

LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE RÉPÉTITIVE : thérapeutique d'avenir dans les pathologies cérébrales ?

A. FUMAL (1), J. SCHOENEN (2), A. MAERTENS DE NOORDHOUT (3), W. PITCHOT (4)

RÉSUMÉ : La stimulation magnétique transcrânienne (SMT), une technique non invasive permettant de stimuler électriquement les neurones au sein du cortex cérébral humain, est capable de modifier l'activité neuronale localement et à distance du site de stimulation quand elle est délivrée de façon répétée (stimulation magnétique répétitive). La recherche d'applications cliniques de la SMT est très active et a fourni nombre d'informations physiopathologiques importantes mais, à ce jour, les résultats des études menées en double aveugle et contrôlées contre placebo n'ont pas apporté de preuve nette d'efficacité de cette technique. Dans cette revue, nous discuterons les bases cliniques et scientifiques de l'utilisation thérapeutique de la SMT et nous passerons en revue les résultats des études menées en neurologie et en psychiatrie.

MOTS-CLÉS : *Stimulation magnétique transcrânienne répétitive - Thérapeutique - Neurologie - Psychiatrie*

INTRODUCTION

Ces dernières années ont vu fleurir un nombre impressionnant de publications scientifiques consacrées au potentiel thérapeutique de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) dans des pathologies allant de la dépendance à la cocaïne à l'accident vasculaire cérébral, en passant par la dépression. Sommes-nous les témoins de l'émergence d'un traitement miracle universel ou tout cela n'est-il plutôt qu'une tempête dans un verre d'eau? Il existe certes des arguments solides attestant de la présence d'effets cérébraux persistants («after-effects») après une session de SMTr; par ailleurs, ces effets peuvent se traduire sur des comportements simples selon le paradigme expérimental utilisé; cependant à l'heure actuelle, les bases scientifiques permettant d'appliquer la SMTr pour traiter diverses pathologies cérébrales restent nébuleuses.

Dans cet article, nous reverrons brièvement les données connues quant aux mécanismes de la stimulation magnétique à impulsion unique (SMT) et répétitive (SMTr). Ce sujet a déjà été

THERAPEUTIC POTENTIAL OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN BRAIN DISORDERS

SUMMARY : Transcranial magnetic stimulation (TMS), a non-invasive means of electrically stimulating neurons in the human cerebral cortex, is able to modify neuronal activity locally and at distant sites when delivered in series or trains of pulses (repetitive TMS). Research into clinical applications for TMS is very active and has the potential to provide useful data, but, to date, the results of blinded, sham-controlled trials do not provide clear evidence of beneficial effects that replace or even match the effectiveness of conventional treatments in any disorder. In this review, we discuss the clinical and scientific bases for the therapeutic use of TMS, and review the results of trials in psychiatric and neurological disorders to date.

KEYWORDS : *Repetitive transcranial magnetic stimulation - Therapeutics - Neurology - Psychiatry*

traité dans un numéro spécial précédent de la Revue Médicale de Liège en 2004 (1), et nous renvoyons donc le lecteur à cet article pour des informations complémentaires. Par la suite, nous résumerons les différentes pathologies neurologiques et psychiatriques ayant fait l'objet d'essais thérapeutiques avec la SMTr. D'emblée, nous tenons à signaler que, seule, une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la SMT pourra asseoir le potentiel thérapeutique de la SMT.

PRINCIPES DE LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE (SMT)

En 1980, Merton et Morton (2) ont surpris le monde des neurosciences en présentant un stimulateur électrique transcrânien (TES) capable de stimuler les aires motrices du cerveau humain à travers le scalp. Ils ont ainsi utilisé un choc électrique bref, de haut voltage et ont obtenu une réponse musculaire relativement synchronisée appelée potentiel évoqué moteur (PEM). Il a été immédiatement évident que cette technique pouvait être très utile, avec toutefois le problème majeur de l'aspect douloureux de ce type de stimulation. Cinq ans plus tard, Barker et al. (3) ont mis au point un nouveau type de stimulateur qui allait révolutionner la technique de stimulation corticale. Ainsi, la stimulation magnétique transcrânienne permet une activation indolore et atraumatique des structures cérébrales excitables superficielles. Il s'agit d'une puissante batterie de condensateurs que l'on décharge instantané-

(1) Chef de Clinique Adjoint, (3) Professeur, Chef de Service, Service Universitaire de Neurologie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Professeur Ordinaire de Neuroanatomie Fonctionnelle, Unité de Recherches sur les Céphalées. Centre de Neurobiologie, CHU Sart Tilman, et Service Universitaire de Neurologie, CHR Citadelle, Liège.

(4) Professeur, Chef de Service Associé en Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

ment au travers d'un bobinage de fils de cuivre, induisant au passage de l'anneau de stimulation, un champ magnétique intense et bref. Ce dernier induit lui-même un courant transitoire dans les tissus avoisinants, dont le sens de circulation est inverse de celui de l'anneau de stimulation. Ce courant transitoire est capable de dépolariser les structures nerveuses excitables (neurones, muscles).

La SMT a été développée dans le but premier d'étudier le fonctionnement des voies cortico-spinales à conduction rapide (4, 5). Cette technique fait maintenant partie des techniques de neurophysiologie clinique de routine et permet d'étudier les voies motrices de façon utile dans nombre de pathologies neurologiques (sclérose en plaques, atteintes médullaires compressives ou dégénératives, ...).

La SMT est également une technique précieuse en neurophysiologie expérimentale. Son champ d'étude dépasse largement le cortex moteur (ce dernier reste toutefois le plus étudié car il permet d'obtenir une réponse objective, le PEM). Ainsi, des phosphènes peuvent être produits lors de la stimulation de la région occipitale (6), et plus rarement des paresthésies lors de la stimulation des régions pariétales (7), mais ces réponses à la SMT sont alors du domaine subjectif et, donc, moins quantifiables. A l'heure actuelle, la SMT est utilisée dans de nombreux paradigmes expérimentaux différents permettant, notamment, d'étudier la cartographie corticale du cortex moteur, mais aussi visuel, les mécanismes d'inhibition et de facilitation intracorticales, etc. La technique de cartographie corticale pourrait s'avérer utile dans des pathologies telles que l'accident vasculaire cérébral (AVC) afin d'établir de façon précoce un pronostic de récupération motrice (8), ou encore chez les aveugles, avec l'objectif de développer des prothèses visuelles (9). Les propriétés de la SMT font qu'elle est particulièrement adaptée pour étudier l'excitabilité du cortex cérébral. De nombreuses pathologies neurologiques peuvent comprendre (ou être causées par) des anomalies de l'excitabilité corticale, ou des interactions tronquées entre les structures corticales et sous-corticales, ce qui peut être décelé par la SMT. Il persiste cependant de nombreuses interrogations quant aux effets cellulaires de la SMT et des études animales complémentaires sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes d'action précis.

PRINCIPES DE LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE RÉPÉTITIVE (SMTr)

Un train de stimuli de SMT appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (allant de 1 stimulus par seconde jusque 50, voire plus) est appelé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive. A côté des effets immédiats de la SMTr (durant l'application du train de stimuli et juste après), elle est également à même de moduler l'excitabilité corticale, ceci perdurant après la stimulation. Cet effet peut aller de l'inhibition à la facilitation selon les paramètres de stimulation utilisés (principalement la fréquence et l'intensité de stimulation). Ceci a été démontré pour la première fois dans le système moteur. La SMTr à haute fréquence de stimulation (> 5Hz) peut transitoirement augmenter l'excitabilité corticale alors que la SMTr à basse fréquence (< 1Hz) va plutôt diminuer temporairement l'excitabilité corticale. Les mécanismes de ces changements ne sont pas connus, mais des analogies avec les phénomènes de potentiation à long terme (LTP) et de dépression à long terme (LTD) de synapses individuelles dans le système nerveux central sont évidentes (10). Sachant que les effets de la SMTr ne sont pas limités au cortex stimulé, mais peuvent également s'observer à distance dans les aires corticales interconnectées (comme l'attestent les données électrophysiologiques et d'imagerie, voir Siebner & Rothwell (11) pour une revue exhaustive), la SMTr semble donc être un outil fort utile afin d'investiguer la plasticité au sein d'un réseau fonctionnel donné, et cet effet à distance lui apporte également un potentiel thérapeutique supplémentaire.

UTILISATION DE LA SMTr COMME THÉRAPEUTIQUE EN NEUROLOGIE

Comme rappelé ci-dessus, il est bien démontré que la SMTr a des effets persistant après la stimulation magnétique ('after-effects'), et que certains de ceux-ci pourraient dépendre de changements similaires à la LTD/LTP au sein des connexions synaptiques de neurones corticaux. Partant de ce constat, on peut poser l'hypothèse que la SMTr pourrait améliorer des fonctions cérébrales déficitaires après un traumatisme au sens large ou lors de pathologies chroniques, ou au contraire, réduire la fonction de zones cérébrales «hyperactives». Les premiers essais thérapeutiques ont eu lieu au début des années nonante dans la dépression et seront détaillés ci-dessous dans la partie de ce manuscrit consacrée à la psychiatrie. En neurologie, si la plupart des études dans diverses pathologies sont anecdoti-

ques, les essais dans l'AVC et dans la douleur sont mieux documentés.

UTILISATION DE LA SMTr DANS L'AVC

Dans les AVC, il existe clairement une réorganisation de la fonction dans les semaines et mois suivant le dommage initial; elle est corrélée à la récupération clinique. Ceci a été démontré par exemple en imagerie fonctionnelle (12). L'étendue et le type de réorganisation dépend de la taille et éventuellement de la localisation de la lésion ischémique. C'est sur cette base théorique que la SMTr a été testée dans l'AVC afin de promouvoir ou d'augmenter la vitesse de la récupération de fonction par le biais d'un processus naturel de réorganisation neuronale. L'utilisation de la SMTr dans cette pathologie est ainsi basée sur un concept de modèle de l'interaction, dans lequel la SMTr interagit avec la propriété intrinsèque du cerveau de restaurer ou de compenser la fonction perdue.

Des études préalables chez le rat et le primate ont montré que ce modèle semblait fondé. Par exemple, Plautz et al. (13) ont ainsi démontré chez des singes avec une lésion au sein du cortex moteur, une meilleure récupération de fonction lorsqu'est ajoutée au traitement kinésithérapeutique une stimulation électrique continue de l'hémisphère lésé. Anatomiquement, cette stimulation semble promouvoir plus rapidement une réorganisation des connections au sein du cortex moteur, vraisemblablement responsable de ce gain de fonction. Des essais similaires sont en cours chez des patients humains avec des stimulateurs corticaux implantés (14). Des études non invasives, utilisant la SMTr, ont également été effectuées chez des patients ayant présenté un AVC. Khedr et al. (15) ont ajouté la SMTr (3 Hz, 10 jours de traitement, stimulation de l'hémisphère lésé) au traitement classique de l'AVC dans les 2 à 4 semaines après l'événement ischémique et ont montré une récupération clinique plus rapide.

Une approche différente, mais tout aussi efficace, est basée sur l'hypothèse que la récupération après un AVC est inhibée chez certains patients par des afférences provenant de l'hémisphère non atteint «hyperactif». Des essais thérapeutiques ont été tentés pour diminuer l'excitabilité de cet hémisphère non atteint par une SMTr de basse fréquence (inhibitrice). Fregni et al. (16) ont ainsi démontré que 5 séances quotidiennes de SMTr à 1 Hz peuvent améliorer la fonction perdue, même à distance de l'AVC (1 an). Mansur et al. (17), Takeuchi et al. (18) et Talelli et al. (19) ont également montré qu'une

seule séance de SMTr peut très transitoirement (quelques minutes) améliorer la fonction chez des patients, à distance de leur AVC.

Le problème majeur des essais thérapeutiques de la SMTr dans l'AVC, comme dans toute autre pathologie, est la durée relativement faible de l'amélioration clinique (maximum 2 semaines dans l'étude de Fregni et al. (16)). Une alternative pourrait être la theta-burst stimulation qui est une SMTr par trains de 3 à 6 sec composés d'une série de stimuli à très haute fréquence interne (100-200 Hz) dont les effets persistants (excitateurs ou inhibiteurs selon les paramètres utilisés) sont nettement plus importants qu'avec la SMTr classique. A ce jour cependant, aucune étude dans l'AVC n'a utilisé la theta-burst stimulation comme essai thérapeutique.

UTILISATION DE LA SMTr DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET LES DYSTONIES FOCALES

L'utilisation de la SMTr dans la maladie de Parkinson peut être résumée comme suit. La SMTr à haute fréquence (excitatrice) du cortex moteur pourrait améliorer les performances motrices dans la maladie de Parkinson du côté contralatéral à la stimulation (20). Le mécanisme d'action de la SMTr dans la maladie de Parkinson reste inconnu. Il a cependant été montré que la SMTr à haute fréquence du cortex moteur provoque une libération accrue de dopamine dans le noyau caudé et le putamen ipsilatéraux (21) ainsi qu'une augmentation des taux sériques de dopamine (22), ce qui pourrait modifier transitoirement le statut moteur de tels patients. Une nouvelle fois, la faible durée d'action de l'effet bénéfique reste un écueil important, même s'il a été récemment démontré qu'une modification des paramètres utilisés peut entraîner des effets qui persistent plusieurs semaines (23).

Les études consacrées aux dystonies focales sont uniquement anecdotiques et utilisent la SMTr à basse fréquence. La dystonie focale la plus étudiée est la crampe de l'écrivain avec une stimulation du cortex prémoteur (24).

UTILISATION DE LA SMTr DANS LES CÉPHALÉES

La SMTr a également été envisagée comme traitement dans la migraine, mais avec très peu d'essais cliniques et aucune démonstration d'efficacité à l'heure actuelle (25). Cette technique pourrait potentiellement aussi bien être utilisée comme traitement préventif des crises de migraine que comme traitement pour stopper la crise de migraine.

Une seule étude (26) a testé la SMTr en tant que traitement prophylactique. Cette étude a enrôlé 11 sujets présentant une migraine chronique (dont 6 ont reçu une stimulation « placebo ») et a utilisé une SMTr à haute fréquence sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (20 Hz, 12 séances consécutives). Les résultats de cette étude semblent prometteurs, mais sont évidemment à interpréter avec prudence vu le protocole expérimental. Une étude neurophysiologique (27) a étudié les effets d'une SMTr à haute fréquence (10 Hz, sur le cortex occipital, 5 séances consécutives) chez 8 migraineux sur l'habituation des potentiels évoqués visuels. Durant cette étude, aucune amélioration clinique n'a été observée chez les sujets migraineux et ce, malgré un suivi de plusieurs mois.

La SMTr est actuellement testée comme traitement de crise dans une étude de phase III (28) chez des migraineux avec aura afin de prévenir l'aura migraineuse et la céphalée consécutive. La SMTr est administrée en occipital au tout début de la survenue de l'aura migraineuse (paramètres de stimulation non communiqués). Des résultats préliminaires ont été présentés oralement (29) et semblent encourageants. D'après les auteurs, la SMTr pourrait prévenir la crise de migraine en bloquant la dépression corticale propagée, le mécanisme supposé de l'aura.

UTILISATION DE LA SMTr DANS L'ÉPILEPSIE

La SMTr a été utilisée pour la prévention de crises épileptiques dans quelques études, suite à l'étude pilote encourageante de Wedegaertner et al. (30), avec insuffisamment de données malheureusement pour attester d'une efficacité réelle actuellement (31). Une étude récente (32), contrôlée contre placebo, a d'ailleurs montré l'absence d'utilité de cette technique chez 43 patients avec épilepsie réfractaire. Cependant plusieurs publications semblent attester d'un intérêt de la SMTr dans certaines formes d'épilepsie, notamment avec malformations corticales (33-35).

UTILISATION DE LA SMTr DANS LA DOULEUR CHRONIQUE

Différentes études ont montré que la SMTr du cortex moteur peut avoir un effet antalgique chez des patients avec syndrome de douleur focale chronique comme, par exemple, une douleur neuropathique ou d'origine centrale (36-38). D'ailleurs, la SMTr à haute fréquence sur les régions motrices primaires a été proposée pour sélectionner les patients avec douleur neuropathique ayant les meilleures chances de répondre à l'implantation d'un neurostimulateur épidual

sur le cortex moteur (39). Les mécanismes d'action de cet effet antalgique sont méconnus. Les modifications d'activité neuronale induites par la SMTr peuvent se situer aussi bien au niveau de la zone corticale stimulée que dans des structures à distance suivant certaines connexions fonctionnelles. Comparée à la neurostimulation corticale, la principale limite de l'application thérapeutique de la SMTr réside dans la courte durée de ses effets. Cependant, des séances quotidiennes répétées de SMTr pourraient induire un soulagement durable de la douleur, compatible avec une application clinique. En fait, les paramètres de stimulation optimaux restent à trouver, et de toute façon l'efficacité clinique devra être confirmée par des études contrôlées multicentriques. Récemment, la SMTr a été testée avec succès contre placebo dans la fibromyalgie (cortex moteur primaire gauche, 10 Hz, 10 séances) dans une étude chez 30 patients (40), avec un effet bénéfique persistant jusqu'à 3 semaines après la stimulation magnétique.

UTILISATION DE LA SMTr DANS LES ACOUPHÈNES

Des modèles physiopathologiques récents pointent le rôle essentiel des voies auditives et non auditives centrales dans la genèse de l'acouphène subjectif et dans la persistance de la gêne induite (41). Ainsi, l'existence d'acouphènes chroniques pourrait résulter d'une hyperexcitabilité du cortex auditif sur laquelle serait susceptible d'agir la SMTr des aires auditives. Une dizaine d'études, la plupart contrôlées contre placebo et avec des fréquences de stimulation très variées, ont étudié la SMTr dans les acouphènes avec des résultats très encourageants (42), avec maintenant des essais d'implantation de stimulateur épidual au niveau du cortex auditif (43).

UTILISATION DE LA SMTr COMME THÉRAPEUTIQUE EN PSYCHIATRIE

La dépression reste une maladie fréquente et extrêmement invalidante, mais heureusement curable. Cependant, en dépit de l'existence de stratégies thérapeutiques efficaces comme les traitements pharmacologiques et les psychothérapies, une proportion très élevée de patients continue à résister aux thérapeutiques classiques. L'approche thérapeutique de la dépression résistante nécessite d'envisager des options pharmacologiques parfois lourdes et associées à des effets secondaires significatifs, ou la réalisation d'une électroconvulsivothérapie (ECT). Classiquement, les « électrochocs » ont toujours été considérés comme une alternative thérapeu-

tique particulièrement efficace dans la dépression majeure. Cependant, bien que relativement sûres, les ECT n'en sont pas moins perçues comme un traitement «barbare», nécessitant une anesthésie générale, une curarisation et l'induction d'une crise d'épilepsie. Les effets secondaires notamment sur la mémoire sont assez importants et mal acceptés par le patient. Depuis le début des années nonante, la SMTr est proposée comme une alternative peu invasive aux ECT (44). Le substrat théorique de l'utilisation de la SMTr dans la dépression repose sur le fait que plusieurs études ont mis en évidence des perturbations dans le métabolisme du cortex préfrontal de patients souffrant de dépression majeure, et que cette région cérébrale est aisément accessible à la SMTr qui pourrait ainsi influencer l'activité cérébrale au niveau de différentes structures impliquées dans le contrôle des émotions.

Plusieurs études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité à court terme de la SMTr chez les patients déprimés majeurs. Une revue récente de 7 méta-analyses publiées a montré que la SMTr est significativement supérieure à la stimulation placebo (45). Cependant, le niveau de l'amélioration clinique apparaissait plutôt faible. La plupart des études incluses dans ces méta-analyses portaient sur une période de traitement de 2 semaines. Des données récentes tendent à suggérer l'intérêt d'évaluer la SMTr sur des périodes de stimulation plus longues (de 4 à 6 semaines) (46). Cependant, la comparaison de toutes ces études entre elles est particulièrement difficile de par la très grande diversité dans la méthodologie utilisée (44). La plupart des études ont choisi la stimulation de l'aire préfrontale gauche, mais certains investigateurs ont tenté une stimulation du côté droit, voire une stimulation bilatérale, avec des résultats encourageants. Des différences notables existent également concernant les paramètres de stimulation, les échelles d'évaluation utilisées ou le type de patients déprimés inclus dans ces études. En outre, peu d'études sont disponibles sur le traitement d'entretien de la dépression majeure avec la SMTr (47). Dans les études chez les patients déprimés, la SMTr est généralement considérée comme un traitement dépourvu d'effets secondaires significatifs. Dans une étude récente incluant 325 patients, les effets secondaires étaient légers à modérés en intensité, les céphalées transitoires constituant la plainte principale (48). Aucun cas de crise d'épilepsie ou de troubles cognitifs n'ont été rapportés dans cette étude, mais plusieurs cas de crises d'épilepsie (au moins 8) ont

été rapportés lors d'un traitement par SMTr chez des dépressifs (44).

La SMTr a été évaluée dans d'autres indications psychiatriques, mais avec des résultats assez peu convaincants. Très peu de données sont disponibles sur l'intérêt de la SMTr dans le trouble bipolaire. L'efficacité de la SMTr a été évaluée à la fois dans la manie et dans la dépression bipolaire, mais sur de très petits échantillons de patients bipolaires. Si l'intérêt reste actuellement limité, la SMTr ne semble pas favoriser l'émergence d'un virage maniaque ou hypomaniaque (49). Dans les troubles anxieux, la SMTr n'a pas démontré son efficacité dans le trouble obsessionnel-compulsif même en association avec un traitement antidépresseur (50). Dans le stress post-traumatique (ESPT), dans une étude en double-aveugle contre placebo dans un échantillon de 24 patients, la SMTr s'est montrée efficace sur les principaux symptômes du ESPT (51). La SMTr a également été testée dans la schizophrénie mais avec des résultats assez controversés (52, 53).

Les mécanismes pathophysiologiques expliquant l'effet antidépresseur de la SMTr sont mal connus (54). La SMTr pourrait moduler l'activité de régions spécifiques du cerveau impliquées dans l'apparition des symptômes dépressifs ou agir en facilitant la neurotransmission monoaminergique.

DISCUSSION

Le problème majeur de la SMTr réside dans l'insuffisance de nos connaissances quant aux mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant ses effets. De ce fait, les bases théoriques de l'utilisation de la SMTr dans nombre de pathologies restent précaires, principalement dans les pathologies psychiatriques. Les premiers essais thérapeutiques de la SMTr furent d'ailleurs dans la dépression en 1995 (55) et en sont un exemple frappant. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des pathologies cérébrales est également requise avant d'envisager un traitement par la SMTr. Les modèles physiopathologiques qui se prêtent théoriquement le mieux à des essais thérapeutiques avec la SMTr sont l'AVC (vide supra) et la migraine (en raison de la modification intercritique de l'excitabilité corticale).

Une autre faiblesse de la SMTr est sa faible durée d'action. Après une séance de SMTr, des effets persistants («after-effects») peuvent être observés pendant quelques minutes, avec un retour à la situation normale en maximum 1 heure le plus souvent. Partant de ce constat, la

plupart des essais thérapeutiques utilisent actuellement des sessions quotidiennes de SMTr avec alors des effets plus durables, mais ne dépassant pas quelques jours, parfois quelques semaines. Cela oblige le patient à se présenter régulièrement à l'hôpital afin de bénéficier de sessions de SMTr. Une société américaine (Neuralieve®) est en train de tester un stimulateur magnétique portable que le patient peut utiliser à domicile. Elle utilise ces stimulateurs dans une étude testant les propriétés de la SMTr en tant que traitement de la crise de migraine. A l'heure actuelle, aucun résultat n'est disponible avec ces appareils. La plus grande prudence est de mise, car il s'agit certainement d'un marché très porteur (15 % de la population générale est migraineuse) et potentiellement très lucratif.

Les effets secondaires de la SMTr sont peu nombreux. Le seul point préoccupant est la possible survenue de crises d'épilepsie durant la stimulation. Des recommandations internationales ont été rédigées; elles définissent les paramètres d'utilisation (fréquence, intensité, et durée de stimulation) de sécurité. Cependant, il faut retenir que dans certaines pathologies, telles que la dépression ou certaines céphalées, l'utilisation de médicaments potentiellement épiléptogènes comme les tricycliques, peut augmenter le risque d'induire une crise d'épilepsie avec la SMTr. Par ailleurs, il peut y avoir comorbidité de l'épilepsie avec certaines affections, comme les migraines (56).

CONCLUSION

Pour le neurologue, la SMTr possède probablement des propriétés thérapeutiques dans diverses affections neurologiques, mais les paramètres optimaux de stimulation dans ces affections restent mal définis. A ce jour, il manque encore de larges études randomisées multicentriques utilisant des critères de sélection et de stimulation reproductibles et rigoureux, avant d'intégrer cette technique dans l'arsenal thérapeutique.

Pour le psychiatre, les données concernant l'efficacité de la SMTr dans le traitement de la dépression majeure unipolaire sont relativement convaincantes, surtout dans les études portant sur une période de stimulation de 4 à 6 semaines. Cependant, dans les pays où elle est reconnue dans l'indication dépression unipolaire, la SMTr reste une thérapeutique de la phase aiguë de la dépression. Des études à plus long terme sont indispensables avant d'envisager un réel intérêt de la SMTr en pratique clinique et notamment ambulatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maertens de Noordhout A.— Applications cliniques de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive. *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 170-175.
2. Merton PA, Morton HB.— Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 1980, **285**, 227.
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL.— Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985, **2**, 1106-1107.
4. Maertens de Noordhout A, Rapisarda G, Bogacz D, et al.— Corticomotoneuronal synaptic connections in normal man. An electrophysiological study. *Brain*, 1999, **122**, 1327-1340.
5. Maertens de Noordhout A.— Applications de la stimulation magnétique corticale. *Neurophys Clin*, 1998, **28**, 9-30.
6. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, et al.— Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989, **74**, 458-462.
7. Sugishita M, Takayama Y.— Paraesthesia elicited by repetitive magnetic stimulation of the postcentral gyrus. *Neuroreport*, 1993, **4**, 569-570.
8. Delvaux V, Alagona G, Gérard P, et al.— Post-stroke reorganization of hand motor area : a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2003, **114**, 1217-1225.
9. Kupers R, Fumal A, de Noordhout AM, et al.— Transcranial magnetic stimulation of the visual cortex induces somatotopically organized qualia in blind subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **29**, 103, 13256-13260.
10. Hallett M.— Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 2000, **406**, 147-150.
11. Siebner HR, Rothwell JC.— Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Br Res*, 2003, **148**, 1-16.
12. Ward NS, Frackowiak RS.— The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury. *J Physiol*, (Paris), 2006, **99**, 425-436.
13. Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, et al.— Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res*, 2003, **25**, 801-810.
14. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al.— Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery*, 2006, **58**, 464-473.
15. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al.— Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, **65**, 466-468.
16. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al.— A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*, 2006, **37**, 2115-2122.
17. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al.— A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*, 2005, **64**, 1802-1804.
18. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al.— Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*, 2005, **36**, 2681-2686.

19. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC.— Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*, 2007, **118**, 333-342.
20. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al.— Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2004, **115**, 2530-2541.
21. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al.— Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 2003, **126**, 2609-2615.
22. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al.— Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord*, 2007, **22**, 1046-1050.
23. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al.— Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, **21**, 2201-2205.
24. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, et al.— Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*, 1999, **52**, 529-537.
25. Fumal A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J.— rTMS in headache prophylaxis : when case reports hide our ignorance. *CNS Spectrums*, 2008, **13**, 109-110.
26. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine : a pilot study. *J Neurol Sci*, 2004, **227**, 67-71.
27. Fumal A, Coppola G, Bohotin V, et al.— Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia*, 2006, **26**, 143-149.
28. ClinicalTrials.— gov Identifier NCT00449540. Phase III Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Sham-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Non-Invasive, Non-Repetitive TMS for the Acute Preemptive Treatment of the Aura Phase of Migraine Headache. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449540?spons=%22Neuralie%22&spons_ex=Y&rank=1. Accessed
29. Mohammad YM, Kothari R, Hughes G, et al.— Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) relieves migraine headache. Platform presentation at the American Headache Society annual scientific meeting in Los Angeles, June 23, 2006.
30. Wedegaertner FR, Garvey MA, Cohen LG, et al.— Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology*, 1997, **48**, A119.
31. Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, et al.— Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2003, **114**, 777-798.
32. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al.— Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy : clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2007, **48**, 366-374.
33. Brasil-Neto JP, de Araujo DP, Teixeira WA, et al.— Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004, **62**, 21-25.
34. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al.— A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 2006, **60**, 447-455.
35. Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, et al.— Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci*, 2005, **234**, 37-39.
36. Migita K, Uozumi T, Arita K, et al.— Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery*, 1995, **36**, 1037-1039.
37. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al.— Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*, 2001, **12**, 2963-2965.
38. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A.— Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 188-191.
39. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP.— Interventional neurophysiology for pain control : duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin*, 2001, **31**, 247-252.
40. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al.— Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*, 2007, **130**, 661-670.
41. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, et al.— Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1996, **58**, 195-199.
42. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, et al.— Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, **79**, 212-215.
43. Friedland DR, Gaggl W, Runge-Samuelsen C, et al.— Feasibility of auditory cortical stimulation for the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol*, 2007, **28**, 1005-1012.
44. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, et al.— Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, **116**, 174-181.
45. Loo CK, Mitchell PB.— A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*, 2005, **88**, 255-267.
46. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, et al.— A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 2006, **59**, 187-194.
47. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, et al.— Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 1524-1528.
48. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, et al.— Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder : a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*, sous presse.
49. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al.— Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, **11**, 119-130.

50. Prasko J, Pasková B, Záleský R, et al.— The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *NeuroEndocrinol Lett*, 2006, **27**, 327-332.
51. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, et al.— Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 515-524.
52. Mogg A, Purvis R, Eranti S, et al.— Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study. *Schizophr Res*, 2007, **93**, 221-228.
53. Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, et al.— Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr Res*, 2007, **95**, 151-157.
54. Paus T, Barrett J.— Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex : implication for repetitive TMS treatment of depression. *Rev Psychiatr Neurosci*, 2004, **29**, 268-279.
55. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al.— Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 1995, **6**, 1853-1856.
56. Schoenen J, Bolla M.— Migraine and epilepsy. Two of a kind? *K-Opinions*, 2007, **3**, 2-5.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Dr A. Fumal, Hôpital de la Citadelle, Blvd du 12^{ème} de
Ligne 1, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : Arnaud.Fumal@chu.ulg.ac.be