.; van Es, F.D.; Visser, B.G.J.; Reinink, E.; Bakker, B.; van den Heuvel, E.R.; Aleman, A.; Kneegtering, H. Efficacy of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Negative Symptoms of Schizophrenia: Results of a Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Psychol. Med.* **2015**, *45*, 1263–1275. [[CrossRef](#)]
43. Kao, Y.-C.; Tzeng, N.-S.; Chao, C.-Y.; Chang, C.-C.; Chang, H.-A. Modulation of self-appraisal of illness, medication adherence, life quality and autonomic functioning by transcranial direct current stimulation in schizophrenia patients. *Clin. Neurophysiol.* **2020**, *131*, 1997–2007. [[CrossRef](#)]
44. Kim, J.; Plitman, E.; Nakajima, S.; Alshehri, Y.; Iwata, Y.; Chung, J.K.; Caravaggio, F.; Menon, M.; Blumberger, D.M.; Pollock, B.G.; et al. Modulation of brain activity with transcranial direct current stimulation: Targeting regions implicated in impaired illness awareness in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* **2019**, *61*, 63–71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Agarwal, S.M.; Bose, A.; Shivakumar, V.; Narayanaswamy, J.C.; Chhabra, H.; Kalmady, S.V.; Varambally, S.; Nitsche, M.A.; Venkatasubramanian, G.; Gangadhar, B. Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* **2016**, *235*, 97–103. [[CrossRef](#)]
46. Bose, A.; Shivakumar, V.; Narayanaswamy, J.C.; Nawani, H.; Subramaniam, A.; Agarwal, S.M.; Chhabra, H.; Kalmady, S.V.; Venkatasubramanian, G. Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2014**, *156*, 63–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Sreeraj, V.S.; Dinakaran, D.; Parlikar, R.; Chhabra, H.; Selvaraj, S.; Shivakumar, V.; Bose, A.; Narayanaswamy, J.C.; Venkatasubramanian, G. High-definition transcranial direct current simulation (HD-tDCS) for persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *Asian J. Psychiatry* **2018**, *37*, 46–50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Kallel, L.; Mondino, M.; Brunelin, J. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation (4.5 Hz-tACS) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: A case series. *J. Neural Transm.* **2016**, *123*, 1213–1217. [[CrossRef](#)]
49. Gerretsen, P.; Diaz, P.; Mamo, D.; Kavanagh, D.; Menon, M.; Pollock, B.G.; Graff-Guerrero, A. Transient Insight Induction With Electroconvulsive Therapy in a Patient With Refractory Schizophrenia: A Case Report and Systematic Literature Review. *J. ECT* **2011**, *27*, 247–250. [[CrossRef](#)]
50. Haesebaert, F.; Mondino, M.; Saoud, M.; Poulet, E.; Brunelin, J. Efficacy and safety of fronto-temporal transcranial random noise stimulation (tRNS) in drug-free patients with schizophrenia: A case study. *Schizophr. Res.* **2014**, *159*, 251–252. [[CrossRef](#)]
51. Rakesh, G.; Shivakumar, V.; Subramaniam, A.; Nawani, H.; Amaresha, A.C.; Narayanaswamy, J.C.; Venkatasubramanian, G. Monotherapy with tDCS for Schizophrenia: A Case Report. *Brain Stimul.* **2013**, *6*, 708–709. [[CrossRef](#)]
52. Shivakumar, V.; Bose, A.; Rakesh, G.; Nawani, H.; Subramaniam, A.; Agarwal, S.M.; Kalmady, S.; Narayanaswamy, J.C.; Venkatasubramanian, G. Rapid Improvement of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia After Add-On Treatment With Transcranial Direct-Current Stimulation. *J. ECT* **2013**, *29*, e43–e44. [[CrossRef](#)]
53. Oldfield, R.C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **1971**, *9*, 97–113. [[CrossRef](#)]
54. Amador, X.F.; Strauss, D.H.; Yale, S.A.; Flaum, M.M.; Endicott, J.; Gorman, J.M. Assessment of insight in psychosis. *Am. J. Psychiatry* **1993**, *150*, 873–879. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Michel, P.; Baumstarck, K.; Auquier, P.; Amador, X.; Dumas, R.; Fernandez, J.; Lancon, C.; Boyer, L. Psychometric properties of the abbreviated version of the Scale to Assess Unawareness in Mental Disorder in schizophrenia. *BMC Psychiatry* **2013**, *13*, 229. [[CrossRef](#)]
56. Birchwood, M.; Smith, J.; Drury, V.; Healy, J.; Macmillan, F.; Slade, M. A self-report Insight Scale for psychosis: Reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatr. Scand.* **1994**, *89*, 62–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Marks, K.A.; Fastenau, P.S.; Lysaker, P.H.; Bond, G.R. Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ): Relationship to researcher-rated insight and neuropsychological function in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2000**, *45*, 203–211. [[CrossRef](#)]
58. Gerretsen, P.; Remington, G.; Borlido, C.; Quilty, L.; Hassan, S.; Polsinelli, G.; Teo, C.; Mar, W.; Simon, R.; Menon, M.; et al. The VAGUS insight into psychosis scale – Self-report and clinician-rated versions. *Psychiatry Res.* **2014**, *220*, 1084–1089. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **1987**, *13*, 261–276. [[CrossRef](#)]

60. De Hert, M.a.F.; Simon, V.; Vidovic, D.; Franić, T.; Wampers, M.; Peuskens, J.; Van Winkel, R. Evaluation of the association between insight and symptoms in a large sample of patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry* **2009**, *24*, 507–512. [[CrossRef](#)]
61. Mintz, A.R.; Dobson, K.; Romney, D.M. Insight in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* **2003**, *61*, 75–88. [[CrossRef](#)]
62. Wiffen, B.D.; Rabinowitz, J.; Lex, A.; David, A. Correlates, change and ‘state or trait’ properties of insight in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2010**, *122*, 94–103. [[CrossRef](#)]
63. Levasseur-Moreau, J.; Brunelin, J.; Fecteau, S. Non-invasive brain stimulation can induce paradoxical facilitation. Are these neuroenhancements transferable and meaningful to security services? *Front. Hum. Neurosci.* **2013**, *7*, 449. [[CrossRef](#)]
64. Begemann, M.J.; Brand, B.A.; Ćurčić-Blake, B.; Aleman, A.; Sommer, I.E. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-analysis. *Psychol. Med.* **2020**, *50*, 2465–2486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Hasan, A.; Strube, W.; Palm, U.; Wobrock, T. Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophr. Bull.* **2016**, *42* (Suppl. 1), S95–S109. [[CrossRef](#)]
66. Mondino, M.; Thiffault, F.; Fecteau, S. Does non-invasive brain stimulation applied over the dorsolateral prefrontal cortex non-specifically influence mood and emotional processing in healthy individuals? *Front. Cell. Neurosci.* **2015**, *9*, 399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Psomiades, M.; Fonteneau, C.; Suaud-Chagny, M.-F.; Haesebaert, F.; Brunelin, J. Does Prefrontal Noninvasive Brain Stimulation Alleviating Symptoms in Depression and Schizophrenia Impact Mood and Emotion Processing? *Sante Ment. Que.* **2016**, *41*, 223–239. [[CrossRef](#)]
68. Mai, X.; Zhang, W.; Hu, X.; Zhen, Z.; Xu, Z.; Zhang, J.; Liu, C. Using tDCS to Explore the Role of the Right Temporo-Parietal Junction in Theory of Mind and Cognitive Empathy. *Front. Psychol.* **2016**, *7*, 380. [[CrossRef](#)]
69. Meiron, O.; Lavidor, M. Prefrontal oscillatory stimulation modulates access to cognitive control references in retrospective metacognitive commentary. *Clin. Neurophysiol.* **2014**, *125*, 77–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Lee, J.S.; Chun, J.W.; Lee, S.-H.; Kim, E.; Lee, S.-K.; Kim, J.-J. Altered Neural Basis of the Reality Processing and Its Relation to Cognitive Insight in Schizophrenia. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0120478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Belvederi Murri, M.; Amore, M.; Calcagno, P.; Respino, M.; Marozzi, V.; Masotti, M.; Bugliani, M.; Innamorati, M.; Pompili, M.; Galderisi, S.; et al. The “Insight Paradox” in Schizophrenia: Magnitude, Moderators and Mediators of the Association Between Insight and Depression. *Schizophr. Bull.* **2016**, *42*, 1225–1233. [[CrossRef](#)]
72. Gerretsen, P.; Menon, M.; Mamo, D.C.; Fervaha, G.; Remington, G.; Pollock, B.G.; Graff-Guerrero, A. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity. *Schizophr. Res.* **2014**, *160*, 43–50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Dondé, C.; Vignaud, P.; Poulet, E.; Brunelin, J.; Haesebaert, F. Management of depression in patients with schizophrenia spectrum disorders: A critical review of international guidelines. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *138*, 289–299. [[CrossRef](#)]
74. Bajbouj, M.; Padberg, F. A perfect match: Noninvasive brain stimulation and psychotherapy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2014**, *264* (Suppl. 1), 27–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Sathappan, A.V.; Luber, B.M.; Lisanby, S.H. The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2019**, *89*, 347–360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## 5. Discussion

Le but de notre revue systématique de la littérature était d'identifier si l'utilisation des techniques de neuromodulation non-invasive pouvait permettre l'amélioration de l'insight clinique et/ou de l'insight cognitif chez les patients atteints de schizophrénie. Nous avons inclus toutes les données disponibles dans la littérature, soit 6 essais contrôlés randomisés, 3 études ouvertes, 1 série de cas, et 4 rapports de cas. Le nombre total de sujet inclus dans l'analyse était de 226 patients. Pratiquement toutes les données incluses concluaient à une amélioration significative de l'insight clinique après réalisation de sessions de neurostimulation non-invasive. Les résultats concernant l'insight cognitif étaient mixtes, avec certaines études retrouvant un effet positif d'une ou de plusieurs sessions de neurostimulation non-invasive, et d'autres ne retrouvant pas cet effet. Au-delà du faible nombre d'études et du faible nombre d'essai contrôlés randomisés bien construits, cette revue permet de mettre en lumière plusieurs points importants pour les recherches futures.

### *A. Effet des techniques de neurostimulation non-invasive sur l'insight clinique*

Nous avons pu identifier le fait que la majorité des études utilisant la tDCS avec un montage fronto-temporal permettait d'améliorer l'insight clinique chez les patients avec un trouble schizophrénique. Dans ce montage, l'anode est placée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche et la cathode est placée sur la jonction temporo-pariétale gauche. Bien que le montage ait été développé initialement pour diminuer les hallucinations auditives [68], il n'est pas surprenant d'observer que la stimulation du réseau fronto-temporal gauche améliore également la dimension de l'insight. En effet, ces deux régions cérébrales ont pu être identifiées comme étant impliquées dans l'insight clinique [21]. Ainsi, les stimulations bifrontale par tDCS [76], tACS [77] et rTMS [78] et la stimulation de la jonction temporo-pariétale gauche par HD-tDCS [79] ont montré une efficacité dans l'amélioration de l'insight clinique. A noter que, dans l'étude de Kim et coll. (2019) [80], les auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration de l'insight clinique après une seule session de stimulation bipariétale ou bi-frontale. On pourrait ainsi en déduire que l'effet sur l'insight clinique est médié par l'effet de sessions répétées de neurostimulation non-invasive sur le réseau dysfonctionnel sous tendant l'insight, constitué du cortex préfrontal gauche, de la jonction temporo-pariétale gauche ou de la connectivité entre les deux. D'autres études sont nécessaires pour démêler l'implication du cortex préfrontal et de la jonction temporo-pariétale séparément et ainsi déterminer plus précisément leur rôle dans l'insight clinique.

De manière complémentaire, d'autres études de neuroimagerie fonctionnelle ont rapporté que l'insight clinique pourrait au moins être partiellement médié par un déséquilibre d'activation interhémisphérique cérébral, avec notamment une hyperactivité de l'hémisphère gauche associée à un insight bas [23]. Ainsi, il semble cohérent d'envisager l'hypothèse que la stimulation fronto-temporale gauche unilatérale améliore l'insight clinique par la modulation de la balance interhémisphérique. Cette hypothèse est supportée par les résultats de Kim et coll. (2019) [80], qui retrouvaient qu'une session de tDCS bi-pariétale (avec une anode en P4 et une cathode en P3, selon le système EEG international 10/20) pouvait réduire ce déséquilibre interhémisphérique, malgré le fait qu'ils n'aient pas constaté d'amélioration de l'insight clinique concomitante. Enfin, dans un rapport de cas, Gerretsen et coll. [85] émettaient l'hypothèse que l'ECT avait amélioré transitoirement l'insight clinique du patient traité, en améliorant le déséquilibre inter-hémisphérique que ce dernier présentait et qui avait été constaté par EEG.

Enfin, dans notre travail, nous avons également exploré la spécificité de l'efficacité des techniques de neurostimulation non-invasive sur certaines sous-dimensions de l'insight clinique. L'ensemble des dimensions suivantes ont été améliorées par ces techniques : conscience de la maladie ([76] ; [84-87]), conscience des symptômes positifs ([76] ; [84-86]), conscience des symptômes négatifs [76], conscience du besoin de traitement ([78] ; [87-88]). Ainsi, ces données ne supportent pas l'hypothèse d'un effet prédominant sur une ou plusieurs sous dimensions, mais plutôt l'hypothèse d'un effet global sur l'insight clinique.

En résumé, il est tout à fait possible d'émettre l'hypothèse que la stimulation du réseau frontotemporal gauche améliore l'insight clinique de manière globale, en modulant l'activité du réseau frontotemporal gauche et/ou en modulant le déséquilibre d'activation interhémisphérique.

### *B. Effet des techniques de neurostimulation non-invasive sur l'insight cognitif*

La revue de la littérature que nous avons réalisée ne nous fournit pas assez de données pour conclure à l'effet des techniques de neurostimulation non-invasive sur l'insight cognitif. Notamment, Chang et coll. ont retrouvé des résultats contradictoires. Dans un premier article [81] évaluant l'intérêt d'une stimulation frontotemporale par tDCS, ils retrouvaient un effet significatif sur la dimension *self-reflectiveness*, sans effet significatif sur la dimension *self-certainty*. Cependant, dans un second article [76] évaluant l'intérêt d'une stimulation bi-frontale par tDCS, ils ne retrouvaient pas d'amélioration de l'insight cognitif. En parallèle, Kim et coll.

[80] ne retrouvaient pas d'amélioration de l'insight cognitif après une séance de tDCS bi-frontale.

Sur le plan neurobiologique, l'insight cognitif semble être médié par des régions cérébrales plus spécifiques que l'insight clinique, et notamment par le cortex préfrontal ventrolatéral et par les voies neurales hippocampiques afférentes [82], régions cérébrales difficiles à stimuler avec un montage fronto-temporal. Cependant, l'hypoactivation cérébrale bilatérale au niveau du cortex préfrontal a été retrouvée comme étant associée à un mauvais *self-reflectiveness* [83]. Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que stimuler le cortex préfrontal avec des techniques de neurostimulation non-invasives aurait dû préférentiellement augmenter les capacités de *self-reflectiveness*. Cette hypothèse nécessite de plus amples investigations.

### *C. Effet des techniques de neurostimulation non-invasive sur l'insight : cause ou conséquence d'une amélioration symptomatique ?*

Ainsi, les mécanismes par lesquels les techniques de neurostimulation non-invasive peuvent induire des effets bénéfiques sur l'insight ne sont pas clairs. Si une modulation de la région du cerveau impliquée dans l'insight a été évoquée ci-dessus, une autre hypothèse possible est que l'amélioration de l'insight est médiée (au moins partiellement) par l'amélioration d'autres symptômes de la schizophrénie (par exemple, les hallucinations auditives). En effet, l'étude du lien entre insight et symptomatologie autre a une longue histoire dans la schizophrénie. De nombreuses études retrouvent une association entre le mauvais insight et la sévérité globale accrue des symptômes positifs et négatifs [89]. En ce qui concerne la littérature sur les techniques de neurostimulation non-invasives, seules quatre études ont examiné la corrélation statistique entre l'amélioration de l'insight et l'amélioration des symptômes ciblés de la schizophrénie. Parmi ces études, deux ont constaté que l'amélioration de l'insight induite par la neurostimulation était significativement corrélée à l'amélioration des hallucinations auditives [90-91], et une a constaté que l'amélioration de l'insight était significativement corrélée à l'amélioration du score total de la PANSS [76]. À l'inverse, la quatrième étude a rapporté un effet bénéfique de la tDCS sur l'insight mais pas sur les autres symptômes de la schizophrénie, suggérant que ces effets peuvent se produire indépendamment les uns des autres ou du moins ne pas être concomitants [84]. Fait intéressant, Sreeraj et coll. (2018) [79] ont retrouvé une corrélation entre l'amélioration des scores à la MADRS et l'amélioration des scores à la VAGUS, suggérant un lien potentiel entre l'amélioration des symptômes dépressifs et l'amélioration de l'insight.

En résumé, la question d'un effet direct des techniques de neurostimulation sur l'insight ou d'un effet médié par l'amélioration des autres symptômes n'est pas du tout tranchée et nécessite des investigations plus approfondies.

#### *D. Corrélation entre amélioration de l'insight et amélioration du fonctionnement psychosocial*

Il existe de plus en plus de preuves qu'un meilleur insight clinique augmente l'observance du traitement, l'alliance thérapeutique et le fonctionnement communautaire et diminue l'intensité des symptômes. Mais un meilleur insight est également associé à davantage de dépression, à une moins bonne qualité de vie autodéclarée et au suicide [92]. De même, si avoir un meilleur insight cognitif est associé à une psychopathologie globale moindre, elle est également associée à davantage de dépression et à une tendance suicidaire accrue [92]. Ainsi, nous nous sommes posé la question de savoir si, dans les travaux inclus dans notre revue, les conséquences fonctionnelles de l'amélioration de l'insight induite par les techniques de neurostimulation non-invasive avaient été évaluées.

Dans les études incluses dans notre travail, les conséquences fonctionnelles potentielles d'une amélioration de l'insight n'ont pas été systématiquement explorées. Deux études ont rapporté une amélioration concomitante de l'insight et de l'observance du traitement après la tDCS [76, 93]. Dans les deux études, l'amélioration de l'observance médicale a été observée sur le score total de la Medication Adherence Rating Scale (MARS) [94] ainsi que sur le sous-score « réponse subjective à la prise de médicaments ». Cependant, ces améliorations de l'insight et de l'observance du traitement n'étaient pas significativement corrélées. Sreeraj et coll. (2018) [79] ont eux rapporté une corrélation entre l'amélioration de l'insight et la réduction des symptômes dépressifs, et seuls Kao et coll. (2020) [93] ont étudié l'impact sur la qualité de vie. Ils n'ont trouvé aucune aggravation de ce résultat, avec même une amélioration du score du domaine psychologique de l'échelle WHOQOL-BREF immédiatement après la tDCS.

Ainsi, les études futures devront évaluer l'impact de l'amélioration de l'insight induite par les techniques de neurostimulation non invasive sur la qualité de vie, afin de fournir une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ces techniques comme nouvelles options thérapeutiques.

#### *E. Limites de notre travail*

Notre revue présente plusieurs limites qu'il convient de mentionner. Premièrement, la revue a été conçue pour fournir un aperçu complet de la littérature existante sur le sujet des effets de la neurostimulation non invasive sur la dimension d'insight de la schizophrénie. Compte tenu des

données limitées disponibles sur ce sujet, nous avons choisi d'inclure des rapports de cas et une série de cas, ce qui peut limiter la généralisation des résultats rapportés ici. Deuxièmement, le nombre d'échelles différentes utilisées pour mesurer l'insight dans les études complexifie l'interprétation des résultats, malgré le fait qu'elles évaluent pour la plupart les mêmes sous-dimensions d'insight clinique. Troisièmement, étant donné que la plupart des études incluses dans la présente revue concernaient la tDCS et que les autres techniques n'ont été étudiées chacune que dans une seule étude, nous n'avons pas pu comparer l'effet des différentes techniques de neurostimulation non-invasives entre elles. Enfin, nous n'avons pas été en mesure d'identifier les facteurs de confusion susceptibles d'influencer le résultat sur l'insight. En effet, de nombreux éléments peuvent influencer l'efficacité de ces techniques. Par exemple, Agarwal et coll. ont soulevé la question importante de l'influence du type de traitement antipsychotique et du sexe du patient sur les résultats. Cependant, malgré ces limitations, nous pensons que la revue actuelle donne un aperçu complet des effets des techniques de neurostimulation non invasive sur la dimension d'insight dans la schizophrénie et pourrait fournir une base de référence pour les travaux futurs s'intéressant à ce domaine.

#### *F. Recommandations pour les études futures*

Pour terminer, nous souhaitons fournir de brèves recommandations pour de futures études visant à évaluer les effets de la neurostimulation non-invasive sur l'insight clinique chez les patients atteints de schizophrénie. Dans l'état actuel des connaissances, la tDCS frontotemporale gauche, avec anode placée sur le cortex préfrontal gauche et cathode sur la jonction temporo-pariétale gauche (paramètres : séances de 20 minutes réalisées deux fois par jour pendant 5 jours, soit un total de 10 séances), semble être la méthode la plus appropriée pour améliorer l'insight. Une évaluation de l'insight plus standardisée et multidimensionnelle devrait être envisagée, par exemple en utilisant une échelle d'insight clinique comprenant une version évaluée par le clinicien et une version évaluée par le patient, telle que l'échelle VAGUS. En effet, l'échelle VAGUS a l'avantage de posséder une bonne sensibilité au changement [19]. Il pourrait être intéressant d'étudier la relation entre l'amélioration des symptômes et l'amélioration de l'insight. En outre, une attention particulière doit être accordée à l'évaluation des conséquences potentielles de l'amélioration de l'insight (en particulier sur les symptômes dépressifs, les pensées suicidaires et la qualité de vie).



## 6. Conclusion

Malgré un nombre encore limité d'études, en particulier d'essais contrôlés randomisés, notre revue montre qu'il est possible que ces nouvelles méthodes thérapeutiques puissent améliorer la dimension d'insight dans le cadre du trouble schizophrénique, et plus particulièrement l'insight clinique. Cependant, du fait de l'association connue entre insight et mauvaise qualité de vie, dépression et idées suicidaires, si cet effet potentiel des techniques de neurostimulation non-invasive sur l'insight venait à être confirmé dans de futures études, il sera important de rechercher les potentielles conséquences fonctionnelles paradoxalement délétères d'une telle amélioration. Si ces effets paradoxaux sur le plan de la qualité de vie et des symptômes dépressifs étaient confirmés, plusieurs questions devront se poser : faut-il améliorer l'*insight* des patients atteints de schizophrénie pour améliorer leur adhésion aux soins et aux traitements pharmacologiques, tout en risquant une dégradation de leur qualité de vie et l'apparition d'un syndrome dépressif potentiellement sévère ? ou bien faut-il tolérer un mauvais *insight* et ainsi accepter qu'une partie des patients ne pourra pas investir de manière optimale les soins et présentera donc un risque de rechute future plus important avec des conséquences médicales, fonctionnelles, psychosociales et économiques également plus importantes ?

Ces questions sont très vastes et doivent être traitées de manière pluridisciplinaire, par le biais d'une réflexion conjointe entre psychiatres, neuroscientifiques, philosophes et sociologues. Une piste de réponse, du point de vue scientifique, résiderait dans une prise en charge holistique du trouble schizophrénique, impliquant des traitements par neuromodulation associés des programmes de psychothérapie, de psychoéducation, de remédiation cognitive voire à des programmes de pair-aidance. Cela pourrait permettre une amélioration conjointe de l'*insight* du patient et de ses connaissances générales sur la schizophrénie, associée à une diminution de l'auto-stigmatisation et de la vision négative que ce dernier peut avoir sur la maladie mentale qu'il expérimente. Enfin, au vu de l'hypothèse avancée par Bajbouj et Padberg [95], il serait même possible que l'utilisation conjointe de techniques de neuromodulation avec des techniques de psychothérapie puisse potentialiser l'effet de ces dernières, et ainsi, favoriser leur action thérapeutique. Ces deux considérations encouragent donc à réaliser des prises en charge de plus en plus multimodales, tout en étant toujours associées à une évaluation approfondie de la balance bénéfice-risque pour chaque patient traité.



Nom, prénom du candidat : BLAY Martin

## CONCLUSIONS

Le trouble schizophrénique est une pathologie psychiatrique invalidante et sévère pouvant affecter jusqu'à 1% de la population générale. Le manque, partiel ou complet, d'insight est un élément fréquemment retrouvé dans ce trouble (jusqu'à 50% des patients) et est notamment associé à un plus mauvais pronostic et à une plus mauvaise adhésion au traitement pharmacologique. De nombreuses thérapies sont en cours de développement pour améliorer cette dimension symptomatique essentielle, avec notamment l'utilisation récente des techniques de neuromodulation non-invasive. Dans ce travail, nous avons réalisé la première revue systématique s'intéressant à l'utilité des techniques de neuromodulation non invasive pour améliorer l'insight chez les patients atteints de trouble schizophrénique.

Pour se faire, nous nous sommes basés sur les critères PRISMA et avons fait une recherche systématique au sein de 2 bases de données : MEDLINE et Web of Science. Nous avons extrait les données qui associaient l'utilisation de techniques de neuromodulation non invasive et l'évaluation de l'insight chez les patients atteints de trouble schizophrénique. Nous avons identifié 96 citations potentiellement pertinentes et retenu 14 articles selon nos critères d'inclusion. Les études incluses présentaient une auto et/ou une hétéroévaluation de l'insight selon des questionnaires standardisés, et les techniques de neuromodulation considérées dans cette revue étaient les suivantes : tDCS, HD-tDCS, rTMS, tACS, tRNS ou ECT. La principale limite de notre étude est le faible nombre de données issues d'essais contrôlés randomisés bien conduits pour chaque technique.

La technique la plus étudiée à ce jour est la tDCS, et les paramètres de stimulation les plus prometteurs sont les suivants : anode entre F3 et FP1 et cathode entre T3 et P3 (selon le 10/20 international EEG system), 2 mA d'intensité, durée de stimulation de 20 min, 2 séances par jour séparées par au moins 2 à 3 heures), pendant 5 jours.

Malgré un nombre encore limité d'études, en particulier d'essais contrôlés randomisés, notre revue montre qu'il est possible que ces nouvelles méthodes thérapeutiques puissent améliorer cette dimension clinique. D'autres études prospectives avec de plus larges populations sont nécessaires. Enfin, il est important d'évaluer les conséquences sur le plan des symptômes dépressifs et des idées suicidaires lorsque l'on utilise une technique thérapeutique permettant une amélioration de l'insight.

*En résumé, les techniques de neurostimulation non-invasive sont des outils émergents présentant possiblement un intérêt dans l'amélioration de l'insight chez les patients atteints de trouble schizophrénique. Associées aux interventions psychothérapeutiques, notamment ciblant la métacognition, et aux traitements pharmacologiques, elles pourraient dans le futur avoir une place importante dans l'arsenal thérapeutique visant à améliorer cette dimension, qui reste un problème majeur dans notre pratique quotidienne.*

**Le Président de la thèse,**  
Professeur Emmanuel POULET

GRUPEMENT HOSPITALIER CENTRE  
HÔPITAL EDOUARD HERRIOT  
Pavillon N - Psychiatrie des Urgences  
Pr. E. POULET - (RPPS 10003102008  
69437 LYON cedex 03

**Vu : Administrateur provisoire.**  
**Pour le Président de l'Université,**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine Lyon Est



**Professeur Gilles RODE**  
Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 11 JANVIER 2022

### Bibliographie texte rédigée en français

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*; 2018
2. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: Author
3. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2014
4. Dublineau J., « La pyrétothérapie soufrée associée aux sels d'or dans le traitement de certaines démences précoces », *Provence medico-chirurgicale*, 1937, p. 14-18.
5. Sakel M, « Historique de l'origine du traitement de la schizophrénie par le choc insulinaire ». *L'Encéphale*, avril 1938, 33, 1; 153-164
6. Meduna LJ: *Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie*. Halle, Germany, Carl Marhold, 1937
7. Cerletti, U (1956). "Electroshock therapy".
8. Moniz, E, *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses (Tentative methods in the treatment of certain psychoses)*, Paris, 1936
9. Delay J., Deniker P., « 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 R.P. », *Congrès des médecins aliénistes*, 1952, p. 503
10. Pick A., *Über Krankheitsbewusstsein in psychischen Krankheiten*. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1882;13:518-81.
11. Freud S (1925): *Negation*. *The Standard Edition of the Complete Works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press, p 235–239
12. Lewis A. *The psychopathology of insight*. *Br J Med Psychol* 1934;14:332-48.
13. Phelps S. *Blind to their blindness: a history of the denial of illness*. PhD Dissertation, Harvard University, Boston, 2014.
14. Kane JM. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission, preventing relapse, and measuring success. *J Clin Psychiatry* 2013;74: e18.
15. David AS. *Insight and psychosis*. *Br J Psychiatry* 1990;156:798-808
16. Ouzir M, Azorin JM, Adida M, Boussaoud D, Battas O. *Insight in schizophrenia: from conceptualization to neuroscience*. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Apr;66(3):167-79. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02325.x. PMID: 22443240.
17. Birchwood, M., Smith, J., Drury, V., Healy, J., Macmillan, F. and Slade, M. (1994), *A self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89: 62-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01487.x>
18. Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., Flaum, M.M., Endicott, J., Gorman, J.M., 1993. *Assessment of insight in psychosis*. *Am. J. Psychiatry* 150, 873–879. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.873>
19. Gerretsen P, Remington G, Borlido C, et al. *The VAGUS insight into psychosis scale--self-report and clinician-rated versions*. *Psychiatry Res*. 2014;220(3):1084-1089. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.005
20. Lincoln TM, Lullmann E, Rief W. *Correlates and longterm consequences of poor*

- insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 1324–1342.
21. Xavier, Rose Mary; Vorderstrasse, Allison Neurobiological Basis of Insight in Schizophrenia, *Nursing Research: May/June 2016 - Volume 65 - Issue 3 - p 224-237* doi: 10.1097/NNR.0000000000000159
  22. Lisette van der Meer, Annerieke E. de Vos, Annemarie P. M. Stiekema, Gerdina H. M. Pijnenborg, Marie-José van Tol, Willem A. Nolen, Anthony S. David, André Aleman, Insight in Schizophrenia: Involvement of Self-Reflection Networks?, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 39, Issue 6, November 2013, Pages 1288–1295, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs12>
  23. Gerretsen P, Menon M, Chakravartyn MM, Lerch JP, Mao DC, Remington G, et al. Illness denial in schizophrenia spectrum disorders: a function of left hemisphere dominance. *Hum Brain Mapp* 2015;36;213-25, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22624>
  24. Aaron T Beck, Edward Baruch, Jordan M Balter, Robert A Steer, Debbie M Warman, A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale, *Schizophrenia Research*, Volume 68, Issues 2–3, 2004, Pages 319-329, ISSN 0920-9964, [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00189-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00189-0).
  25. Buchy L, Luck D, Czechowska Y, Malla A, Joober R, Lepage M. Diffusion tensor imaging tractography of the fornix and belief confidence in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2012 May;137(1-3):80-4. doi: 10.1016/j.schres.2012.02.015. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22418396.
  26. Pu S, Nakagome K, Yamada T, Itakura M, Satake T, Ishida H, Nagata I, Kaneko K. Association between cognitive insight and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):81-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.048. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23953828.
  27. Spalletta G, Piras F, Piras F, Caltagirone C, Orfei MD. The structural neuroanatomy of metacognitive insight in schizophrenia and its psychopathological and neuropsychological correlates. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(9):4729-4740. doi:10.1002/hbm.22507
  28. Marková IS, Roberts KH, Gallagher C, Boos H, McKenna PJ, Berrios GE (2003): Assessment of insight in psychosis: A re-standardization of a new scale. *Psychiatry Res* 119:81–88
  29. Cooke MA, Peters ER, Fannon D, Aasen I, Kuipers E, Kumari V. Cognitive insight in psychosis: the relationship between self-certainty and self-reflection dimensions and neuropsychological measures. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):284-289. doi:10.1016/j.psychres.2009.05.009.
  30. Pijnenborg GH, Timmerman ME, Derks EM et al. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:808-16
  31. Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T. The impact of second generation antipsychotics on insight in schizophrenia: results from 14 randomized, placebo controlled trials.

- Eur Neuropsychopharmacol 2017;27:82-6.
32. Hou CL, Cai MY, Ma XR et al. Clozapine prescription and quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care. *Pharmacopsychiatry* 2015;48:200-4.
  33. Misdrahi D, Tessier A, Swendesen J et al. Determination of adherence profiles in schizophrenia using self-reported adherence: results from the FACE-SZ dataset. *J Clin Psychiatry* 2016;77:1130-6.
  34. Lincoln TM, Jung E, Wiesiahn M et al. The impact of negative treatment experiences on persistent refusal of antipsychotics. *Compr Psychiatry* 2016;70:165-73
  35. Lysaker PH, Vohs J, Hillis JD et al. Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences, and emerging treatment approaches. *Expert Rev Neurother* 2013;13:785-93
  36. Dondé, C., Senn, M., Eche, J., Kallel, L., Saoud, M., Brunelin, J., 2019. Well-informed but not aware: The P.A.C.T.® psychoeducation program for schizophrenia improves knowledge about, but not insight into, the illness. *Asian J. Psychiatry* 46, 15–18. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.09.034>
  37. Li ZJ, Guo ZH, Wang N et al. Cognitive-behavioural therapy for patients with schizophrenia: a multicentre randomized controlled trial in Beijing, China. *Psychol Med* 2015;45:1893-905.
  38. Morrison, A. P., Turkington, D., Wardle, M., Spencer, H., Barratt, S., Dudley, R., & Hutton, P. (2012). A preliminary exploration of predictors of outcome and cognitive mechanisms of change in cognitive behaviour therapy for psychosis in people not taking antipsychotic medication. *Behaviour research and therapy*, 50(2), 163-167.
  39. Granholm, E., McQuaid, J. R., McClure, F. S., Auslander, L. a., Perivoliotis, D., Pedrelli, P., ... Jeste, D. V. (2005). A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 520– 529.
  40. Drake RJ, Day CJ, Picucci R et al. A naturalistic, randomized, controlled trial combining cognitive remediation with cognitive-behavioural therapy after first-episode non-affective psychosis. *Psychol Med* 2014;44:1889-99.
  41. Chien WT, Muj JH, Cheung EF et al. Effects of motivational interviewingbased adherence therapy for schizophrenia spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:1-14.
  42. Chien WT, Muj J, Gray R et al. Adherence therapy versus routine psychiatric care for people with schizophrenia spectrum disorders: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2016;16:1-14.
  43. Chien WT, Thompson DR. Effects of a mindfulness-based psychoeducation programme for Chinese patients with schizophrenia: 2-year followup. *Br J Psychiatry* 2014;205:52-9.
  44. Wang LQ, Chien WT, Yip LK et al. A randomized controlled trial of a mindfulness-based intervention program for people with schizophrenia: 6-month follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:3097-110.

45. Yılmaz E, Okanlı A. Test of Mindfulness-Based Psychosocial Skills Training to Improve Insight and Functional Recovery in Schizophrenia. *West J Nurs Res.* 2018 Sep;40(9):1357-1373. doi: 10.1177/0193945917697222. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28325111.
46. Rakitzi S, Georgila P, Efthimiou K et al. Efficacy and feasibility of the integrated psychological therapy for outpatients with schizophrenia in Greece: final results of a RCT. *Psychiatry Res* 2016;242:137-43.
47. Zhou B, Gu Y. Effect of self-management training on adherence to medications among community residents with chronic schizophrenia: a single blind randomized controlled trial in Shanghai, China. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26:332-8.
48. Jorgensen R, Licht RW, Lysaker PL et al. Effects on cognitive and clinical insight with the use of guided self-determination in outpatients with schizophrenia: a randomized open trial. *Eur Psychiatry* 2015;30:65563.
49. Lopez-Morinigo J-D et al. (2020). Can metacognitive interventions improve insight in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and metaanalysis. *Psychological Medicine* 50, 2289–2301. <https://doi.org/10.1017/S003329172000338>
50. Vohs, J. L., Leonhardt, B. L., James, A. V., Francis, M. M., Breier, A., Mehdiyou, N., Lysaker, P. H. (2018). Metacognitive reflection and insight therapy for early psychosis: A preliminary study of a novel integrative psychotherapy. *Schizophrenia Research*, 195, 428–433. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.041.
51. de Jong, S., van Donkersgoed, R. J. M., Timmerman, M. E., Aan Het Rot, M., Wunderink, L., Arends, J., ... Pijnenborg, G. H. M. (2019). Metacognitive reflection and insight therapy (MERIT) for patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 49(2), 303–313. doi: 10.1017/S0033291718000855
52. Tharyan P., Adams CE Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev* 2, CD 000076
53. Szekely D., Poulet E. L'électroconvulsivothérapie, de l'historique à la pratique clinique. *Principes et applications.* Solal; 2012. 403 p.
54. Coffey MJ, Cooper JJ. Therapeutic Uses of Seizures in Neuropsychiatry. *Focus (Madison)* 2019;17:13–7. doi:10.1176/appi.focus.20180023
55. Luchini F, Medda P, Mariani MG, Mauri M, Toni C, Perugi G. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World J Psychiatry* 2015;5:182–92. doi:10.5498/wjp.v5.i2.182
56. Faraday M. Effects on the production of electricity from magnetism (1831). In : Faraday M and Williams LP, eds. New York : Basic Books ; 1965
57. Hallet M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000 ; 406 : 147-50
58. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM JM et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000 ; 111 : 800-5
59. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wasserman EM et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994 ; 117 : 847-58

60. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2011 Jan;168(1):73-81. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09101522. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20952459.
61. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry*. 1999 Jul 1;46(1):130-2. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00358-8. PMID: 10394483.
62. Demeulemeester M, Amad A, Bubrovsky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry*. 2012 Mar 15;71(6):e15-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.010. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22071532.
63. Zhou Y, Fan L, Qiu C, Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2015 Apr;31(2):207-19. doi: 10.1007/s12264-014-1502-8. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25761914; PMCID: PMC5563697.
64. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Oct;110(4):243-56. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x. PMID: 15352925.
65. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Mar;108(1-3):11-24. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.027. Epub 2009 Jan 11. PMID: 19138833; PMCID: PMC2748189.
66. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*. 2010 Aug;48(10):2789-810. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20542047.
67. Villamar MF, Volz MS, Bikson M, Datta A, Dasilva AF, Fregni F. Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *J Vis Exp*. 2013 Jul 14;(77):e50309. doi: 10.3791/50309. PMID: 23893039; PMCID: PMC3735368.
68. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Mechri A, Poulet E. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jul;169(7):719-24. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071091. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2012 Dec 1;169(12):1321. PMID: 22581236.
69. Mondino M, Sauvanaud F, Brunelin J. A Review of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Hallucinations in Patients With Schizophrenia. *J ECT*. 2018 Sep;34(3):164-171. doi: 10.1097/YCT.0000000000000525. PMID: 30024458.
70. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, Brietzke E, Gadelha A, Lacerda ALT, Dias

- ÁM, Cordeiro Q, Laranjeira R, de Jesus D, Daskalakis ZJ, Brunelin J, Cordes J, Trevizol AP. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018 Jul;197:34-44. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.010. Epub 2018 Feb 4. PMID: 29397282.
71. Smart OL, Tiruvadi VR, Mayberg HS. Multimodal approaches to define network oscillations in depression. *Biol Psychiatry.* 2015 Jun 15;77(12):1061-70. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.002. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25681871; PMCID: PMC5826645.
72. Antal A, Paulus W. Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci.* 2013 Jun 28;7:317. doi: 10.3389/fnhum.2013.00317. PMID: 23825454; PMCID: PMC3695369.
73. Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity-a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:687. Published 2013 Oct 23. doi:10.3389/fnhum.2013.00687
74. Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul.* 2012 Oct;5(4):505-11. doi: 10.1016/j.brs.2011.11.004. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22445135.
75. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci.* 2008 Dec 24;28(52):14147-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008. PMID: 19109497; PMCID: PMC6671476.
76. Chang, C.-C., Kao, Y.-C., Chao, C.-Y., Tzeng, N.-S., Chang, H.-A., 2021. The Effects of Bi-Anodal tDCS Over the Prefrontal Cortex Regions With Extracerebral Reference Placement on Insight Levels and Cardio-Respiratory and Autonomic Functions in Schizophrenia Patients and Exploratory Biomarker Analyses for Treatment Response. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 24, 40–53. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa063>
77. Kallel, L., Mondino, M., Brunelin, J., 2016. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation (4.5 Hz-tACS) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series. *J. Neural Transm.* 123, 1213–1217. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1574-x>
78. Dlabac-de Lange, J.J., Bais, L., van Es, F.D., Visser, B.G.J., Reinink, E., Bakker, B., van den Heuvel, E.R., Aleman, A., Knegtering, H., 2015. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychol. Med.* 45, 1263–1275. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002360>
79. Sreeraj, V.S., Dinakaran, D., Parlikar, R., Chhabra, H., Selvaraj, S., Shivakumar, V., Bose, A., Narayanaswamy, J.C., Venkatasubramanian, G., 2018. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *Asian J. Psychiatry* 37, 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.08.008>



80. Kim, J., Plitman, E., Nakajima, S., Alshehri, Y., Iwata, Y., Chung, J.K., Caravaggio, F., Menon, M., Blumberger, D.M., Pollock, B.G., Remington, G., De Luca, V., Graff-Guerrero, A., Gerretsen, P., 2019. Modulation of brain activity with transcranial direct current stimulation: Targeting regions implicated in impaired illness awareness in schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 61, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.06.007>
81. Chang, C.-C., Kao, Y.-C., Chao, C.-Y., Chang, H.-A., 2019. Enhancement of cognitive insight and higher-order neurocognitive function by fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 208, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.052>
82. Pijnenborg, G.H.M., Larabi, D.I., Xu, P., Hasson-Ohayon, I., de Vos, A.E., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A., Van der Meer, L., 2020. Brain areas associated with clinical and cognitive insight in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 116, 301–336. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.022>
83. Buchy, L., Hawco, C., Joobar, R., Malla, A., Lepage, M., 2015. Cognitive insight in first-episode schizophrenia: further evidence for a role of the ventrolateral prefrontal cortex. *Schizophr. Res.* 166, 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.009>
84. Chang, C.-C., Tzeng, N.-S., Chao, C.-Y., Yeh, C.-B., Chang, H.-A., 2018. The Effects of Add-on Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Auditory Verbal Hallucinations, Other Psychopathological Symptoms, and Insight in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 979–987. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy074>
85. Gerretsen, P., Diaz, P., Mamo, D., Kavanagh, D., Menon, M., Pollock, B.G., Graff-Guerrero, A., 2011. Transient insight induction with electroconvulsive therapy in a patient with refractory schizophrenia: a case report and systematic literature review. *J. ECT* 27, 247–250. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181f816f6>
86. Haesebaert, F., Mondino, M., Saoud, M., Poulet, E., Brunelin, J., 2014. Efficacy and safety of fronto-temporal transcranial random noise stimulation (tRNS) in drug-free patients with schizophrenia: A case study. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.043>
87. Shivakumar, V., Bose, A., Rakesh, G., Nawani, H., Subramaniam, A., Agarwal, S.M., Kalmady, S.V., Narayanaswamy, J.C., Venkatasubramanian, G., 2013. Rapid improvement of auditory verbal hallucinations in schizophrenia after add-on treatment with transcranial direct-current stimulation. *J. ECT* 29, e43-44. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318290fa4d>
88. Rakesh, G., Shivakumar, V., Subramaniam, A., Nawani, H., Amaresha, A.C., Narayanaswamy, J.C., Venkatasubramanian, G., 2013. Monotherapy with tDCS for Schizophrenia: A Case Report. *Brain Stimulat.* 6, 708–709. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.007>
89. De Hert, M. a. F., Simon, V., Vidovic, D., Franic, T., Wampers, M., Peuskens, J., van Winkel, R., 2009. Evaluation of the association between insight and symptoms in a large sample of patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 24, 507–512. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.04.004>



90. Agarwal, S.M., Bose, A., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J.C., Chhabra, H., Kalmady, S.V., Varambally, S., Nitsche, M.A., Venkatasubramanian, G., Gangadhar, B.N., 2016. Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 235, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.042>
91. Bose, A., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J.C., Nawani, H., Subramaniam, A., Agarwal, S.M., Chhabra, H., Kalmady, S.V., Venkatasubramanian, G., 2014. Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 156, 63–65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.029>
92. Lysaker, P.H., Pattison, M.L., Leonhardt, B.L., Phelps, S., Vohs, J.L., 2018. Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World Psychiatry* 17, 12–23. <https://doi.org/10.1002/wps.20508>
93. Kao, Y.-C., Tzeng, N.-S., Chao, C.-Y., Chang, C.-C., Chang, H.-A., 2020. Modulation of self-appraisal of illness, medication adherence, life quality and autonomic functioning by transcranial direct current stimulation in schizophrenia patients. *Clin. Neurophysiol.* 131, 1997–2007. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.029>
94. Thompson, K., Kulkarni, J., Sergejew, A.A., 2000. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr. Res.* 42, 241–247. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00130-9](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00130-9)
95. Bajbouj, M., Padberg, F., 2014. A perfect match: noninvasive brain stimulation and psychotherapy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264 Suppl 1, S27-33. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0540-6>



---

**BLAY Martin**

**Place des techniques de neurostimulation non-invasive dans le traitement du mauvais insight chez les patients atteints de trouble schizophrénique : revue systématique de la littérature**

---

**RESUME**

Le trouble schizophrénique est une pathologie psychiatrique invalidante et sévère pouvant affecter jusqu'à 1% de la population générale. Le manque, partiel ou complet, d'insight est un élément fréquemment retrouvé dans ce trouble (50% des patients) et est notamment associé à un plus mauvais pronostic et à une plus mauvaise adhésion au traitement pharmacologique. Récemment, de nouvelles méthodes (notamment psychothérapeutiques) ont été développées pour améliorer cette dimension, mais ces dernières restent encore peu disponibles et le nombre de patients pouvant y avoir accès est restreint. Les techniques de neuromodulation non-invasive sont des traitements émergents permettant une modulation de l'activité cérébrale. Elles sont utilisées dans la schizophrénie, notamment dans le cadre d'hallucinations auditives ou de symptômes négatifs résistants au traitement pharmacologique. Par ailleurs, un nombre croissant d'études évaluent l'utilisation de ces techniques de neuromodulation non-invasive dans le traitement du manque d'insight chez les sujets atteints de troubles schizophréniques. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, dans le but de résumer les données disponibles sur cette utilisation des techniques de neuromodulation. Malgré un nombre encore limité d'études, en particulier d'essais contrôlés randomisés, notre revue montre qu'il est possible que ces nouvelles méthodes thérapeutiques puissent améliorer cette dimension clinique. Des études plus larges, contrôlées et randomisées, sont cependant nécessaires pour confirmer ces observations.

---

**MOTS CLES**

Insight; illness awareness; schizophrenia; non-invasive brain stimulation; neuromodulation; electroconvulsive therapy; transcranial magnetic stimulation; transcranial electrical stimulation; transcranial direct current stimulation; tRNS; tACS

---

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel POULET  
Membres : Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK  
Monsieur le Professeur Thierry D'AMATO  
Monsieur le Docteur Filipe GALVAO

---

**SOUTENANCE**

10 février 2022

---

**ADRESSE POSTALE**

M. BLAY, 18 bis Rue Villon, 69008, LYON

E-mail : martin.blay5@gmail.com