

Pierre Vidailhet¹, Jack Foucher¹, Valérie Lauer² et Serge Chassagnon²

¹ Clinique Psychiatrique, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France

² Clinique Neurologique, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France

Résumé

Les effets thérapeutiques de la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (SMTr) sont aujourd'hui explorés dans plusieurs pathologies psychiatriques et neurologiques lors desquelles cette technique semble capable de modifier le fonctionnement de structures ou de réseaux corticaux dysfonctionnels. Bien que son efficacité thérapeutique soit maintenant attestée par un nombre croissant de travaux dans certaines de ces pathologies, la SMTr est encore peu utilisée dans la pratique clinique et reste surtout étudiée dans le cadre de protocoles de recherche. Cela tient pour une part à la courte durée de ses effets et au caractère inconstant de ceux-ci d'un sujet à l'autre, dans ses modalités d'administration actuelles. Après un rappel du principe général de fonctionnement de la SMTr nous essayerons, au travers de la revue de la littérature concernant son application dans l'épilepsie et les hallucinations, de dégager certains facteurs susceptibles d'influencer l'effet obtenu. Nous envisagerons successivement : le choix du site de stimulation et sa localisation, les paramètres de stimulation (le nombre de stimuli délivrés, l'intensité et la fréquence de stimulation, son degré de focalisation), les médicaments associés, le patron de stimulation, et la question du conditionnement cortical pré-, per- et post-stimulation. Pour ces différents facteurs, nous proposerons des pistes de recherche qui pourraient permettre d'obtenir, dans le futur, une amélioration de l'efficacité de la SMTr et de faire accéder cette technique au rang de méthode thérapeutique à part entière.

Epileptologie 2005; 22: 157 – 167

Mots clés: SMTr, épilepsie, hallucinations, schizophrénie

Repetitive Magnetic Transcranial Stimulation for Treating Neurologic and Psychiatric Diseases

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a non-invasive method of modifying activity in discrete brain areas and in neural circuits. It is currently explored as a new treatment option in several neurolo-

gical and psychiatric conditions. Despite the fact that its efficacy has now been shown in several of these conditions, its use remains mostly confined to research protocols. This is partly due to the short duration of its effects and to a lack of reproducibility from one subject to the other. After a brief overview of TMS, we will review the literature concerning its use in two medical conditions, i.e. epilepsy and hallucinations. It will allow us to underline some of the factors that may influence rTMS efficacy, i.e. the stimulation site and its location, the stimulation parameters (i.e. number of stimuli, intensity, frequency and targeting of stimulation), associated medications, pre-, per- and post conditioning, and the stimulation protocol. For these factors, we will discuss possible options that could be explored in order to set up more efficient treatment protocols, thereby allowing this method to become a true treatment tool in the future.

Introduction

C'est en 1896 que d'Arsonval rapporta, à la Société de Biologie de Paris, les résultats d'une expérience lors de laquelle il avait pu provoquer l'apparition de phosphènes en se plaçant lui-même au centre d'une bobine de cuivre dans laquelle il avait fait passer un courant électrique alternatif [1]. On sait aujourd'hui que les effets observés étaient dus à la stimulation des cellules rétiniennes, particulièrement sensibles aux variations du champ magnétique. L'expérience fut répliquée par Beer en 1902 [2] qui, avec son associé Pollacsek, envisagea des applications possibles dans le traitement des dépressions et des névroses (cité dans [3]). Il fallut cependant attendre près de 100 ans pour que soit développé le premier appareil moderne de stimulation magnétique capable de produire une dépolarisation des neurones corticaux [4]. La SMT fut d'abord utilisée comme outil d'exploration non-invasive du fonctionnement cérébral normal, puis de la physiopathologie cérébrale [5]. L'évolution technologique permit rapidement d'effectuer des trains de stimulations. On découvrit alors que l'excitabilité et l'activité corticale étaient modulables de façon durable par l'application de stimulations répétitives, propriétés suscitant un engouement important pour des applications thérapeutiques possibles en neurologie et en psychiatrie. L'objectif étant alors de modifier le fonctionnement de régions cérébrales ou de réseaux neuronaux dysfonctionnels. Aujourd'hui, les espoirs suscités par ce nouvel outil thérapeutique sont d'autant plus grands qu'un certain nombre de patients

ne répondent pas, ou répondent incomplètement aux thérapeutiques médicamenteuses.

Principe général de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

La stimulation magnétique est basée sur deux principes de l'électromagnétisme décrits par André-Marie Ampère et par Michael Faraday au 19^{ème} siècle : i) un champ magnétique est généré par un courant électrique alternatif rapide (délivré sous forme de brèves impulsions) passant au travers d'une bobine métallique, ii) les variations du champ magnétique induisent un champ électrique secondaire, à l'origine d'un courant électrique au niveau tissulaire. Dans la SMT, la bobine de stimulation est placée au niveau du crâne lors du passage du courant. Le champ magnétique induit pénètre sans résistance à travers le scalp et le crâne et atteint le cerveau (figure 1). Il y induit un champ électrique qui va provoquer une dépolarisation des membra-

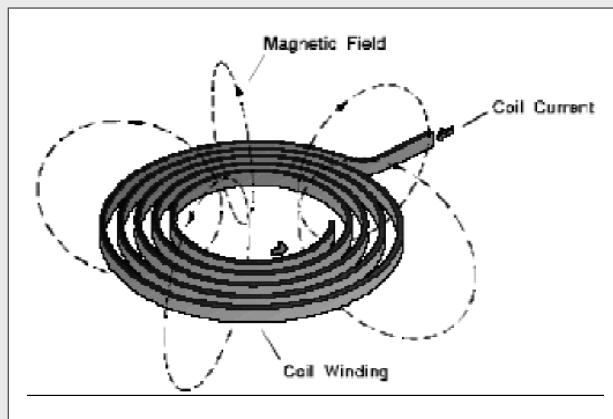


Figure 1 : Principe de la stimulation magnétique. La stimulation magnétique est produite lors du passage d'un courant électrique puissant au travers d'une bobine (en foncé).

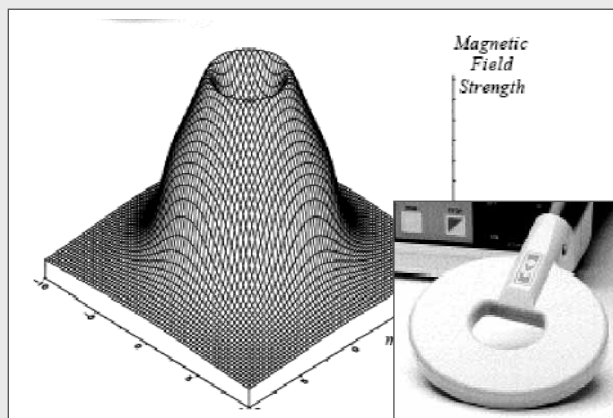


Figure 2 : Sonde de stimulation circulaire et profil en 3 dimensions du champ magnétique qu'elle induit. Le champ magnétique induit est maximal au niveau du tour intérieur de la bobine.

nes neuronales correctement orientées, à l'origine du déclenchement possible d'un potentiel d'action [6, 7].

Au cours de la SMT, l'opérateur peut contrôler différents paramètres [5, 6, 8]. De l'intensité du courant traversant la bobine en un temps donné dépend l'intensité du champ magnétique induit et donc celle du champ électrique secondaire (l'intensité est habituellement définie en pourcentage du seuil moteur, en d'autres termes la plus petite intensité nécessaire pour évoquer un mouvement en stimulant le cortex moteur). L'intensité du champ induit décroît rapidement en fonction de la distance depuis la bobine de stimulation et, en termes de profondeur, seuls les premiers centimètres du cortex sont concernés. Concernant la surface stimulée, la focalisation du champ électrique induit dépend du type de bobine ; deux types de bobines sont habituellement utilisées, les bobines papillon (de forme

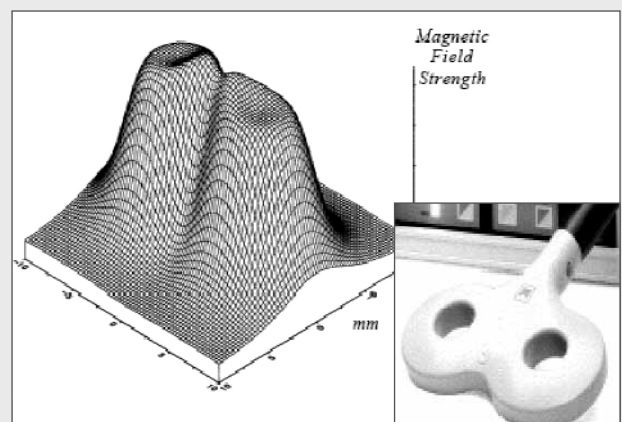


Figure 3 : Sonde de stimulation hélicoïdale (ou papillon) et profil en 3 dimensions du champ magnétique qu'elle induit. Le champ magnétique induit est maximal au centre de la bobine.

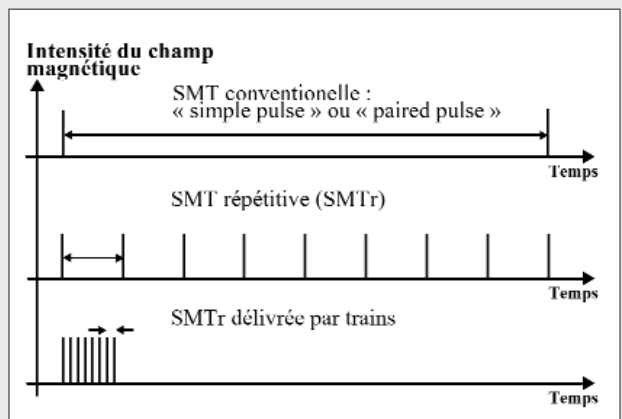


Figure 4 : Les différentes modalités de la SMT. La stimulation magnétique peut être appliquée selon trois types de modalités. La SMT conventionnelle est utilisée dans un but diagnostique et sert aux mesures électrophysiologiques. Les deux autres modalités sont utilisées dans un but thérapeutique. Les stimulations sont alors délivrées à intervalles réguliers ou par trains.

SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne

hélicoïdale) et les bobines circulaires, les premières permettant une stimulation plus focalisée (le champ électrique induit étant alors maximal en regard du centre de la bobine) que les secondes (figures 2 et 3). La SMT peut être délivrée selon différentes modalités (figure 4) : i) les modalités « single pulse » (ou stimulation unique) et « paired-pulse » (ou double stimulation) sont surtout utilisées pour les explorations physiologiques ou physiopathologiques, ii) la modalité répétitive (ou SMTr) lors de laquelle sont délivrées, à intervalles réguliers, des impulsions ou des séries de trains d'impulsion. Des travaux menés d'abord chez l'homme, puis chez l'animal, ont montré que la SMTr pouvait moduler durablement l'activité du cortex situé en regard de la zone de stimulation. En fonction des paramètres de stimulation, et notamment de la fréquence utilisée, ces changements vont de la suppression à la facilitation de l'activité, comme ont pu le mettre en évidence, par exemple, les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle [9]. Alors que la SMTr à basse fréquence (par convention, < 1 Hz) appliquée pendant une durée suffisante diminue habituellement l'activité de la région corticale directement stimulée, la stimulation à haute fréquence (> 1 Hz) exerce l'effet inverse. Bien qu'encore partiellement incompris, on admet que les effets d'une stimulation répétitive passent par une modulation de la plasticité synaptique [9], renforçant ou diminuant l'activité du réseau stimulé. De telles propriétés sont rapidement apparues susceptibles d'être utilisées en thérapeutique, d'autant que cette technique est bien tolérée par les sujets qui sont, pendant son administration, éveillés et conscients. Deux objectifs thérapeutiques principaux ont jusqu'à présent été envisagés, à savoir l'utilisation de la SMTr comme : i) méthode thérapeutique à part entière, ii) accélérateur ou amplificateur de l'effet d'autres moyens thérapeutiques comme les médicaments ; une telle utilisation est déjà envisagée dans la dépression, puisque l'effet thérapeutique de la SMTr semble survenir plus précocement que celui des antidépresseurs et que ces effets semblent s'additionner [10].

Des applications thérapeutiques potentielles de la SMTr en neurologie et en psychiatrie

L'efficacité thérapeutique potentielle de la SMTr a déjà été évaluée dans de plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques. En neurologie, elle a été étudiée dans les pathologies du mouvement [11], les accidents vasculaires cérébraux [12], et l'épilepsie [13]. En psychiatrie, c'est dans la dépression que l'effet thérapeutique de la SMTr a d'abord été exploré, et c'est dans cette indication que les études sont les plus nombreuses [9, 14]. D'autres travaux ont également évalué son intérêt potentiel dans le trouble obsessionnel-compulsif [15], la manie [16, 17], le syndrome de stress post-traumatique [18], et la schizophrénie [19]. Si cer-

taines de ces pathologies apparaissent des indications potentiellement intéressantes pour un traitement par SMTr, les données actuelles font que cette technique n'est pas encore utilisée comme une thérapeutique dans la pratique clinique quotidienne, et qu'elle reste surtout étudiée dans le cadre de protocoles de recherche [20]. Cela tient, pour une part, à la courte durée des effets thérapeutiques de la SMTr et au caractère inconstant de ceux-ci d'un sujet à l'autre, dans ses modalités d'administration actuelles. Au travers de deux exemples particuliers, situés à l'interface entre la neurologie et la psychiatrie, l'épilepsie et les hallucinations, nous essayerons de souligner ce qu'il manque encore à cette technique pour devenir une modalité de traitement à part entière.

A. L'épilepsie

L'épilepsie est une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes. On estime en France son incidence à 25 à 50 / 100 000 habitants et sa prévalence à 5 à 7 / 1000 habitants / an avec une prédominance des épilepsies focales (4 / 1000 habitants / an) sur les épilepsies généralisées [21].

En dépit de l'efficacité reconnue des quatre anti-épileptiques de première génération (phénobarbital, diphenylhydantoïne, acide valproïque, carbamazépine) et de l'introduction dans la pharmacopée, depuis 1990, d'une dizaine d'anti-épileptiques de deuxième génération, 30% des patients ne sont pas équilibrés et continuent à présenter des crises sous traitement médical bien conduit [22, 23]. Le concept de pharmacorésistance [24] est important car il conditionne la prise en charge du patient, et en particulier la discussion d'une intervention chirurgicale. Les épilepsies focales pharmaco-résistantes sont en effet potentiellement curables par la chirurgie, en réalisant l'exérèse de la zone épileptogène. Lorsque la zone épileptogène est inopérable en raison de son étendue ou de sa localisation au contact ou à l'intérieur de régions corticales dont dépendent la motricité ou la parole, les alternatives thérapeutiques sont limitées, soulignant la nécessité de développer et de valider de nouveaux traitements pour les épilepsies pharmaco-résistantes invalidantes non opérables, comme celles de la région fronto-centrale.

En raison de sa capacité à modifier l'excitabilité neuronale, la stimulation magnétique transcrânienne pourrait constituer un nouveau traitement de l'épilepsie (la survenue d'une décharge épileptique supposant l'existence d'un trouble constitutionnel ou acquis de l'excitabilité neuronale). Les neurones épileptiques présentent en effet plusieurs caractéristiques électrophysiologiques communes, qui sont la capacité de générer des décharges paroxystiques autonomes et prolongées, pouvant être modulées par des afférences synaptiques, la capacité à initialiser des décharges de

très haute fréquence par dépolarisation brutale du potentiel de repos et la capacité de générer, par voie trans-synaptique, la propagation des décharges à distance. Plusieurs auteurs [25-30] ont montré que la SMTr produit des effets sur l'excitabilité du système corticospinal. Dans un modèle animal d'épilepsie (rats traités par le pentylènetétrazole), la SMT à basse fréquence diminue la latence des crises [31]. Dans un autre modèle, où une épilepsie focale chronique autonome est obtenue par stimulation électrique répétée d'une zone cérébrale (créant ainsi un phénomène d'embranchement ou « kindling »), la SMTr à basse fréquence a permis de bloquer ou de retarder le développement et la progression des crises chez des rats adultes ou immatures [32, 33].

Actuellement, il n'existe que très peu d'études ayant utilisé la SMTr dans le traitement de l'épilepsie chez l'homme. Menkès et coll. [34] ont montré une diminution de 70% de la fréquence des crises après 100 stimulations 2 fois par semaine pendant 4 semaines, à 0,5 Hz, 5 % au-delà du seuil moteur, chez un patient présentant une épilepsie partielle avec une dysplasie corticale. La fréquence des myoclonies a été atténuée par la SMTr chez quelques patients dans les études de Wedegaertner et coll. [35] et Rossi et coll. [36]. Cinq patients épileptiques pharmaco-résistants ont été traités par Brasil-Neto et coll. [37] par 100 stimulations quotidiennes à une fréquence de 0,3 Hz, à 5% au dessus du seuil moteur durant 3 mois. Une diminution de la fréquence des crises a été observée chez trois des patients, le meilleur résultat ayant été obtenu dans un cas d'épilepsie symptomatique d'une dysplasie corticale (diminution de 43% de la fréquence des crises). Misawa et coll. [38] ont traité une patiente présentant une dysplasie corticale avec 100 stimulations, à 90% du seuil moteur et à une fréquence de 0,5 Hz, permettant une disparition des myoclonies pendant une durée de deux mois. L'étude ouverte de Fregni et coll. [39] a montré un effet anti-épileptique significatif de la SMTr (0,5 Hz ; 600 stimulations) selon des critères cliniques (réduction en moyenne de 57% du nombre de crise quatre semaines après le traitement) et électro-physiologiques (réduction de 46% du nombre de décharges épileptiformes quinze jours après la SMTr) chez huit patients avec une malformation corticale. Dans l'étude de Tergau et coll. [40], huit patients sur neuf ont présenté une réduction de la fréquence (en moyenne de 38%) ou de la gravité des crises après une SMTr de cinq jours utilisant un stimulateur rond délivrant deux trains de 500 stimulations à 0,33 Hz. Dans l'étude contrôlée contre placebo de Theodore et coll. [41], le seuil de significativité n'a pas été atteint pour démontrer l'effet anti-épileptique de la SMTr ; néanmoins l'analyse détaillée de cette étude est riche d'enseignement et n'exclut pas que cette technique puisse avoir des effets anti-épileptiques. En effet, parmi les 24 patients de cette étude, 10 avaient une épilepsie temporo-mésiale avec un foyer profond difficilement accessible au champ magnétique de la SMTr. De plus, aucun système de guidage de la

stimulation n'a été utilisé. Il n'existait donc aucune garantie sur la spécificité topographique de la zone stimulée.

Au total, la littérature tend à montrer l'importance de l'indication (foyers situés sur la convexité, présence d'une dysplasie, choix de la cible). En revanche, les paramètres de stimulation varient peu d'une étude à l'autre, ne permettant pas de savoir quels seraient les plus efficaces. De plus, en dehors de la stimulation des cortex moteurs ou le positionnement de la cible peut être assurée par l'évocation d'un potentiel moteur, le placement de la bobine est mal contrôlé.

B. Les hallucinations

Cinquante à 70 % des patients schizophrènes présenteront dans le cours de l'évolution de leur maladie des hallucinations, le plus fréquemment auditivo-verbales [42, 43]. Ces hallucinations sont souvent vécues comme stressantes et perturbatrices par les patients et apparaissent aussi comme un facteur de risque de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif, par exemple lorsqu'elles intiment au sujet l'ordre de se blesser ou d'agresser autrui [44, 45]. Les hallucinations résistent dans 20 à 30% des cas aux traitements neuroleptiques actuels [44]. L'idée de l'utilisation de la SMTr pour traiter les hallucinations a pour une part émergée grâce aux progrès faits par l'imagerie cérébrale fonctionnelle. En 1995, Silbersweig et collaborateurs [46] ont en effet enregistré, grâce à la tomographie par émission de positrons (TEP), l'activité cérébrale de 6 patients schizophrènes au moment même où ces patients signalaient la présence d'hallucinations auditivo-verbales et ont montré une augmentation du flux sanguin dans différentes régions cérébrales, notamment dans les aires temporo-pariétales gauches. Considérant l'implication des ces aires associatives de perception du langage dans la survenue des hallucinations auditivo-verbales, Ralph Hoffman émit l'hypothèse selon laquelle la modification de leur activité par la SMTr basse fréquence permettrait de diminuer, voire de faire disparaître, les phénomènes hallucinatoires. Dans une série de papiers publiés entre 1999 et 2005, Hoffman et ses collaborateurs [47-50] montrèrent l'efficacité de cette nouvelle thérapeutique chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble apparenté, traités par ailleurs par des antipsychotiques, qui présentaient des hallucinations pharmaco-résistantes. Lors de l'étude pilote [48], 12 patients recevaient, selon la méthodologie du double-aveugle et dans un paradigme en groupes croisés, soit une stimulation réelle (1 Hz, 80% du seuil moteur, durée croissante de stimulation de 4 à 16 minutes/jour sur 4 jours), soit une stimulation placebo (sonde inclinée à 45 degrés) en regard des régions temporo-pariétales gauches (à mi-chemin entre les électrodes T3 et P3 du système de positionnement 10-20 international). Un score global, prenant en compte certaines caractéristiques des hallucinations (comme leur

fréquence, leur intensité, leur contenu, le nombre de voix, le degré de concernement du sujet, le degré d'inattention provoqué) permettait d'évaluer leur sévérité. Huit des patients rapportaient une amélioration rapide des hallucinations après stimulation réelle, qui devenait statistiquement significative à partir du 3^e jour. Lors du suivi de ces patients, le score d'évaluation des hallucinations revenait à son niveau de départ après un délai variant de 1 jour à 2 mois. Les 4 autres patients n'ont montré que peu ou pas d'amélioration. Hoffman et collaborateurs ont poursuivi ce travail en menant une étude en groupes parallèles (stimulation réelle versus stimulation placebo) chez 24 patients, en utilisant une intensité (90% du seuil moteur) et une durée totale de stimulation (9 jours) plus importantes (soit 9519 stimulations au total) [50]. Une diminution linéaire significative de la fréquence des hallucinations, mais pas de leur intensité ou de leur durée, était montrée dans le groupe actif, ce qui n'était pas le cas dans le groupe placebo (même s'il existait dans ce groupe une discrète diminution du score des hallucinations). Il existait aussi un moindre concernement des sujets pour leurs hallucinations dans le groupe verum. Lors d'un suivi sur un an des patients initialement répondeurs, l'amélioration du phénomène hallucinatoire était très variable d'un sujet à l'autre ; elle se maintenait cependant à la 15^e semaine chez 52% des patients initialement améliorés par la stimulation réelle, et chez 25% d'entre eux à la 52^e semaine. Récemment, ces résultats ont été globalement confirmés quant à la diminution de la fréquence des hallucinations sous l'effet de la SMTr dans une extension de l'étude à un total de 50 patients [50]. La durée moyenne de maintien de l'effet positif (absence d'aggravation sévère des hallucinations ou d'augmentation ou de changement du traitement antipsychotique) chez les sujets initialement répondeurs était de 19,7 semaines.

D'autres équipes ont depuis confirmé l'efficacité de la SMTr dans le traitement des hallucinations résistantes chez des patients présentant une schizophrénie ou des troubles apparentés. Dans une étude ouverte, d'Alfonso et collaborateurs [51] ont observé une amélioration modeste des hallucinations chez 7 patients/8 après une stimulation quotidienne de 20 minutes pendant 2 semaines, à 1 Hz et à 80% du seuil moteur, appliquée en regard du cortex temporal externe (repéré selon le système de positionnement électroencéphalographique 10-20 international). Poulet et coll. [52] et Chibbaro et coll. [53] ont montré, lors d'études randomisées et contrôlées versus stimulation placebo, l'efficacité thérapeutique de la SMTr à 1 Hz appliquée en regard de la région temporo-pariétale gauche sur les hallucinations (respectivement chez 10 patients, en groupes croisés, 2000 stimulations/jour pendant 5 jours, à 90% du seuil moteur, et chez 16 patients, en groupes parallèles, 15 minutes/jour pendant 4 jours, à 90% du seuil moteur). Dans les 2 études l'effet thérapeutique restait significatif 2 mois après la fin du traitement. Dans l'étude de

Poulet et coll. [52], 5 patients sur les 7 initialement répondeurs (amélioration d'au moins 20% par rapport au score initial à l'échelle d'évaluation des hallucinations utilisée) l'étaient alors encore.

Trois études [54, 55, 56], menées chez respectivement 16, 39, et 33 patients n'ont par contre pas pu mettre en évidence d'amélioration significative des hallucinations sous l'effet la SMTr basse fréquence (1 Hz) appliquée en regard de la région temporo-pariétale gauche. Dans l'étude de McIntosh [54] le traitement était appliqué pendant des durées progressivement croissantes sur 4 jours seulement et à 80% du seuil moteur (de la même façon que dans l'étude de Hoffman et coll. [48], à la différence que chaque minute de stimulation était suivie de 15 secondes de repos) dans un protocole en groupes croisés. Dans l'étude de Lee et coll. [55], menée sur des groupes parallèles de sujets, la stimulation était par contre administrée à 100% du seuil moteur, 20 minutes / jour pendant 10 jours. Dans cette dernière étude, une tendance à un moindre concernement des sujets pour leurs hallucinations était cependant observé, surtout lorsque la SMTr était appliquée en regard de la région temporo-pariétale droite. Lors de ces 2 études, était aussi mis en évidence une amélioration du reste de la symptomatologie clinique (voir aussi [19, 53]). Dans l'étude de Fitzgerald et coll. [56], réalisée sur des groupes parallèles, le traitement était administré 15 minutes/jour, pendant 10 jours, à 90% du seuil moteur. Il existait une amélioration globale des hallucinations plus importante dans le groupe verum que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative, à l'exception de leur puissance. A noter que, comme dans l'étude de McIntosh et coll. [54], chaque séance de traitement était entrecoupée par une courte période de repos.

Enfin, Schreiber et coll. [57], partant de l'hypothèse selon laquelle les hallucinations auditivo-verbales sont la conséquence d'une incapacité des sujets à reconnaître leur discours intérieur et/ou leur propres pensées comme émanant de soi [58], ont appliqué la SMTr à haute fréquence (10 Hz) en regard du cortex préfrontal droit chez un sujet schizophrène présentant des hallucinations résistantes au traitement neuroleptique. Le choix du cortex préfrontal comme cible du traitement était aussi lié à l'observation d'une hypo-frontalité droite, en SPECT, chez ce patient. S'il existait une amélioration de la symptomatologie générale chez ce patient à l'issue de la période de traitement, aucun effet positif n'était mis en évidence sur ses hallucinations.

Dans l'ensemble des études réalisées, la tolérance clinique de la SMTr apparaissait excellente, de même que celle concernant les fonctions cognitives lorsqu'elles étaient explorées [49-51, 54, 56], ce qui est une donnée importante à prendre en compte au vu de la capacité qu'a montrée avoir la SMTr de pouvoir modifier le fonctionnement cognitif chez le sujet sain [59, 60].

A côté de ces études cliniques, ont été rapportés de cas individuels qui soulignent le fait que certains patients semblent particulièrement répondeurs à la SMTr, et que son efficacité ne concerne pas que les hallucinations auditivo-verbales. Franck et coll. [61] rapportent le cas d'un jeune patient schizophrène qui restait sévèrement agressif, délirant et halluciné malgré des posologies élevées de neuroleptiques administrées pendant plusieurs mois. Après 10 séances de SMTr à basse fréquence (1 Hz) en regard de la jonction temporo-pariétale gauche, ses troubles du comportement cessèrent et il fut capable de prendre une certaine distance avec les phénomènes hallucinatoires. Merabet et coll. [62] rapportent le cas d'un patient présentant des hallucinations visuelles complexes et persistantes dans les suites d'un accident vasculaire cérébral ischémique occipital. Ayant noté chez ce sujet une diminution de ces phénomènes hallucinatoires après une stimulation "single pulse" en regard du cortex visuel primaire, les auteurs décidèrent d'évaluer l'efficacité thérapeutique d'une stimulation répétée. Chez ce patient, l'application de la SMTr à 1 Hz, pendant 10 minutes, à 80% de l'intensité maximale permise par le stimulateur, sur une région située à 2 cm au dessus de l'inion (visant le cortex strié) a permis une disparition des phénomènes hallucinatoires pendant une durée d'une semaine. Une telle amélioration n'était pas notée après une stimulation placebo, ni après une stimulation à 60% de l'intensité maximale (le patient restant dans l'ignorance des modalités de stimulation qui lui étaient administrées).

Des limites actuelles et des espoirs pour l'avenir

Les équipes de recherche s'intéressant à la SMTr soulignent que son efficacité thérapeutique doit maintenant être démontrée sur des groupes plus importants de patients, dans des conditions expérimentales les plus irréprochables possibles. Une question récurrente est par exemple celle du contrôle placebo puisqu'il a été montré que certaines conditions placebo qui étaient utilisées, comme celle qui consiste à incliner à 45 ou à 90° la sonde de stimulation lors de la délivrance des impulsions, sont susceptibles de modifier l'excitabilité corticale, même si cette modification reste de moindre importance que celle permise par la stimulation réelle [63]. Dans le traitement des hallucinations, cela pourrait avoir participé à l'incapacité de certaines études à mettre en évidence une différence significative d'effet entre la stimulation réelle et la stimulation placebo (seuls Poulet et coll. [52] ont utilisé une véritable bobine placebo). Cependant, la réplication, avec les mêmes paramètres de stimulation, des résultats d'études antérieures, ne permettra pas de répondre à deux questions essentielles, à savoir celle du manque de reproductibilité de l'effet (certains sujets apparaissent très bien répondre à la SMTr et d'autres pas du tout) et celle du problème de son maintien dans le temps.

A. La question de la reproductibilité

Le choix du site de stimulation et le contrôle du positionnement de la bobine sont des facteurs importants de variabilité de l'effet thérapeutique.

Le choix site de stimulation peut être guidé par une hypothèse. Cette hypothèse est habituellement fondée sur des données obtenues sur le groupe de sujets cibles dans son ensemble et l'objectif est d'obtenir une efficacité qui soit aussi démontrée à l'échelle de ce même groupe. C'est le cas par exemple du choix de cibler les régions temporales externes dans le cas des hallucinations auditivo-verbales, puisque ces régions ont montré être anatomiquement et fonctionnellement anormales chez les patients hallucinés [58, 64]. Le choix des régions à stimuler peut être guidé non pas sur des données anatomiques, mais sur des données fonctionnelles : Ralph Hoffman a ainsi fait l'hypothèse selon laquelle les aires de compréhension du langage sont impliquées de façon primaire dans la survenue des hallucinations auditivo-verbales, et que l'inhibition de l'activité de ces aires permettrait de traiter ces hallucinations. Ce qu'il a pu montrer lors de ses travaux [49, 50]. Cependant, il existe une variabilité inter-individuelle de la localisation des aires du langage qui n'est pas prise en compte par l'utilisation de repères crâniens externes comme guide de ciblage du site de stimulation. D'autres équipes de recherche ont donc choisi de préciser la localisation individuelle de ces aires, par exemple en mesurant en IRMf l'activité cérébrale de chacun des sujets lors de la réalisation d'une tâche de langage (Martinot J-L, communication personnelle). Schonfeldt-Lecuona et coll. [65] ont quant à eux visé les aires impliquées dans le discours intérieur, mises en évidence préalablement en IRMf. Cependant de telles hypothèses, si elles peuvent se révéler être fondées à l'échelle du groupe, entraînent le risque de faire passer à côté de particularités individuelles importantes. C'est le cas des hallucinations dont la phénoménologie est variable d'un sujet à l'autre, impliquant dès lors possiblement des régions ou des réseaux fonctionnels différents. Cette hypothèse semble compatible avec les données des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle qui montrent une variabilité des régions cérébrales impliquées [58, 64]. Une approche différente, de nature empirique, pourrait alors se révéler plus efficace sur le plan thérapeutique. S'il apparaît irréaliste de stimuler l'ensemble du cortex, zone après zone, afin de déterminer la cible idéale chez un sujet donné, l'approche peut être contrainte en précisant les aires impliquées chez lui dans la survenue des hallucinations en mesurant, grâce à l'IRMf, son activité cérébrale au moment même où surviennent ses hallucinations (et en la comparant à l'activité cérébrale en l'absence du symptôme cible) (**illustration 1**). Une telle approche, pour séduisante qu'elle soit, ne va pas sans difficultés méthodologiques. Il faut d'abord que le sujet soit capable de signaler la présence ou l'absence du symptôme ; il semble

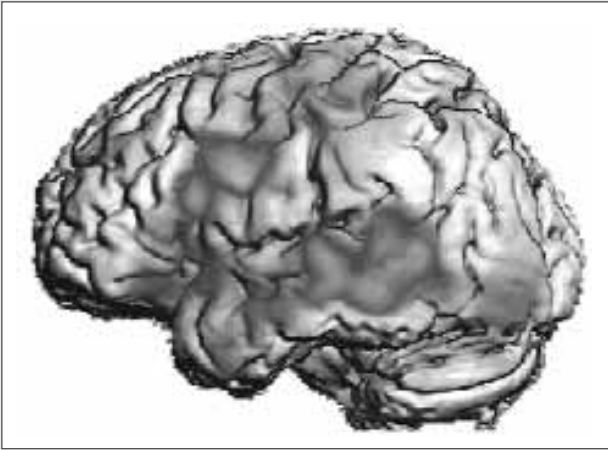


Illustration 1. Exemple d'image tridimensionnelle d'IRMf montrant les régions corticales activées lors du signalement des hallucinations chez un patient. Les résultats ont été obtenus lors de 2 sessions différentes (l'une en rouge et l'autre en vert). Le traitement des images a été réalisé en utilisant le logiciel SPM 99 (Statistical Parametric Mapping).

cependant exister des méthodes d'analyses d'images permettant de contourner cette difficulté chez des sujets incapables de signaler le symptôme (Foucher J., communication personnelle). D'autre part, de nombreuses régions sont souvent montrées être impliquées dans la survenue du symptôme posant dès lors la question du choix de la région à cibler. Il semblerait idéal de cibler la ou les régions étant à l'origine du symptôme. Cela semble parfois possible : Lennox et coll. [66] ont par exemple mis en évidence chez un sujet l'activation d'une région temporale externe précise avant même que le sujet ne signale l'apparition de l'hallucination, région à partir de laquelle s'étendait secondairement le réseau d'activation cérébral. Une autre méthode permettant de contourner cette difficulté serait de tester l'une après l'autre lors d'un protocole bref de stimulation les régions montrées être impliquées, et de viser lors du traitement effectif la ou les zones ayant montré la meilleure efficacité lors de cette stimulation test. Cependant, si une telle stratégie est envisageable lors de symptômes "phasiques" comme les hallucinations, cela n'est pas le cas de symptômes qui persistent comme l'humeur dépressive. Dans ce cas, le choix de la zone de stimulation et des paramètres de stimulation pourrait être guidé par une comparaison de l'activité cérébrale des sujets malades avec celle de sujets sains témoins mesurée sur une période de temps assez longue, ce que permet par exemple la Tomographie par Emission de Positons (TEP). La faisabilité d'une telle approche est suggérée par une étude [67] qui a montré que des sujets déprimés présentant un hypométabolisme préfrontal répondaient mieux à une stimulation à haute fréquence, alors que les sujets déprimés présentant un hypermétabolisme répondaient mieux à une stimulation à basse fréquence (voir aussi [68]). Une fois la zone de stimulation choisie se



Illustration 2. Stimulation magnétique transcrânienne couplée à un système de neuro-navigation : la bobine de stimulation magnétique avec son système de refroidissement par air est à droite. Le système de neuro-navigation comprend une caméra infra-rouge (en haut) et un ordinateur présentant la position de la bobine par rapport à la région cible (à gauche). La caméra suit le déplacement de boules réfléchissant les infra-rouges positionnées sur le patient et sur la bobine (l'une d'entre elle est visible près du manche).

pose ensuite le problème de la précision avec laquelle on sera capable de la repérer et de la stimuler effectivement, elle et pas une autre. Les techniques utilisant des repères externes (par exemple les repères EEG ou le site moteur) apparaissent peu précises au vu la variabilité de l'anatomie cérébrale d'un sujet à l'autre, d'autant que l'orientation de la bobine par rapport aux sillons corticaux apparaît être aussi un facteur important à prendre en compte [69, 70]. Aujourd'hui, certaines équipes utilisent un "neuronavigateur" qui permet de connaître chez un individu donné, et à chaque instant, la position précise et l'orientation de la bobine par rapport à la région corticale ciblée (telle que repérée par les images anatomiques ou fonctionnelles cérébrales du sujet) [71] (illustration 2).

Enfin, nous n'avons envisagé ici que la recherche d'un effet direct sur la région stimulée. Les effets de la stimulation ne sont pas seulement locaux mais s'étendent, en suivant les voies de connectivité de la région directement stimulée, à d'autres régions corticales et sous-corticales [7, 72]. C'est peut-être au travers de la modification de l'activité de ces régions distantes que s'exercent certains effets thérapeutiques. Si, à notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent envisagé un tel niveau de complexité, il est possible que ce soient de tels effets indirects qui soient recherchés dans l'avenir.

Plusieurs autres facteurs importants de variabilité de l'effet sont à considérer : le nombre de stimuli délivrés, l'intensité et la fréquence de stimulation, ainsi que son degré de focalisation. Ces facteurs doivent de plus être envisagés non seulement individuellement, mais aussi dans leurs interactions. Nous soulignerons ici quelques points particuliers à propos de chacun d'entre eux.

Concernant le nombre total de stimuli délivrés, les données actuellement disponibles suggèrent l'existence d'une corrélation positive entre ce nombre et l'importance et la durée de l'effet [73]. Il est cependant possible que cela ne soit vrai que jusqu'à un certain seuil, et qu'au delà soient observées des réactions paradoxales : un protocole à visée inhibitrice deviendrait alors excitateur, et inversement [74].

Cela est aussi vrai pour la fréquence de stimulation : si la stimulation à basse fréquence exerce un effet inhibiteur chez la majorité des sujets sains, 15% d'entre eux vont présenter l'effet inverse, et réciproquement [75, 76]. Il est aussi possible que les patients répondent différemment : Fitzgerald et coll. [77] ont par exemple montré que 15 minutes de stimulation à 1 Hz en regard du cortex moteur entraînaient bien une diminution de l'excitabilité corticale chez les sujets sains, mais étaient sans effet ou entraînaient une augmentation de l'excitabilité corticale chez les patients schizophrènes. D'autre part, l'effet résultant obtenu dépend aussi d'interactions complexes avec les autres paramètres de stimulation, le site de stimulation et ses connexions, ou les processus inhibiteurs et/ou activateurs intracorticaux [78].

Quant à l'intensité de stimulation, les données concernant la dépression suggèrent que l'utilisation d'intensités supérieures au seuil moteur accroissent l'effet potentialisateur de protocoles excitateurs sur l'activité du cortex sous-jacent et l'efficacité thérapeutique [79]. Cela reste à montrer pour des protocoles inhibiteurs. Une complication supplémentaire est liée au fait que l'intensité de stimulation délivrée est généralement calculée, pour des raisons pratiques évidentes, en fonction du seuil moteur. Or, dans les pathologies psychiatriques et neurologiques, ce sont d'autres régions corticales qui sont souvent ciblées et, à leur niveau, la distance entre la bobine de stimulation et le cortex est sûrement différente. Nous avons par exemple montré chez un sujet sain que la distance bobine / cortex qui était de 6 mm en regard du cortex moteur passait à 12 mm en regard du cortex temporal externe, ce qui s'accompagnait d'une perte de 10% de la puissance délivrée par notre bobine papillon de 70 mm de diamètre. Cela est aussi vrai chez les patients que l'on souhaite traiter : plusieurs études ont par exemple montré que les sujets hallucinés présentaient une atrophie corticale des régions temporales externes [64], accroissant dès lors encore la distance bobine/cortex. De telles variations pourraient être prises en compte, par exemple en utilisant les données individuelles de l'anatomie cérébrale structurale. L'intensité de stimulation sera aussi un facteur important à considérer lorsque l'on recherchera des effets provoqués à distance du site de stimulation.

Si une focalisation de la stimulation apparaît importante pour les études physiologiques ou physiopathologiques, il est possible que l'utilisation de zones plus larges de stimulation soient préférables lorsque la SMTr est utilisée dans une visée thérapeutique.

B. La question de l'amplification et du maintien de l'effet

L'amélioration des connaissances concernant le mode d'action de la SMTr est là un élément essentiel qui permettra de guider les choix thérapeutiques. Les pistes à suivre sont actuellement suggérées, pour une grande part, par la recherche fondamentale concernant les modifications de l'efficacité synaptique grâce à des protocoles de potentialisation ou de dépression à long terme (LTP / LTD). Le passage de cette recherche à l'homme est surtout testé au travers de l'effet mesuré sur le cortex moteur du sujet sain, et le modèle semble prédictif. Cependant les paramètres les plus importants pour obtenir un effet clinique restent encore indéterminés : l'effet sera-t-il le même sur d'autres régions que le cortex moteur ; faudra-t-il se référer aux modifications d'amplitude du potentiel évoqué moteur ou aux modifications de l'inhibition ou de l'excitation corticale ? Comme pour toute thérapeutique, il existe sûrement des facteurs individuels de réponse encore difficilement contrôlables. L'idéal serait de pouvoir prédire l'effet de la stimulation individuellement. Cela pourrait être fait en réalisant un test bref sur le cortex moteur et en mesurant l'évolution du potentiel évoqué moteur et de l'inhibition ou de la facilitation intra-corticale. Cependant, cet effet risque de ne pas être transposable à une autre région du cortex. Certains facteurs plus généraux influant sur l'amplification et/ou sur le maintien de l'efficacité de la SMTr peuvent cependant déjà être évoqués et testés.

Des traitements médicamenteux sont généralement associés chez les patients bénéficiant de la SMTr et sont susceptibles d'interférer avec son efficacité. Concernant les hallucinations, Hoffman et coll. [48] et Poulet et coll. [52] ont par exemple noté que les patients recevant des thymorégulateurs (notamment antiépileptiques) répondaient moins bien à la thérapeutique par SMTr. D'autres médicaments pourraient être au contraire être facilitateurs [10].

Un conditionnement avant, pendant, ou après la délivrance de la stimulation pourraient aussi influencer sur l'effet thérapeutique de la SMTr. Des études ont par exemple montré qu'une brève stimulation facilitatrice, qui précédait une stimulation inhibitrice par SMTr, renforçait l'effet inhibiteur de cette dernière [80, 81]. Une période de sommeil post-traitement pourrait aussi aider à la stabilisation des modifications synaptiques induites. L'activité corticale pendant la stimulation est aussi susceptible de modifier l'effet induit. Fujiwara et Rothwell [82] ont par exemple stimulé le cortex moteur à 5 Hz lorsque le sujet étendait le poignet ou lorsqu'il le fléchissait. Dans le premier cas, l'effet obtenu était un renforcement de l'inhibition corticale pour les muscles fléchisseurs et une diminution de celle-ci pour les extenseurs alors que dans le second cas l'effet inverse était observé. Cela suggère qu'il pourrait être utile de contrôler ce que fait le patient pendant la stimulation.

Le patron de stimulation est aussi un paramètre à considérer si l'on souhaite accroître l'effet obtenu : récemment, un protocole de SMTr utilisant des stimulations de type thêta-burst modifié, appliquées en regard du cortex moteur primaire, à 80% du seuil moteur, pour une durée n'excédant pas 2 minutes a entraîné une diminution de moitié de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs et une augmentation (x 2) de l'inhibition intra-corticale pendant une durée d'une heure [83].

Enfin, la "dose" totale de stimulation est sûrement importante. Ainsi, pour la dépression, il apparaît que 4 semaines de traitement par SMTr sont nécessaires pour obtenir un effet cliniquement significatif, en tout cas un effet supérieur à celui obtenu après 2 semaines de traitement [84].

Conclusion

La SMTr apparaît aujourd'hui comme un nouvel outil thérapeutique potentiel dans plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques. Dans certaines d'entre elles son efficacité est aujourd'hui attestée par un nombre important d'études. Cependant son utilisation pratique est encore limitée, non par son acceptabilité, mais par la faible durée de son effet ou par son caractère inconstant d'un sujet à l'autre. Bien qu'il soit nécessaire de pouvoir confirmer cette efficacité dans des essais menés sur de plus grands groupes de patients, certaines modifications de la technique de stimulation sembleraient dès aujourd'hui utiles à explorer afin de pouvoir, dans l'avenir, optimiser l'effet thérapeutique obtenu chez chacun des sujets traités.

Références

1. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Compte-rendus de la Société Biologique (Paris)* 1896; 2: 450-451
2. Beer B. Über das Auftreten einer objektiven Lichtempfindung in magnetischem Felde. *Klinische Wochenschrift* 1902; 15: 108-109
3. George MS, Belmaker RH. Historical overview. In: George MS, Belmaker RH (eds): *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington (DC): American Psychiatric Press, 2000: 1-12
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107
5. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 145-156
6. Bailey CJ, Karhu J, Ilmoniemi RJ. Transcranial magnetic stimulation as a tool for cognitive studies. *Scand J Psychol* 2001; 42: 297-306
7. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 73-79
8. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 259-273
9. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73-103
10. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 162-166
11. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 272-293
12. Liepert J. Transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation. *Acta Neurochir* 2005; 93: 571-574
13. Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 777-798
14. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835-845
15. Martin JL, Barbanj MJ, Perez V, Sacristan M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003387
16. Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004; 78: 253-257
17. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J et al. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003; 5: 36-39
18. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 52-55
19. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G. Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 2004; 71: 1-16
20. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 2-25
21. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468
22. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2002; 50: 3-16
23. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 2002; 52: 25-33
24. Conférence de consensus: Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes, recommandations du jury. *Rev Neurol* 2004; 160 (hors série 1): 5S400-5S414
25. Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F et al. Effects of repetitive cortical stimulation on the silent period evoked by magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 125: 82-86
26. Chen R, Classen J, Gerloff C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403
27. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-206
28. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM et al. Modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin neurophysiol* 2000; 11: 800-805
29. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858
30. Peinemann A, Lehner C, Mentschel C et al. Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition. *Neurosci Lett* 2000; 296: 21-24
31. Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y et al. Decreased susceptibility to pentylenetetrazol induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett* 2001; 310: 153-156

32. Velisek L, Veliskova J, Stanton PK. Low-frequency stimulation of the kindling focus delays basolateral amygdala kindling in immature rats. *Neurosci Lett* 2002; 326: 61-63
33. Weiss SRB, Xiu-Li L, Rosen JB et al. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 1995; 6: 2171-2176
34. Menkès DL, Gruenthal M. Slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41: 240-242
35. Wedegaertner F, Garvey M, Cohen LG et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology* 1997; 48: A19
36. Rossi S, Olivelli M, Bartalini S et al. Reduction of cortical myoclonus-related epileptic activity following slow-frequency rTMS. A case study. *Neuroreport* 2004; 15: 293-296
37. 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 Neuropsych* 2004; 62: 21-25
38. 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
39. Fregni F, Thome-Souza S, Berman P et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 57-62
40. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 2209
41. Theodore WH, Chen R, Vega-Bermudez F et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-562
42. Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17: 27-49
43. Breier A, Berg PH. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 361-364
44. Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998; 32: 137-150
45. Trower P, Birchwood M, Meaden A et al. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 312-320
46. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-179
47. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999; 46: 130-132
48. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355: 1073-1075
49. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 49-56
50. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy, and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 97-104
51. d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP et al. Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 77-79
52. Poulet E, Brunelin J, Bediou B et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 188-191
53. Chibbaro G, Daniele M, Alagona G et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005; 383: 54-57
54. McIntosh AM, Semple D, Tasker K et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 127: 9-17
55. Lee SH, Kim W, Chung YC et al. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005; 376: 177-181
56. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 358-362
57. Schreiber S, Dannon PN, Goshen E et al. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations – a neuroSPECT assisted case study. *Psychiatry Res* 2002; 116: 113-117
58. Woodruff PWR. Auditory hallucinations: insights and questions from neuroimaging. *Cogn Neuropsychiatry* 2004; 9: 73-91
59. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1093-1102
60. Verdon C-M, Saba G, Januel D. Stimulation magnétique transcrânienne et fonctions cognitives. *Encéphale* 2004; 30 : 363-368
61. Franck N, Poulet E, Terra JL et al. Left temporoparietal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant schizophrenia with verbal hallucinations. *Psychiatry Res* 2003; 120: 107-109
62. Merabet LB, Kobayashi M, Barton J, Pascual-Leone A. Suppression of complex visual hallucinatory experiences by occipital transcranial magnetic stimulation: a case report. *Neurocase* 2003; 9: 436-440
63. Lisanby SH, Gutman D, Luber B et al. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 460-463
64. Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Res* 1999; 92: 61-74
65. Schonfeldt-Lecuona C, Grön G, Walter H et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 2004; 15: 1669-1673
66. Lennox BR, Park SB, Jones PB, Morris PG. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet* 1999; 353: 644
67. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1603-1613
68. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000; 99: 161-172
69. Hill AC, Davey NJ, Kennard C. Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task. *Neuroreport* 2000; 11: 3257-3259
70. Wilson SA, Day BL, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Spatial differences in the sites of direct and indirect activation of corticospinal neurons by magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 255-261

71. Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001; 108: 123-131
72. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 232-237
73. Peinemann A, Reimer B, Loer C et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1519-1526
74. Siebner HR, Lang N, Rizzo V et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3379-3385
75. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425-430
76. Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM et al. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1249-1257
77. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA et al. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2004; 71: 17-26
78. Andoh J, Artiges E, Pallier C et al. Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. *Neuroimage (in press)*
79. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and intensity. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 638-645
80. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 10867-10872
81. Lang N, Siebner HR, Ernst D et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 634-639
82. Fujiwara T, Rothwell JC. The after effects of motor cortex rTMS depend on the state of contraction when rTMS is applied. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1514-1518
83. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-206
84. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1002-1008

Correspondance à :
Dr. Pierre Vidailhet
 Clinique Psychiatrique - Unité INSERM 666
 Hôpitaux Universitaires
 BP 406
 F 67091 Strasbourg Cedex
 Tel. 0033 38 811 6215
 Fax 0033 38 811 5422
 pierre.vidailhet@chru-strasbourg.fr