

Que manque t'il à la rTMS pour devenir une thérapie ?



<http://cercle-d-excellence-psy.org/>

<http://cercle-d-excellence-psy.org/bienvenue/membres/jack-foucher/>

Il s'agit de la version longue d'un article publié dans l'Encéphale (2007, 33: 982-898).

Ca fait 10 ans qu'on en parle comme une méthode à potentiel thérapeutique : la rTMS ou stimulation magnétique trans-crânienne répétitive. Elle consiste en l'application de variations rapides de flux magnétique générés par une bobine, induisant un courant au niveau des tissus sous-jacents. Elle permet ainsi la stimulation d'une région limitée du cortex. On distingue deux effets : l'effet aigu, lors de l'application de la stimulation, qui est essentiellement un effet de désorganisation de l'activité corticale physiologique, et un effet rémanent ("after-effect"), qui ne s'observe que lors de stimulations particulières et correspond à une modulation de l'excitabilité corticale. C'est cet effet qui est surtout intéressant, et la modulation peut se faire dans les deux sens. On utilise essentiellement des fréquences de la stimulation différentes, avec un effet principalement inhibiteur à 1Hz et moins, et principalement facilitateur à 5Hz et plus. On voit d'emblé tout le potentiel qu'aurait cette technique en thérapeutique. La rTMS a pour elle sa facilité de mise en œuvre, son caractère non invasif, allant de paire avec son innocuité (pour peu que les consignes de sécurité soient respectées), et la réversibilité de ses effets, en plus de son faible coût de mise en œuvre.

Nous proposons de discuter les causes possibles à 2 problèmes qui à notre sens freinent l'expansion de cette méthode thérapeutique :

- Son manque de reproductibilité inter-sujets. Il est des patients chez lesquels ça marche, parfois de façon très surprenante, alors que chez d'autres, aucun effet n'est constaté.
- La difficulté de maintien de ces effets dans le temps, ce qui pose le problème du traitement au long cours.

Ces problèmes ne se posent pas dans les mêmes termes en fonction de la façon dont on envisage l'utilisation de la rTMS. On peut en effet distinguer différents niveaux d'objectifs thérapeutiques :

- Comme preuve de concept : on valide l'efficacité d'une stimulation chez un patient, ce qui justifie la mise en place d'un stimulateur implanté. C'est actuellement une stratégie proposée par certaines équipes pour le traitement de la douleur. La même suggestion a été faite pour la dépression.
- Comme accélérateur ou amplificateur d'efficacité thérapeutique : Ainsi par exemple, dans le cas de la dépression, il semble avéré que l'effet de la rTMS est plus précoce que celui des médicaments (1 semaine au lieu de 4 environ) et semble s'additionner aux effets de ces derniers. Il est logique d'envisager l'utilisation de la rTMS non plus comme méthode unique, mais comme accélérateur et/ou amplificateur d'effet et donc de l'associer à la prescription de médicaments (Rumi 2005). Le problème du maintien ne se pose plus si les médicaments sont efficaces et prennent le relais.
- Comme véritable méthode thérapeutique à part entière.

Mais quelque soit l'objectif, il faut pouvoir régler le problème du manque de reproductibilité. Quelles sont les sources possibles de variabilité ?

1. Positionnement de la bobine de stimulation.

Ce problème se décompose en 2 : la définition du site de stimulation, le contrôle du positionnement de la bobine.

1.1. La définition du site de stimulation

a. Cherche t'on un effet direct ou un effet indirecte ?

Les observations en imagerie des effets de la stimulation montrent qu'il n'est pas purement local. La stimulation porte ses effets en suivant la connectivité de la structure stimulée. Nous n'avons

pas connaissance de travaux qui envisage ce niveau de complexité dans un cadre thérapeutique, mais cela apparaît comme une option d'avenir surtout lorsque les structures visées sont profondes, donc inaccessibles directement par la stimulation.

S'il devait être envisager, il faudrait alors que des intensités suffisantes soient délivrées. En effet, avant toute séance, un seuil est déterminé sur la base de l'intensité de stimulation suffisante pour obtenir un mouvement reproductible par la stimulation du cortex moteur (cf. plus bas). Si ce niveau de stimulation correspond à 100, le plus souvent les intensités délivrées ne correspondent qu'à 80, voir 90% de cette intensité. Or finalement sur quoi renseigne le niveau moteur ? N'est-ce pas sur le seuil minimal pour obtenir un effet à distance ? Bien que cela reste à démontrer, il est probable que des effets sur des régions à distance ne seront significatifs qu'avec un niveau de stimulation suffisant.

Il ne faut pas être trompé par l'imagerie cérébrale durant la stimulation qui met en évidence une augmentation des cortex connectés au cortex stimulé, même lorsque celle-ci est sous le seuil moteur actif. Cependant à ce seuil, aucune augmentation d'activité n'est visible dans le cortex stimulé. L'hypothèse actuelle veut que ces augmentations d'activité ne soient pas directes, mais indirectes : une réaction du réseau dans lequel se trouve le cortex stimulé. L'hyperactivité du réseau correspondant à une réaction de compensation pour rattraper la désorganisation de l'activité du cortex stimulé.

b. Quelle région stimuler ?

Jusqu'à présent, les approches actuelles sont directes, et le choix de la cible est guidé par 2 types d'approches : dirigée par une hypothèse ou empirique. Elles ont le plus souvent des objectifs différents, les premières visent une efficacité à l'échelle du groupe, les secondes une efficacité à l'échelle individuelle. Une démarche analogue oppose américains et français pour le traitement chirurgical des épilepsies partielles temporales internes : les premiers sont les tenants d'un pragmatisme, avec peu d'exams et un traitement standard pour tous, les seconds visent la mesure après une exploration détaillée.

b1. Approches dirigées par une hypothèse

Elles partent d'un certain nombre de travaux sur les régions potentiellement impliquées dans le trouble considéré. Elles sont donc nécessairement définies à l'échelle du groupe. La définition d'une cible peut être effectuée de deux façons différentes : anatomique ou fonctionnelle.

Exemple d'une définition anatomique : la stimulation haute fréquence du cortex préfrontal gauche dans la dépression. L'histoire du site de stimulation est partie de deux lignées d'observations : i) la lésion du

cortex dorso-latéral préfrontale G s'accompagne le plus souvent d'une dépression. Cet effet est reproduit sur une tâche de jugement de valeur affective lorsqu'on désorganise l'activité de ce cortex au moment de l'application de la stimulation. Peut-être que déjà à l'époque les travaux en imagerie cérébrale avaient renforcé l'argument, montrant que les symptômes dépressifs s'accompagnaient plus fréquemment d'un hypo-débit préfrontal G et les symptômes maniaques plus fréquemment un hypo-débit préfrontal D. ii) L'effet potentialisant de la stimulation répétitive haute fréquence de M1 sur les potentiels évoqués moteurs, évoquant une augmentation de l'excitabilité corticale. Ainsi l'hypothèse voulait que la stimulation haute fréquence de cortex préfrontal G améliore la symptomatologie dépressive, ce qui fut montré dans deux articles parus presque en même temps (Georges 1996, Pascual Leone 1996). L'hypothèse veut que pour tous les sujets, il suffise de positionner le centre d'une bobine en 8 au-dessus de BA 9/46 à gauche et de stimuler à haute fréquence pour obtenir un effet thérapeutique.

Exemple d'une définition fonctionnelle de la cible : la stimulation des régions postérieures du langage dans les hallucinations acoustico-verbales. A l'origine, il ne s'agissait pas de mettre au point une nouvelle stratégie thérapeutique, mais de démontrer la validité d'une idée. Ralf Hoffmann postulait l'implication primaire de ces aires dans les hallucinations. Il utilise la rTMS basse fréquence pour réduire l'excitabilité du cortex incriminé chez des sujets hallucinés pour vérifier que cela entraîne bien une réduction des HAV comme le prédit son hypothèse. L'effet est tellement spectaculaire chez les trois premiers patients qu'il réoriente sa recherche vers le développement de la technique comme véritable thérapeutique. Initialement la région est définie anatomiquement. Mais la représentation des aires du langage est sujette à une certaine variabilité d'un sujet à l'autre. Une variabilité qui pourrait être à l'origine du manque de reproductibilité. Jean-Luc Martinot et ses collaborateurs ont alors l'idée d'identifier la cible non plus anatomiquement (jonction temporo-pariétale), mais fonctionnellement (aires de la compréhension du langage). Elles peuvent être détectées en imagerie fonctionnelle, idéalement l'IRMf pour son innocuité et la qualité de ses résultats même chez un sujet unique. Les régions impliquées dans la compréhension du langage pourraient être mises en évidence en demandant au sujet d'écouter du français et soustraire cette activité de l'écoute d'une langue non comprise comme du hongrois.

b2. Approches empiriques

Les hypothèses même fondées, peuvent parfois faire passer à côté d'observations nouvelles, débouchant sur des horizons qu'il n'est pas possible

d'envisager actuellement. Pour autant, le cortex est vaste, et une approche complètement empirique qui consisterait à stimuler le cortex morceau par morceau jusqu'à trouver la cible idéale semble irréaliste. Aussi est-il nécessaire de contraindre le problème. A priori on s'attendrait à ce qu'une stimulation n'ait de sens que sur des régions dont l'activité est anormale. Pour les mettre en évidence, l'imagerie fonctionnelle semble être l'instrument le plus adapté. Cette fois-ci il ne s'agit plus de mettre en évidence une activité lors d'une tâche, mais d'observer l'activité de certaines régions en fonction du symptôme que l'on cherche à traiter.

Tous les symptômes ne se prêtent pas de la même façon à cette approche et on peut distinguer les symptômes toniques des symptômes phasiques : les premiers durent longtemps, comme l'humeur dépressive, les seconds viennent et repartent, comme les hallucinations.

Comment caractériser des anomalies d'activité lors de symptômes toniques ?

Comme il est difficile d'avoir un comparatif chez le même sujet, il n'est possible que de comparer l'activité du sujet déprimé à celle d'un groupe de témoins d'âge, sexe et manualité identique. On a tout intérêt pour de telles études, à utiliser une modalité d'examen qui moyenne l'activité cérébrale sur un temps suffisamment long, avec un bon rapport signal sur bruit. Le PET au glucose est ce qu'il y a de plus adapté.

C'est ce qu'on pourrait appeler une étude de "trait" : les anomalies observées peuvent tout aussi bien être liées au symptôme qu'à la susceptibilité à présenter ce symptôme (vulnérabilité).

Ce raisonnement sous-tend les tentatives d'adaptation du traitement des dépressions en fonction du métabolisme : on utilise un protocole facilitateur sur un hypo-métabolisme, et inhibiteur sur un hyper-métabolisme. Malheureusement le raisonnement n'a pas été mené jusqu'à son terme, car seules les régions dorso-latérales frontales semblent avoir intéressées les auteurs jusque là, alors des modifications étaient visibles dans d'autres régions.

Bien que séduisante, cette approche comporte certains pièges. Imaginons qu'une approche similaire guide un traitement pour les hallucinations. Le plus souvent les patients hallucinés présentent un hypo-métabolisme temporel externe par rapport à des témoins et même par rapport à des patients schizophrènes non hallucinés. La logique voudrait de stimuler ces régions à hautes fréquences pour en normaliser l'activité, autrement dit exactement l'inverse de ce qui semble être efficace. En fait il se trouve que cet hypo-métabolisme est sous-tendu par une atrophie de cette région : moins de synapses, donc moins de consommation de glucose. L'atrophie temporelle externe est un

marqueur de trait, autrement dit de vulnérabilité à présenter des hallucinations acoustico-verbales.

Le même problème se pose pour la dépression, car outre l'hypo-métabolisme dorso-latéral préfrontal, on a aussi démontré une atrophie de ce cortex durant les épisodes dépressifs. Le lien entre atrophie et hypo-métabolisme est incertain, mais en imaginant que ce soit le cas, un cortex atrophié est-il forcément en rapport avec le symptôme (et pas simplement sa conséquence) et donc bon à stimuler ?

Comment caractériser des anomalies d'activité lors de symptômes phasiques ?

Là, le problème est plus simple car on peut mettre en évidence l'activité cérébrale liée à la présence du symptôme : on compare chez un même patient, son activité cérébrale avec à son activité cérébrale sans le symptôme que l'on cherche à traiter. On parle d'une étude "d'état". Une telle démarche ne peut s'envisager que pour des symptômes suffisamment brefs et pour lesquels les différences sans et avec sont claires. C'est le cas des hallucinations par exemple, qui sont de type tout ou rien avec des alternances assez rapides (de quelques secondes à quelques minutes).

La réalisation d'une étude d'imagerie classique nécessite alors que le patient soit capable de signaler la présence du symptôme. Sur le plan de la technique d'acquisition, la technique reine est l'IRMf, en mode burst (déclenchement des acquisitions au signalement de la présence du symptôme) ou continue (les images sont acquises en continue pendant que le patient signale la présence du symptôme). Mais certains patients ne sont pas capables de signaler le symptôme cible. C'est parfois le cas pour les hallucinations, et se sont souvent ceux qui bénéficieraient le plus de la stimulation. Pour faire face à ce problème, nous sommes en train d'évaluer une alternative : les cartes d'activité spontanée (CAS). Il s'agit d'un mode de traitement des données d'imagerie qui permet de retrouver les réseaux ayant présentés des modifications spontanées d'activité durant un enregistrement IRMf. Ces réseaux existent chez les sujets sains ou ils semblent présenter des configurations assez reproductibles qu'il serait possible de différencier de configurations anormales. Nous avons déjà obtenu certains succès chez des patients hallucinés ne pouvant signaler leurs hallucinations, mais l'approche est exportable à d'autres symptômes comme les idées obsédantes.

Mais ces approches guidées par l'imagerie ne sont pas sans poser problème.

- Une première difficulté est sans doute le choix du seuil. En effet les cartes sont le plus souvent statistiques, et l'étendue des régions

peut varier considérablement en fonction du seuil de significativité qu'on utilise. Maintenant des techniques comme les CAS permettent en partie de contourner la difficulté.

- Face à des cibles multiples, comment choisir les bonnes ? Jusqu'à présent on se contentait de positionner la bobine une bonne fois pour toute toujours au même endroit. L'observation de régions étendues, qui s'étalent parfois sur plusieurs centimètres, invite à stimuler plus largement. Mais toutes sont-elles aussi importantes ?
- En effet, toutes les régions actives doivent-elles être considérées comme étant à l'origine du symptôme ? Ne pourrait-on pas imaginer que certaines soient actives en réponse au symptôme ? Prenons l'exemple d'une idée obsédante. Son apparition entraîne le plus souvent une stratégie de fuite, de mise à distance, de tentative de raisonnement. Toutes ces activités "protectrices" sont secondaires au symptôme et pourtant entraîneront une activation qui apparaîtra en même temps que lui. Il faut pouvoir distinguer les aires supportant les symptômes primaires des symptômes secondaires.

Pour contourner certaines de ces difficultés, dans le cas des hallucinations, nous avons mis en place une stratégie simple, qui consiste à tester une région après l'autre à l'aide d'un protocole de stimulation bref, pour juger de l'effet. Pour le moment cette phase est longue, car nous préférons espacer les séances afin d'éviter les interactions. Des protocoles de stimulation flash, aux effets à la fois brefs et intenses, ont été mis au point récemment, et leur utilisation pourrait accélérer cette phase d'évaluation.

1.2. Contrôle du positionnement de la bobine

Une fois qu'un site est déterminé, encore faut-il pouvoir mettre précisément la bobine en regard. Jusqu'à présente toutes les études ont utilisé un placement de la sonde selon des repères externes (l'emplacement d'une électrode par exemple) ou par rapport au site moteur de certains muscles. On sait que toutes ces méthodes sont extrêmement imprécises. De plus, l'orientation de la bobine pourrait aussi compter. L'amplitudes des potentiels évoqués moteurs est d'autant plus importante que la bobine est orientée perpendiculairement au sillon. L'amélioration ne peut provenir que de l'adjonction d'un neuronavigateur. Ce système est déjà utilisé en chirurgie. Il permet à l'opérateur d'éviter de pratiquer des ouvertures larges parce qu'il lui est difficile de savoir où se trouve l'anomalie pourtant repérée sur

une IRM ou un scanner à partir du seul relief crânien. En rTMS le problème est identique, et les dispositifs actuels permettent de suivre sur un écran, la position et l'orientation de la bobine de stimulation par rapport à la cible. De plus ces systèmes permettent d'enregistrer la position de la bobine au fur et à mesure de la stimulation, ce qui permet de contrôler à posteriori que les cibles ont été stimulées de façon adaptée.

2. Protocole de stimulation.

Jusqu'à présent on reconnaît essentiellement 3 déterminants majeurs d'un protocole de stimulation : la fréquence, pour en déterminer le sens de l'effet rémanent (excitateur si >5Hz ou inhibiteur si <1Hz), l'intensité de stimulation et le nombre de stimuli, pour en déterminer l'intensité et la durée de l'effet rémanent. Même en se limitant à ce niveau de complexité, la mise en œuvre est parfois loin d'être simple.

2.1. Nombre de stimuli

Nous passerons rapidement sur le nombre de stimuli, paramètre pour lequel il semble que toute augmentation s'accompagne d'un accroissement de l'effet en intensité et parfois en durée (Peinemann 2004).

Pour autant il y a des arguments théoriques qui voudraient que cet effet soit saturable, voir inversible au-delà d'un certain nombre de stimulations. L'hypothèse voudrait qu'il y ait un mécanisme d'homéostasie agissant sur l'efficacité synaptique, de façon à ce que l'activité ne s'emballe pas, mais ne cesse pas non plus. Le réseau pourrait accepter des variations d'efficacité dans une certaine mesure, et au-delà présenterait des réactions paradoxales, des protocoles inhibiteurs deviendraient excitateurs et inversement.

2.2. Intensité de stimulation

Trois points sont à considérés : l'évaluation de l'intensité à délivrer, le contrôle de l'intensité délivrée, et les variations des effets en fonction de cette intensité.

a. Evaluation de l'intensité

Comme nous l'avons rappelé plus haut, l'intensité de la stimulation est adaptée à chaque sujet par rapport au seuil suffisant pour déclencher un potentiel évoqué moteur de façon reproductible. Mais ce seuil varie en fonction de l'état du cortex sous-jacent. Ainsi le seuil est plus faible de plus d'une dizaine de pourcent s'il est évalué en état de pré-contraction par rapport à un état de repos. En pratique c'est souvent le repos qui est choisi. Or dans ce cas le niveau d'excitabilité du cortex est très variable même chez un même sujet. Pour simplifier,

les neurones peuvent être à 10 mV ou à 1 mV du seuil de déclenchement de leur potentiel d'action. Il faudra plus pousser l'intensité de stimulation dans le premier cas que dans le second pour obtenir un potentiel moteur.

L'idéal est l'utilisation du seuil moteur actif, c'est à dire sur un muscle en état de pré-contraction. Là les neurones se trouvent proche du seuil de déclenchement. Ainsi le seuil moteur actif est plus reproductible. Cela suppose de relever les pourcentages utilisés à l'heure actuelle généralement calculés sur le seuil moteur au repos (~ 5 à 10%). Reste à définir précisément le degré de pré-contraction, le plus précis serait de demander au sujet d'effectuer une contraction sur feedback EMG à un pourcentage déterminé de l'intensité de contraction maximum (~10 à 15%).

Il n'existe malheureusement pas de procédure standardisée à l'heure actuelle. Elle pourrait pourtant permettre une meilleure reproductibilité entre sujets et entre équipe. Les facteurs qui devraient être contrôlés d'une étude à l'autre sont :

- Le muscle utilisé : plus celui-ci est distal, plus le seuil moteur est faible.
- Le type de mesure : mouvements observés ou enregistrement EMG. La facilité de la première mesure devrait la faire préférer. On considère que ce paramètre ne fait jouer que quelques pourcents de variation d'intensité.
- De petites variations dans le positionnement et l'orientation de la bobine peuvent être à l'origine de fluctuations de quelques pourcents. Un point relié est la pratique de l'estimation du seuil, qui peut se faire soit en augmentant, soit en abaissant l'intensité. Entre nos mains seule la dernière technique permettait de fiabiliser la position de la bobine avant décroissance.

b. Le contrôle de l'intensité

On calcule l'intensité de la stimulation à délivrer en pourcentage de l'intensité utilisée au seuil moteur. Mais on oublie souvent qu'on change de cortex, et que la cible n'est pas forcément positionnée à la même distance, ne fût-ce qu'en raison d'un scalpe ou d'un crâne plus épais à cet endroit. Par exemple, à partir de l'image IRM d'un sujet normal, on trouve qu'au niveau du cortex moteur, la bobine est située à 6mm au plus proche, alors que cette distance passe à 12mm pour le cortex latéral externe. La différence peut paraître minime, mais cela correspond à une perte de 10% de la puissance délivrée pour une bobine papillon de 70mm. L'importance de ces variations va en effet changer en fonction de la taille de la bobine utilisée, les bobines de plus petit diamètre ayant moins de pénétration.

Ce point n'est que rarement corrigé en passant d'un cortex à un autre chez le même sujet. Il est pourtant

certainement responsable des différences de réponse observées dans le traitement de la dépression des patients âgés par rapport aux patients jeunes. Récemment une étude corrigeant l'intensité de stimulation pour l'atrophie des premiers a permis de retrouver une égalité d'effet avec les sujets jeunes.

c. Des effets variables en fonction de l'intensité de stimulation

Effet local ou à distance

En dessous du seuil moteur, l'essentiel de l'effet direct de la stimulation est cantonné à la modulation de l'effectivité des connexions intra-corticales. Ce n'est qu'au-delà que des effets pourraient théoriquement s'observer au niveau des régions connectées, par renforcement ou diminution de la connectivité entre la région stimulée et les régions connectées.

Cet effet n'est pas prédictible actuellement :

- La stimulation au seuil moteur n'est pas une garantie d'effet à distance. Par exemple, le niveau de stimulation requis pour obtenir un effet sur le cortex moteur controlatéral est plus important que celui nécessaire pour obtenir un potentiel évoqué moteur.
- Il n'existe pas de méthode permettant de déterminer sur quelles structures la rTMS va avoir un effet à distance. Il serait surprenant que les modifications de connectivité ne soient pas dépendantes du réseau dans lequel l'aire en question est impliquée. Or celui-ci est variable en fonction de l'activité mentale du sujet. Celle-ci faciliterait certaines voies de connexion, et pas d'autres et modulerait les effets sur la connectivité longue distance.

Modulation de l'effet par l'intensité

La stimulation à un seuil supra-moteur va avoir tendance à accroître l'effet potentialisant sur le cortex sous-jacent. Cet effet semble évident pour les protocoles excitateurs dans lesquels plus l'intensité de stimulation est élevée, plus l'effet est important.

Normalement l'effet inhibiteur (protocole basse fréquence) devrait aussi être amplifié par l'augmentation de l'intensité de stimulation. Mais nous avons une observation qui invite à la prudence. Pour augmenter les effets d'une stimulation inhibitrice sur le cortex temporal afin de réduire des hallucinations, nous avons augmenté l'intensité de celles-ci à 115% du seuil moteur au repos. Alors que les stimulations avaient un effet clairement thérapeutique jusqu'au seuil moteur, l'augmentation de l'intensité de stimulation a eut un effet aggravant très net. La reprise des stimulations au seuil moteur a permis de recouvrer l'effet thérapeutique.

2.3. Fréquence

Jusqu'à présent le sens de l'effet excitateur ou inhibiteur a été principalement modulé par la fréquence de stimulation. Pour autant, le sens de l'effet n'est pas constant d'un sujet à l'autre. Par exemple, alors qu'une stimulation à 1Hz a un effet inhibiteur chez une majorité de sujets sains, 15% d'entre eux vont présenter l'effet inverse ! La même chose a été observée pour une stimulation facilitatrice.

Il est probable que des éléments discutés par la suite dans le cadre de l'amplification de l'effet, sont responsables d'une part de cette variabilité : l'activité du cortex sous-jacent, les médicaments associés, la pathologie etc...

3. Stabilisation et amplification d'effet

Une bonne part des pistes actuelles vient de la recherche fondamentale avec les manipulations de l'efficacité synaptique par divers protocoles d'induction (LTP / LTD pour potentialisation ou dépotentialisation à long terme). Le passage à l'homme est surtout testé sur le cortex moteur du sujet sain. Le modèle semble bien prédictif, encore que la teneur cellulaire, la connectivité ou l'excitabilité différentes des autres cortex doivent nous faire envisager des particularismes. Malheureusement, les paramètres les plus prédictifs d'un effet clinique ne sont pas déterminés : est-ce les modifications d'amplitude du potentiel évoqué moteur ou les modifications de l'inhibition ou de l'excitation intra-corticale qui sont les plus intéressants à mesurer ?

3.1. Les facteurs exogènes

Il s'agit des facteurs contrôlables par l'expérimentateur ou le médecin. Nous illustrerons par un exemple chacun des facteurs potentiellement intéressants à contrôler pour fiabiliser et amplifier les effets de la rTMS :

a. Le patron de stimulation.

L'induction de LTD, donc de dépression synaptique est plus rapide avec des protocoles dit théta-burst : il s'agit de brève bouffée à 50 Hz (~3 stimulations) répétées à ~5 Hz. Récemment, un protocole rTMS basé sur ce principe a été testé. A 80% du seuil moteur, et pour une stimulation qui ne dépassait pas 2min, l'amplitude des potentiel évoqué moteur était diminuée par 2 et l'inhibition intra-corticale était multipliée par 2, pour une durée d'1 heure (Huang 2005). En pratique, c'est déjà un effet auquel il faut être attentif, car il était déjà connu que des bouffées rapides trop brèves, plutôt que d'avoir un effet excitateur, avaient un effet inhibiteur. Les protocoles

excitateurs on donc tout intérêt à utiliser des trains de stimulation > 1sec.

b. Le pré-conditionnement.

Une brève stimulation facilitatrice précédant une stimulation inhibitrice renforce l'effet inhibiteur (Iyer 2003, Lang 2004). L'inverse semble aussi être vrai (Siebner 2004).

c. Le post-conditionnement

De nombreux arguments montrent que le sommeil permet la stabilisation synaptique de l'activité de jour. Par exemple, un sur-apprentissage va entraîner une amélioration des performances surtout s'il est suivi d'une prise de sommeil. Chez l'animal, des stimulations déclenchant une crise épileptique ne vont déboucher sur une maladie épileptique avec récurrence des crises que si la stimulation est suivie d'une phase de sommeil. Si on empêche l'animal de dormir après la stimulation cela ne survient pas, peut-être parce que les modifications synaptiques n'ont pas pu se stabiliser.

Pourquoi le même effet ne serait-il pas attendu avec la rTMS ? Le maintien dans la durée de ses effets pourrait passer par une prise de sommeil dans les suites de la stimulation.

d. L'activité du cortex sous-jacent

Cela a été mis en évidence la première fois sur le cortex moteur lors d'une désafférentation sensitive par bloc ischémique. Alors qu'une stimulation de 0.1 Hz n'avait aucun effet sur un cortex non désafférenté, elle augmentait le potentiel évoqué moteur et diminuait l'inhibition intra-corticale lorsque le cortex était désafférenté (Ziemann 1998).

Dans une expérience plus récente, l'effet d'une stimulation pourtant identique et sur la même région entraînait des effets opposés en fonction de ce qui était demandé au sujet pendant la stimulation (Fujiwara 2004). Le sujet devait soit étendre, soit fléchir le poignet pendant qu'on stimulait son cortex moteur à 5Hz (protocole excitateur). Lorsque la stimulation était appliquée alors que le poignet était en extension, l'effet rémanent consistait en un renforcement de l'inhibition intra-corticale pour les muscles fléchisseurs et une diminution de celle-ci dans les extenseurs. L'inverse était vrai si la stimulation était appliquée alors que le poignet était en flexion. Il reste à vérifier qu'une règle similaire s'applique pour une stimulation basse fréquence (donc inhibitrice).

Peut-être faudrait-il manipuler l'état dans lequel on plonge le patient durant la stimulation.

e. Les médicaments

C'est un point étonnamment peu développé. Il semble bien cependant que les benzodiazépines et les stabilisateurs de membrane diminuent les effets rémanents de la stimulation répétitive sur l'amplitude du potentiel évoqué moteur (Ziemann 1998). Le

blocage de l'effet sur l'inhibition intra-corticale a été observé avec un inhibiteur NMDA (dextrométhorphan).

Cela pourrait avoir un retentissement clinique, puisque sur une analyse post hoc, les patients hallucinés, réagissant le moins bien à une stimulation à 1Hz au niveau du cortex temporal, étaient ceux qui prenant des médicaments antiépileptiques au sens large (Hofmann 2000).

Rien n'interdit dans l'avenir d'imaginer des médicaments amplificateurs d'effet. Les antidépresseurs par exemples semblent favoriser la LTP. Or dans une expérience récente couplant IRS et rTMS facilitatrice, l'effet de l'un et de l'autre pourrait s'être potentialisé.

3.2. Facteurs endogènes

Il y a certainement une foule de facteurs idiosyncrasiques. Cette susceptibilité individuelle mêle déterminants génétiques et déterminants ontologiques. Par exemple, des antécédents familiaux d'épilepsie généralisée favorisent l'excitabilité et pourraient renforcer l'effet thérapeutique. Mais à l'inverse il doit exister des facteurs diminuant cette excitabilité corticale. Les sujets au cortex peu excitable seraient sans doute aussi peu enclins à présenter une crise comitiale même en dépassant les limites de sécurité. Erigées en garde-fou utile, ces limites de sécurité peuvent aussi réduire la portée du traitement chez certains sujets. Sur le cortex moteur, il est possible de surveiller les potentiels évoqués moteurs durant la stimulation (si elle dépasse le seuil moteur). La survenue d'une crise semble annoncée par l'occurrence de potentiels musculaires complexes. Rien de tel malheureusement n'existe pour les autres cortex. Pourrait-on imaginer de réaliser un monitoring per-stimulation suffisamment efficace pour permettre d'aller aux limites de ce que pourrait supporter un sujet, sans jamais les dépasser ?

- L'EEG per-stimulation pourrait être une solution, mais la stimulation est génératrice d'artefacts directs par induction de courant dans les conducteurs, et indirects par la contracture musculaire. Mais si ces obstacles étaient dépassés, resterait à déterminer sur quels paramètres on établirait l'arrêt de la stimulation avant l'occurrence d'une crise.
- La spectroscopie dans le proche infra-rouge est une méthode qui permet de mesurer

l'absorption des photons par l'oxy- et la désoxy-hémoglobine. Certains photons pénètrent suffisamment pour refléter les variations d'activité à la convexité du cortex. Il reste à démontrer que le signal est suffisamment stable pour permettre d'être prédictif de la survenue d'une crise. S'il semble que l'augmentation de débit sanguin précède l'arrivée d'une crise parfois de 20 min, rien ne dit qu'il en soit de même pour une crise induite.

Mais au delà d'une simple variation "d'excitabilité générale", il y a certainement aussi des variations idiosyncrasiques de l'effet en fonction du terrain. Les exemples ne manquent pas en pathologie. Par exemple, un effet facilitateur et non inhibiteur de la stimulation à 1 Hz sur le cortex moteur des patients migraineux avec aura (Brighina 2005).

L'idéal serait en fait de pouvoir prédire l'effet d'une stimulation chez un patient donné. Pour cela, il faudrait disposer d'un marqueur physiologique prédictif. Le plus évident serait de réaliser un test bref sur le cortex moteur en mesurant l'évolution du potentiel évoqué moteur et de l'inhibition ou de la facilitation intra-corticale. Mais rien ne garantit le caractère exportable de l'effet.

Conclusion

Dans des indications comme la dépression et les hallucinations, la rTMS a atteint le stade de preuve de concept. Il reste à en faire une véritable thérapie en fiabilisant et en amplifiant ses effets. Malheureusement la littérature foisonne d'étude de réplication. Curieusement chacun semble avoir l'espoir de faire mieux que son prédécesseur, sans modifier grandement le protocole de stimulation. Ainsi, aux Etats-Unis une grande étude va chercher à démontrer l'efficacité de la rTMS dans la dépression. Il est peu probable que les paramètres utilisés diffèrent de ceux déjà connus. Pourtant les méta-analyses sont déjà claires sur l'efficacité. Est-ce véritablement de cela dont nous avons besoin aujourd'hui ? Ne serait-ce pas plutôt la recherche du traitement optimal, qui devrait faire la preuve de son efficacité non pas la multiplicité des sujets entrant dans l'étude, mais par l'importance de son effet ?

Bibliographie

- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147(11):1457-1462.
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci* 2004; 19(7):1950-1962.

- Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res* 2005; 161(1):34-38.
- Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000; 99(3):161-172.
- 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(7):1514-1518.
- Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(8):1249-1257.
- Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2004; 14(1):91-96.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12):1752-1756.
- Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhause C, Thielscher A, Walter H et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001; 108(2):123-131.
- Hill AC, Davey NJ, Kennard C. Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task. *Neuroreport* 2000; 11(14):3257-3259.
- Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999; 46(1):130-132.
- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355(9209):1073-1075.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1):49-56.
- Hoffman RE. Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behav Brain Sci* 1986; 9:503-548.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45(2):201-206.
- Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; 8(16):3537-3540.
- Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23(34):10867-10872.
- Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN 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(9):634-639.
- Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 100(1):13-20.
- Levitan C, Ward PB, Catts SV. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46(7):955-962.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160:179-86:179-186.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Mood change following bilateral hemisphere brain injury. *Br J Psychiatry* 1983; 143:266-273.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133(4):425-430.
- Maquet P, Schwartz S, Passingham R, Frith C. Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003; 23(4):1432-1440.
- Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001; 294(5544):1048-1052.
- Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry* 1990; 147(10):1313-1317.
- Nahas Z, Li X, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K et al. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety* 2004; 19(4):249-256.

- Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(4):638-645.
- Pallier C, Colome A, Sebastian-Galles N. The influence of native-language phonology on lexical access: exemplar-based versus abstract lexical entries. *Psychol Sci* 2001; 12(6):445-449.
- Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone PA. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46(2):499-502.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348(9022):233-237.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17(9):3178-3184.
- Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B 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(7):1519-1526.
- Plaze M, Bartres-Faz D, Martinot JL, Januel D, Bellivier F, De Beaurepaire R et al. Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2006; 87(1-3):109-115.
- Poulet E, Brunelin J, Boeue C, Lerond J, D'Amato T, Dalery J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 2004; 19(6):382-383.
- Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57(2):162-166.
- Schutter DJ, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(2):91-97.
- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(11):1033-1038.
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN 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(13):3379-3385.
- Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148(1):1-16.
- Starkstein SE, Bryer JB, Berthier ML, Cohen B, Price TR, Robinson RG. Depression after stroke: the importance of cerebral hemisphere asymmetries. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3(3):276-285.
- van Honk J, Schutter DJ, Putman P, de Haan EH, d'Alfonso AA. Reductions in phenomenological, physiological and attentional indices of depressive mood after 2 Hz rTMS over the right parietal cortex in healthy human subjects. *Psychiatry Res* 2003; 120(1):95-101.
- Wilson SA, Day BL, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Spatial differences in the sites of direct and indirect activation of corticospinal neurones by magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101(3):255-261.
- Xiong J, Rao S, Jerabek P, Zamarripa F, Woldorff M, Lancaster J et al. Intersubject variability in cortical activations during a complex language task. *Neuroimage* 2000; 12(3):326-339.
- Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998; 18(17):7000-7007.
- Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 2004; 15(4):253-266.