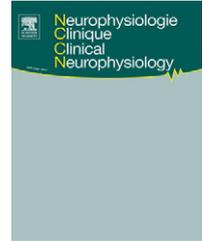




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



MISE AU POINT / REVIEW

Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques[☆]

French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Safety and therapeutic indications

J.-P. Lefaucheur^{a,*,b,1}, N. André-Obadia^{c,d,1}, E. Poulet^{e,f,1}, H. Devanne^{g,h,i,1}, E. Haffen^{j,k}, A. Londero^{l,m}, B. Cretinⁿ, A.-M. Leroi^{o,p}, A. Radtchenko^q, G. Saba^{r,s}, H. Thai-Van^{t,u}, C.-F. Litré^v, L. Vercueil^{w,x}, D. Bouhassira^y, S.-S. Ayache^{a,b}, W.-H. Farhat^{a,b}, H.-G. Zouari^{a,b}, V. Mylius^a, M. Nicolier^j, L. Garcia-Larrea^{d,z}

^a EA 4391, faculté de médecine, université Paris-Est-Créteil, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

^b Service de physiologie – explorations fonctionnelles, hôpital Henri-Mondor, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 94010 Créteil, France

^c Service de neurologie fonctionnelle et d'épileptologie, hospices civils de Lyon, hôpital neurologique, 69677 Bron, France

^d Équipe « Intégration Centrale de la Douleur », Inserm U 1028, centre de recherche en neurosciences de Lyon, université Lyon-1, 69677 Bron, France

^e EAM 4166 / Section STEP de l'AFPBN, université Lyon-1, 69677 Bron, France

^f Pôle Est, service hospitalo-universitaire Z19, hospices civils de Lyon, hôpital Le Vinatier, 69677 Bron, France

^g EA 4559, université Lille-Nord-de-France, 59000 Lille, France

^h Service de neurophysiologie clinique, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

ⁱ Université du Littoral, Côte d'Opale, 62228 Calais, France

^j Service de psychiatrie de l'adulte, CIC-IT 808, CHU de Besançon, 25030 Besançon, France

^k EA 481, université de Franche-Comté, 25030 Besançon, France

^l Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^m CNRS UMR 7060, faculté de médecine René-Descartes, université Paris-V, 75006 Paris, France

ⁿ Service de neuropsychologie, hôpital Hautepierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg, France

^o Service de physiologie digestive, urinaire, respiratoire et sportive, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France

^p ADEN, Inserm U1073, université de Rouen, 76031 Rouen, France

[☆] Travail de consensus réalisé sous l'égide de la Société de neurophysiologie clinique de langue française, de l'Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie, de la Société française de neurologie, de la Société française d'ORL, et de la Ligue française contre l'épilepsie.

* Auteur correspondant.

^q Service universitaire de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpital Corentin-Celton, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 92133 Issy-Les-Moulineaux, France

^r Service de psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 94000 Créteil, France

^s Équipe 15, Inserm U 955, institut Mondor de recherches biomédicales (IMRB), 94000 Créteil, France

^t Service d'audiologie et d'explorations orofaciales, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 69003 Lyon, France

^u Équipe « dynamique corticale et cognition », Inserm U1028, CNRS UMR 5292, centre de recherche en neurosciences de Lyon, université Lyon-1, 69675 Bron, France

^v Service de neurochirurgie, CHU de Reims Maison-Blanche, 51100 Reims, France

^w Pôle de psychiatrie et de neurologie, service d'exploration fonctionnelle du système nerveux, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France

^x Équipe 9, Inserm U 836, institut des neurosciences, 38043 Grenoble, France

^y Inserm U 987, hôpital Ambroise-Paré, université Versailles-Saint-Quentin, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^z Centre d'évaluation et traitement de la douleur, hospices civils de Lyon, hôpital neurologique, 69677 Bron, France

Reçu le 17 octobre 2011 ; accepté le 18 octobre 2011

Disponible sur Internet le 10 novembre 2011

MOTS CLÉS

Contre-indication ;
Cortex ;
Indication ;
Risque ;
rTMS ;
Sécurité ;
Stimulation magnétique transcrânienne ;
Technique ;
TMS ;
Traitement

Résumé Au cours de la dernière décennie, un très grand nombre de travaux de stimulation magnétique transcrânienne (ou *transcranial magnetic stimulation*, TMS) ont été effectués, comprenant notamment l'élaboration de nouveaux paradigmes de stimulation, l'intégration des données d'imagerie et le couplage de techniques de TMS et d'EEG ou de neuroimagerie. Aussi, devant l'accumulation de ces données difficiles à synthétiser, plusieurs sociétés savantes francophones ont mandaté un groupe d'experts français afin de réaliser une analyse exhaustive de la littérature concernant la TMS. Ce texte de consensus reprend l'ensemble des conclusions de ce groupe d'experts sur les mécanismes d'action, les règles de sécurité et les indications thérapeutiques de la TMS, notamment répétitive (rTMS). Des séances de TMS ont été réalisées chez des milliers de sujets sains ou des patients souffrant de diverses maladies neurologiques ou psychiatriques, permettant une meilleure évaluation des risques relatifs liés à cette technique. Le nombre d'effets secondaires rapportés est extrêmement faible, la complication la plus sérieuse étant la survenue de crises d'épilepsie. Dans la plupart des crises rapportées, les paramètres de stimulation ne suivaient pas les recommandations précédemment publiées (Wassermann, 1998) [430] et souvent il existait un traitement médicamenteux qui pouvait abaisser le seuil épiléptogène. Les recommandations sur la sécurité d'utilisation de la TMS/rTMS ont été récemment actualisées (Rossi et al., 2009) [348], fixant les contre-indications et établissant de nouvelles limites concernant les différents paramètres de stimulation. Concernant les règles de sécurité, les recommandations que nous proposons pour un public francophone sont donc en grande partie fondées sur ce précédent article avec quelques adaptations. La question des indications thérapeutiques de la rTMS n'avait jamais fait en revanche l'objet d'un travail de synthèse. Nous avons abordé les pathologies suivantes : douleurs chroniques, mouvements anormaux, accidents vasculaires cérébraux, épilepsie, acouphènes et pathologies psychiatriques. Il y a déjà pour certaines d'entre elles (douleurs neuropathiques chroniques, épisodes dépressifs majeurs, hallucinations auditives), un niveau de preuves suffisant des études publiées, pour retenir une indication thérapeutique de la rTMS en pratique clinique. Ces indications devraient encore se développer dans les prochaines années et les paramètres de stimulation optimaux à utiliser en fonction de ces indications devraient également se préciser.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Contraindication;
Cortex;
Indication;
Risk;
rTMS;
Safety;
Technique;
Therapy;
TMS;
Transcranial magnetic stimulation

Summary During the past decade, a large amount of work on transcranial magnetic stimulation (TMS) has been performed, including the development of new paradigms of stimulation, the integration of imaging data, and the coupling of TMS techniques with electroencephalography or neuroimaging. These accumulating data being difficult to synthesize, several French scientific societies commissioned a group of experts to conduct a comprehensive review of the literature on TMS. This text contains all the consensual findings of the expert group on the mechanisms of action, safety rules and indications of TMS, including repetitive TMS (rTMS). TMS sessions have been conducted in thousands of healthy subjects or patients with various neurological or psychiatric diseases, allowing a better assessment of risks associated with this technique. The number of reported side effects is extremely low, the most serious complication being the occurrence of seizures. In most reported seizures, the stimulation parameters did not follow the previously published recommendations (Wassermann, 1998) [430] and rTMS was associated to medication that could lower the seizure threshold. Recommendations on the safe use of TMS / rTMS were recently updated (Rossi et al., 2009) [348], establishing new limits

for stimulation parameters and fixing the contraindications. The recommendations we propose regarding safety are largely based on this previous report with some modifications. By contrast, the issue of therapeutic indications of rTMS has never been addressed before, the present work being the first attempt of a synthesis and expert consensus on this topic. The use of TMS/rTMS is discussed in the context of chronic pain, movement disorders, stroke, epilepsy, tinnitus and psychiatric disorders. There is already a sufficient level of evidence of published data to retain a therapeutic indication of rTMS in clinical practice (grade A) in chronic neuropathic pain, major depressive episodes, and auditory hallucinations. The number of therapeutic indications of rTMS is expected to increase in coming years, in parallel with the optimisation of stimulation parameters.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

AHRS	Auditory Hallucination Rating Scale
AMS	aire motrice supplémentaire
AP	attaque de panique
AVC	accident vasculaire cérébral
BOLD	<i>blood-oxygen-level dependence</i>
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
C	bobine circulaire
CAPS	Clinician-Administered PTSD Scale
CGI	Clinical Global Impression
cTBS	<i>continuous theta burst stimulation</i>
CxPFDL	cortex dorsolatéral préfrontal
CxPMd	cortex prémoteur dorsal
CxTP	cortex temporo-pariétal
DBS	<i>deep brain stimulation</i>
DCF	dysplasie corticale focale
ECT	électroconvulsivothérapie
EDM	épisode dépressif majeur
EEG	électroencéphalographie
EET	épilepsie extratemporale
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EG	épilepsie généralisée
ELF	épilepsie du lobe frontal
ELP	épilepsie du lobe pariétal
ELT	épilepsie du lobe temporal
ELTM	épilepsie temporo-mésiale
ELTE	épilepsie temporale externe
EMG	électromyographie
EP	épilepsie partielle
EPC	épilepsie partielle continue
F8	bobine en figure de 8
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
IPG	<i>implanted pulse generator</i>
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie fonctionnelle par résonance magnétique
iTBS	<i>intermittent theta burst stimulation</i>
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
M1	aire motrice primaire
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scales
MDC	malformation corticale du développement
MEG	magnéto-encéphalographie
NICE	National Institute of Clinical Excellence
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAS	<i>paired-associative stimulation</i>

PEM	potentiel évoqué moteur
PTSD	<i>post-traumatic stress disorder</i>
QPS	<i>quadripulse stimulation</i>
rTMS	<i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
SANS	Scale of the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale of the Assessment of Positive Symptoms
SCM	stimulation épidurale du cortex moteur
SDRC	syndrome douloureux régional complexe
SMA	seuil moteur actif
SMR	seuil moteur de repos
SOP	seuil d'obtention de phosphènes
SPECT	single-photon emission computed tomography
TBS	<i>theta burst stimulation</i>
TAG	trouble anxieux généralisé
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
TEP	tomographie par émission de positons
TMS	<i>transcranial magnetic stimulation</i>
TOC	trouble obsessionnel compulsif
TP	trouble de panique
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VNS	<i>vagus nerve stimulation</i>
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Introduction

La stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation [TMS]) a été utilisée en neurosciences cliniques à des fins diagnostiques, dès le milieu des années 1980 : appliquée sur le cortex moteur, cette technique de stimulation non invasive et indolore a tout d'abord permis de quantifier la conduction dans la voie pyramidale (technique des PEM). Ultérieurement, le développement de stimulateurs délivrant des doubles chocs a ouvert la voie à l'exploration du contrôle moteur par l'étude de l'excitabilité corticale. Ces techniques ont trouvé leur application dans des pathologies pouvant s'accompagner de phénomènes d'hypo- ou hyperexcitabilité corticale telles que les maladies neurodégénératives et l'épilepsie.

Les premiers appareils de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) permettant de délivrer des centaines de stimulations en séquence rapide, ont été conçus dès les années 1990. Limités initialement à des fréquences de 25–30 Hz, ces stimulateurs peuvent atteindre actuellement 100 Hz. De plus, ils sont à présent souvent couplés à des systèmes de neuronavigation qui permettent d'intégrer les données d'imagerie cérébrale morphologique ou fonctionnelle du patient (en imagerie par résonance

magnétique [IRM] ou en tomographie par émission de positons [TEP]) afin de repérer le site de stimulation. La démonstration des possibilités certaines de modifier l'excitabilité corticale par rTMS a ouvert la voie à son utilisation thérapeutique et de très nombreuses publications ont porté sur les applications de cette technique dans le domaine de la psychiatrie, de la neurologie, de la rééducation fonctionnelle et de l'ORL. Le foisonnement de ces travaux peut pousser les cliniciens à discuter une indication thérapeutique de rTMS dans de nombreuses pathologies à partir de résultats d'études dont les protocoles de stimulation et les méthodes d'évaluation des résultats sont cependant de qualité très inégale. Aussi le développement rapide de cette technique a incité les sociétés savantes à produire plusieurs travaux concernant la sécurité d'utilisation de la rTMS [350] ou l'efficacité sur des pathologies précises [77,308,332,376], mais aucune revue extensive de la littérature ni aucune conférence de consensus n'a tenté jusqu'à présent d'analyser quel niveau de preuve peut être défini sur l'ensemble des indications potentielles de la rTMS, d'après les données actuellement publiées.

La Société de neurophysiologie de langue française (SNCLF), soutenue par l'Association française de psychiatrie biologique (AFPB), la Société française de neurologie (SFN), la Société française d'ORL (SFORL), et la Ligue française contre l'épilepsie (LFE) ont donc souhaité constituer un groupe d'experts français afin de réaliser, avec une méthodologie commune et validée [49,173], une analyse exhaustive et actualisée de la littérature concernant les mécanismes d'action, les recommandations de sécurité d'utilisation et les indications de la rTMS.

Ce texte comportera donc trois parties principales :

- les principes et mécanismes d'action ;
- les effets indésirables et les recommandations de sécurité ;
- les indications thérapeutiques.

Principes et mécanismes d'action de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

Principes

L'effet de la TMS découle de la loi d'induction électromagnétique décrite par Faraday en 1831. Un courant qui change rapidement dans le temps « time-varying current » produit un champ magnétique qui à son tour peut induire un champ électrique et donc un courant dans un élément conducteur placé à proximité. Cent cinquante ans plus tard, Barker et al. [24] mirent au point le premier appareil permettant de créer ce courant secondaire dans les circuits excitables que constituent les réseaux neuronaux du cortex cérébral chez l'homme, en faisant circuler un courant intense et bref dans une bobine conductrice placée au-dessus du scalp. Le champ magnétique créé par le courant dans la bobine est peu atténué par les tissus tels que le scalp, l'os du crâne, les méninges et les espaces liquidiens, et induit un champ électrique capable de dépolariiser les neurones corticaux. L'étendue de la zone stimulée dépend principalement du type de bobine utilisée et de l'intensité de stimulation. Les bobines circulaires ont un « rayon d'action » assez important

qui limite leur utilisation si la stimulation recherchée doit être focale ; placées par exemple en regard du vertex, elles induisent des effets bilatéraux. Une plus grande focalisation du stimulus est obtenue avec des bobines en « figure de 8 » ou « papillon » qui permettent de limiter la zone stimulée à quelques centimètres carrés [23,414]. Les bobines doubles de forme conique permettent d'atteindre des circuits plus profonds (stimulation par exemple de la région de l'aire corticale motrice primaire [M1] contrôlant le membre inférieur dans la profondeur du sillon interhémisphérique). Cette profondeur est cependant acquise au détriment de la focalisation. Des meilleurs compromis entre profondeur et focalisation semblent pouvoir être acquis avec des nouveaux types de bobines permettant une plus petite décroissance du champ avec la distance (« H-coil » ; « C-core coil » ; « circular crown-coil » entre autres) [89,358,369] mais le développement de ces nouvelles bobines reste expérimental et leurs possibles effets indésirables n'ont été que peu ou pas étudiés.

La majorité des données actuelles sur les effets de la TMS a été obtenue par stimulation de M1. Un stimulus magnétique transcrânien supraliminaire délivré dans cette région se traduit par une réponse musculaire dont la taille dépend du nombre de motoneurons activés, et est donc considérée comme un reflet de l'excitabilité corticale. Il est classiquement admis que ce stimulus affecte les neurones pyramidaux principalement de manière indirecte, par l'intermédiaire d'interneurones corticaux, tout au moins en ce qui concerne les membres supérieurs [6], et en fonction de l'orientation de la bobine et du type de champ magnétique délivré.

Les enregistrements des volées descendantes dans la voie corticospinale réalisés par le groupe de Di Lazzaro montrent une succession d'ondes « indirectes » (ondes I) qui traduisent l'activation d'une chaîne d'interneurones corticaux, inhibiteurs ou facilitateurs agissant à leur tour sur les motoneurons corticaux [92,91,368]. En d'autres termes, l'action du stimulus magnétique sur les neurones pyramidaux est donc principalement « trans-synaptique » dans ce cas. Une raison biophysique pour cela est que les axones sont préférentiellement stimulés par rapport aux corps cellulaires neuronaux et de façon liée à leur orientation dans l'espace. L'excitabilité est particulièrement marquée pour les axones de grand diamètre, aux endroits où les axones décrivent des courbures, et à leur terminaison. Ainsi, ce sont les axones des interneurons, orientés parallèlement à la surface corticale qui seront plutôt activés aux dépens de ceux des neurones pyramidaux. Toutefois, comme indiqué ci-dessus, cela dépendra de l'orientation et de la nature du champ induit par la TMS et de sa localisation sur un gyrus ou dans un sillon. Ainsi, dans certaines conditions, la TMS appliquée sur le cortex moteur peut également générer des ondes D (directes) descendantes dans les voies corticospinales.

En pratique, avec une bobine en figure de 8, l'intensité seuil la plus basse pour évoquer une réponse motrice est obtenue lorsque le stimulus induit un courant postéro-antérieur perpendiculaire au sillon central [94], c'est-à-dire avec une poignée orientée à 45° vers l'arrière et latéralement. Avec une orientation inverse, c'est-à-dire antéropostérieure, le temps de latence de la réponse augmente de quelques millisecondes, ce qui suggère une activation via des ondes indirectes tardives (I3) [368]. Lorsque le courant induit est orienté selon la direction

latéro-médiane, l'activation directe des cellules pyramidales est facilitée, avec la génération d'ondes D [90]. Ces données ne sont vraies que si le champ magnétique délivré est monophasique, comme c'est le cas généralement des stimuli en choc unique. En revanche, la rTMS impose une forme de stimulus biphasique, ce qui conduit à des effets plus complexes au niveau des neurones corticaux. Il a ainsi été montré que dans la région motrice primaire contrôlant les muscles de la main, alors que le stimulus monophasique a une efficacité maximale pour une direction postéro-antérieure du courant, c'est l'orientation inverse de la bobine qui produira l'effet le plus efficace pour un stimulus biphasique [192]. L'hypothèse la plus probable est que la seconde phase du stimulus est la plus à même d'influencer les circuits neuronaux [93].

Ainsi la multiplicité des configurations géométriques corticales et du courant généré par le champ magnétique délivré rend très complexe la modélisation du schéma d'activation axonale produit par la TMS. La seule chose certaine est que la TMS produit une excitation axonale et joue sur des circuits neuronaux avec un effet biologique possiblement induit très à distance du site de stimulation.

Mécanismes d'action

Les effets de la rTMS ont été évalués quasi-exclusivement pour des stimulations du cortex moteur, à partir de la modulation de l'amplitude des PEM chez des sujets sains, et leur extrapolation doit être extrêmement prudente pour d'autres régions corticales que le cortex moteur, qui plus est dans des conditions pathologiques.

Pascual-Leone et al. [321] furent parmi les premiers à s'intéresser aux effets de la répétition de stimuli magnétiques sur l'excitabilité corticale motrice. Ils ont montré qu'une série de 20 chocs à une fréquence supérieure à 2 Hz se traduisait par une augmentation de l'amplitude des PEM. Par la suite, une forme de consensus est apparue, désignant la stimulation basse fréquence (≤ 1 Hz) comme « inhibitrice » et celle à haute fréquence (≥ 5 Hz) comme « facilitatrice » de l'activation pyramidale, avec de surcroît un effet variable en fonction de l'intensité de stimulation et du nombre de chocs délivrés. Cette dichotomie est séduisante car elle rappelle étroitement les effets de facilitation (LTP) ou dépression (LTD) à long terme de la transmission synaptique obtenus chez l'animal (notamment dans l'hippocampe ou le cervelet) selon qu'une stimulation axonale soit appliquée à des hautes ou des basses fréquences [37,96]. L'application directe de cette dichotomie selon la fréquence de stimulation de la rTMS n'est toutefois pas entièrement satisfaisante, et il semble que le sens de l'effet soit en réalité plus complexe à appréhender et dépende d'une multitude d'autres facteurs. Le travail de Houdayer et al. [169] montre par exemple que les deux formes de rTMS, à basse ou haute fréquence, produisent aussi bien des effets inhibiteurs que facilitateurs.

D'autre part, il faut souligner l'extrême variabilité inter et intra individuelle de la rTMS, dont les effets pourraient également dépendre du niveau d'excitabilité corticale au moment de la stimulation. Lorsque celui-ci est abaissé au préalable par la méthode de stimulation transcrânienne

à courant continu (transcranial direct current stimulation [tDCS]), la rTMS basse fréquence, « classiquement inhibitrice » peut avoir un effet facilitateur [391], de même qu'un train haute fréquence, classiquement facilitateur, peut exercer l'effet inverse si l'excitabilité corticale a auparavant été amenée à un niveau élevé [228].

L'influence de l'état d'excitabilité préalable d'une région corticale sur l'effet de la stimulation qui y est appliquée est majeure et fait référence au concept de plasticité corticale. Cela rend compte aussi de la variabilité des résultats que l'on peut observer pour un protocole de rTMS donné, en fonction du fait qu'il est réalisé chez des sujets sains ou des patients ou de la nature d'un traitement pharmacologique en cours par exemple.

L'aspect « excitateur » ou « inhibiteur » d'un paradigme de rTMS est également à relativiser. Par exemple, la potentialisation de la réponse motrice observée après un train à haute fréquence pourrait en fait être la résultante d'un phénomène inhibiteur portant sur l'inhibition intracorticale gabaergique [93,433], plutôt qu'une activation directe de l'excitabilité du cortex moteur [438].

Sur le plan des perspectives thérapeutiques, l'intérêt de la rTMS réside principalement dans la persistance des effets qui peuvent être observés bien au-delà de la durée de la stimulation. La durée de ce post-effet augmente avec le nombre de chocs délivrés et peut persister jusqu'à plusieurs dizaines de minutes après l'arrêt du train de stimulation [64,109,129,264,419]. À nouveau, cette dissociation entre la durée de la stimulation et celle de l'effet biologique rappelle les données de l'expérimentation animale faisant état d'une augmentation durable de l'efficacité synaptique après stimulation par trains répétitifs à haute fréquence [37]. L'hypothèse la plus fréquemment avancée pour expliquer ce phénomène est donc que la rTMS modifierait l'efficacité synaptique au sein des réseaux corticaux, à l'instar des mécanismes de LTP et LTD décrits pour des préparations hippocampiques in vitro [266]. Toutefois, comme le soulignait Ziemann [438], seuls des arguments indirects et des caractéristiques communes entre les effets de la rTMS et ceux de LTP et LTD rendent à l'heure actuelle cette hypothèse plausible.

Action à distance

Selon les propriétés intrinsèques et l'orientation des fibres nerveuses présentes dans la région corticale stimulée, le stimulus magnétique peut activer des circuits interneuronaux locaux, mais également ceux qui se projettent sur des structures distantes, de façon ortho- ou antidromique [121,385]. L'un des exemples de cet effet « à distance » est celui de l'interaction interhémisphérique entre les réseaux homologues du cortex moteur primaire : un stimulus délivré d'un côté exerce, quelques millisecondes plus tard, des actions inhibitrices [106] ou facilitateurs [155] sur l'aire motrice controlatérale. L'action à distance de la rTMS a initialement été mise en évidence dans des travaux explorant la connectivité fonctionnelle entre le cortex prémoteur dorsal (CxPMD) et M1. Ceux-ci montraient que la rTMS du CxPMD était très efficace pour modifier l'excitabilité de M1, bien plus que la stimulation de M1 elle-même [137,292,342]. Plus récemment, des études couplant la rTMS

à l'imagerie cérébrale sont venues conforter les données neurophysiologiques [33,390]. Même infraliminaire (90% du seuil moteur), la stimulation à 3 Hz du CxPMD est accompagnée d'un changement de signal BOLD dans des régions corticales très larges et à distance (CxPMD controlatéral, aire motrice supplémentaire [AMS], cortex somesthésique primaire [S1], aire cingulaire motrice, lobe temporal inférieur ipsilatéral) et même sous-corticales (noyau caudé) et cérébelleuses [33]. Plusieurs travaux ont également mis en évidence l'influence de la stimulation d'aires corticales sur les noyaux gris de la base. Ainsi, chez l'animal, la stimulation haute fréquence du cortex frontal peut entraîner une augmentation du relargage de dopamine au niveau striatal [198], et un effet similaire a été observé après stimulation de M1 [209,402]. Cette dernière stimulation pourrait également entraîner une sécrétion d'opioïdes endogènes [80], peut-être dans la substance grise périaqueducule et le cortex cingulaire antérieur [262].

Condition placebo

Depuis les années 1990, la comparaison d'un traitement actif à un placebo, au sein d'études randomisées contrôlées en parallèle ou en cross-over, est recommandée dans le cadre de toute démarche expérimentale médicale ou pharmaceutique. La comparaison à un placebo est d'autant plus nécessaire que les paramètres d'évaluation de l'efficacité du traitement sont subjectifs [170], ce qui est le cas typiquement dans les études sur l'effet antalgique ou antidépresseur. De ce fait, la plupart des études évaluant l'efficacité de la rTMS sont construites par comparaison entre stimulation active et placebo.

Une stimulation placebo idéale doit répondre à plusieurs critères [254] :

1. même position de la bobine sur le scalp que la stimulation active ;
2. même sensation somesthésique sur le scalp (en rapport avec la stimulation des nerfs superficiels et des muscles) que la stimulation active ;
3. même artefact auditif que la stimulation active ;
4. aucun effet physiologique sur le cortex ciblé contrairement à la stimulation active.

Les premiers travaux publiés ont utilisé comme placebo un positionnement de la bobine en regard d'une aire corticale distante de celle ciblée pour la stimulation active, en appliquant les mêmes paramètres de stimulation. Cette solution n'est pas idéale puisque le patient peut percevoir le changement de site de stimulation et la TMS peut provoquer un effet physiologique non contrôlé par activation de l'aire corticale en regard de la bobine ou de ses projections (critères 1 et 2 non remplis).

Une alternative fut proposée, encore utilisée par certaines équipes, laissant la bobine en regard de l'aire corticale cible mais avec une inclinaison de 45 ou 90° par rapport au scalp et non placée tangentiellement comme pour la session active. Cette stratégie permet de diminuer l'intensité du champ magnétique délivrée sans toutefois l'annihiler totalement [170] mais en diminuant également la sensation sur le scalp. Il ne s'agit donc toujours pas

d'une stimulation placebo idéale (critères 2 et 4 non remplis). Les progrès technologiques ont permis la mise sur le marché, depuis le début des années 2000, de véritables « sondes de stimulation placebo » (sondes « sham ») : il s'agit d'authentiques bobines de stimulation mais plusieurs solutions techniques différentes sont proposées selon les constructeurs pour bloquer la majeure partie du champ magnétique délivré au niveau du scalp. L'artefact auditif de ces dispositifs est tout à fait comparable à celui des sondes actives, et seul le critère 2 de Loo et al. [254] n'est pas rempli car la stimulation n'induit pas de sensation cutanée.

Plus récemment, pour tenter de reproduire la sensation sur le scalp, un dispositif associant une stimulation électrique cutanée à la sonde placebo a été testé [309] : ce type de stimulation répond a priori de façon complète aux critères du placebo idéal mais la sensation cutanée reste toutefois différente de celle de la rTMS active, en particulier pour des intensités de stimulation supérieures à 80 % du seuil moteur [15]. Le placebo idéal n'est donc toujours pas disponible mais il est recommandé d'utiliser une véritable « sonde placebo », avec ou sans stimulation électrique du scalp associée, alors qu'une simple modification de l'orientation ou de la position d'une bobine active ne peut être considérée comme une stimulation placebo valide.

Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'effet placebo ont surtout été étudiés dans le contexte des traitements pharmacologiques. Ils sont pluriels et imparfaitement élucidés ; ils comportent des facteurs psychologiques (anxiété, suggestibilité...), une attente positive consciente d'une réponse au traitement, un conditionnement inconscient par les traitements antérieurs [72], ainsi qu'une libération de neurotransmetteurs dont les plus étudiés ont été les opioïdes endogènes [328] et la dopamine [30,402]. Une atténuation de la sécrétion de cholécystokinine a été également rapportée [30]. Une étude récente, portant sur l'effet antalgique de la rTMS sur le cortex moteur [12], a montré que l'effet antalgique d'une séance de rTMS placebo était significativement accru lorsque la séance placebo était précédée par une séance de rTMS active et efficace sur la douleur. Cet effet placebo différentiel semble lié à un phénomène de conditionnement inconscient qui pourrait contribuer à la grande variabilité interindividuelle des résultats. L'effet placebo est donc le reflet de mécanismes neurobiologiques, y compris de type cognitif, très complexes impliquant probablement l'activation d'un vaste réseau neuronal, au sein duquel le lobe préfrontal semble jouer un rôle capital [29,224]. Par ailleurs, les études de l'effet placebo en imagerie fonctionnelle ont montré que celui-ci emprunte des réseaux proches de ceux de la thérapie active à laquelle il est comparé. Ainsi, l'effet placebo antalgique se traduit en tomographie par émission de positons (TEP) par une augmentation d'activité du gyrus cingulaire antérieur périgénual, de façon similaire à l'analgésie obtenue par les opioïdes, et semble impliquer la sécrétion d'opioïdes endogènes [328] alors que dans les études sur l'amélioration de la fonction motrice par la rTMS, l'effet placebo fait intervenir la sécrétion de dopamine endogène [28]. L'éventail de neurotransmetteurs dont la sécrétion peut être modifiée par les séances « placebo » reste inconnu, mais des études TEP suggèrent une concomitance des effets sur la dopamine et sur les endorphines.

L'importance du conditionnement lié à l'effet des séances précédentes est susceptible de compliquer l'interprétation des résultats. De plus, il est probable que l'interaction entre séances actives et placebo diffère selon que le patient est ou non averti de l'existence d'un placebo. La progressive implantation des études « head to head », par comparaison directe des nouvelles procédures à un traitement de référence, pourraient dans certains cas nous affranchir du recours obligatoire à l'utilisation d'un placebo.

Règles de sécurité de la pratique de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

Introduction

De grandes études multicentriques ont notamment validé l'intérêt de la rTMS dans le traitement de la dépression réfractaire [158,312] et ont conduit à l'approbation officielle de cette nouvelle approche thérapeutique à travers le monde (par exemple au Canada, en Israël, et par la Food and Drug Administration aux États-Unis en octobre 2008). Il est raisonnable de penser que l'utilisation de la rTMS et ses indications vont continuer à se développer dans différentes spécialités médicales. Le nombre d'équipes utilisant des techniques de TMS à des fins thérapeutiques ou pour des applications plus physiologiques concernant la recherche en neurosciences augmente régulièrement chaque année depuis plus de 20 ans. Cela rend nécessaire d'établir des directives claires sur la pratique de cette technique et d'actualiser les recommandations de bonne pratique issues de la conférence de consensus qui s'était tenue en juin 1996 et initialement rapportées par Wassermann [430]. Ces recommandations avaient été adoptées avec des modifications mineures par la Fédération internationale de neurophysiologie clinique (IFCN) [149]. Dans ces conditions, la sécurité de la pratique de la TMS continue d'être étayée par de récentes méta-analyses [178,258,263]. Cependant, comme mentionné précédemment, l'utilisation de la TMS a augmenté de façon spectaculaire ces dix dernières années, de nouveaux protocoles ont été développés et la TMS est de plus en plus souvent associée à des techniques d'imagerie cérébrale (IRM ou TEP) et à d'autres techniques neurophysiologiques, comme l'EEG.

L'actualisation des consignes de sécurité et des recommandations de bonne pratique concernant les protocoles de TMS a fait l'objet d'une conférence de consensus qui s'est tenue à Sienne (Italie) du 7 au 9 mars 2008, réunissant les principaux experts dans les domaines de la neurophysiologie, la neurologie, la psychiatrie et des neurosciences qui utilisent actuellement la TMS pour la recherche et les applications cliniques. Des représentants de tous les fabricants d'équipement de TMS étaient également présents, ainsi que de divers organismes de réglementation et plusieurs spécialistes de sciences fondamentales et appliquées, y compris des physiciens. À partir des résultats de cette conférence, un article a été publié, résumant les questions abordées et les consensus obtenus [350]. Cet article reprenait les données de consensus publiées dix ans plus tôt [430], en les actualisant et en abordant de nouveaux sujets liés aux progrès méthodologiques, technologiques, et cliniques.

L'objectif du présent travail a été de traduire et d'adapter cet article pour établir des recommandations sur la sécurité de la TMS/rTMS à l'intention des médecins et chercheurs francophones.

Influence de la méthode de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) sur les conditions de sécurité

Il faut d'abord distinguer la TMS délivrant des impulsions isolées « chocs uniques », des paires de stimuli séparés par un intervalle variable, des impulsions associées à d'autres types de stimulation (électrique périphérique par exemple), ou des trains de rTMS. La TMS « choc unique » peut être utilisée pour étudier les conductions motrices centrales (technique des PEM), la cartographie motrice corticale, ou des liens de causalité dans les relations cerveau-comportement. Les techniques de TMS utilisant des « paires » de stimuli sont surtout intéressantes pour l'étude de l'excitabilité de circuits inhibiteurs et facilitateurs gaba/glutamatergiques intrinsèques du cortex moteur et d'interactions intra- ou inter-hémisphériques. Le jumelage peut aussi concerner un stimulus périphérique et un stimulus unique de TMS, dans la technique de « paired-associative stimulation » (PAS).

Concernant la rTMS, il existe des problèmes de sécurité spécifiques. La rTMS peut être réalisée sous la forme d'un grand nombre de protocoles différents. On appellera protocole de rTMS « conventionnel », la délivrance de chocs uniques biphasiques sur un mode continu à basse fréquence (≤ 1 Hz) ou sur un mode cyclique (avec trains et pauses inter-trains) à haute fréquence (> 1 Hz, jusqu'à 20 Hz).

De nouveaux protocoles de rTMS ont vu le jour plus récemment. La technique de stimulation en « bouffées thêta » (TBS) est celle qui bénéficie actuellement du plus d'intérêt [171], mais il en existe plusieurs autres, comme la stimulation quadripulse (QPS) [150] par exemple. En fait, les combinaisons envisageables sont infinies. Il a été suggéré que ces nouveaux paradigmes, non « conventionnels », pourraient être plus efficaces pour moduler l'activité corticale, mais cela reste encore très spéculatif et, à nouveau, basé sur des mesures d'amplitude de PEM à partir de stimulations appliquées sur le cortex moteur primaire dans de petites séries de sujets sains. Il faut rester très prudent et attendre d'avoir un peu plus de recul clinique sur l'intérêt réel de ces nouveaux paradigmes. Il n'en demeure pas moins que ces protocoles soulèvent de nouvelles questions de sécurité du fait notamment de fréquences de stimulation plus élevées (50 Hz par rapport paradigme TBS) par rapport à la rTMS « conventionnelle ».

Outre les différences de protocoles, on soulignera qu'il existe aussi des différences de matériels, et notamment comme nous l'avons déjà indiqué, différents types de bobines, depuis les bobines non focales, « circulaires » simples délivrant un champ superficiel, ou « double enveloppantes » délivrant un champ plus profond, jusqu'aux bobines focales « en figure de 8 ». De nouveaux types de bobines sont en cours de développement, certaines pouvant stimuler des régions cérébrales très profondes, comme les bobines H [437]. Cela aura sans nul doute un impact non négligeable sur la sécurité liée à la pratique de la TMS. En fait, le choix de la bobine dépend de l'objectif à atteindre

avec la TMS et du type d'application. Ainsi les sondes circulaires et doubles enveloppantes sont réservées à la réalisation des PEM alors que la rTMS est généralement réalisée au moyen de bobines en figure de 8. Une des limites à l'utilisation d'une bobine focale est la possibilité de surchauffe de cette bobine pendant les séances de rTMS, ce qui impose l'utilisation d'une méthode de refroidissement adéquate dans la plupart des cas.

L'effet de la stimulation dépendra aussi de la conductivité des tissus, qui peut être franchement modifiée en cas d'atrophie cérébrale ou de séquelle d'AVC par exemple [429,428]. Cela devra être pris en compte dans l'estimation du risque d'excès d'activation neuronale induite par TMS.

Sécurité de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) – effets indésirables

Il faut distinguer différents types d'effets indésirables susceptibles d'être déclenchés par l'application de protocoles de TMS/rTMS.

Les premiers sont des effets immédiats ou à très court terme et inhérents à la stimulation elle-même. Ceux-ci seront traités dans ce chapitre, au premier rang desquels se place le risque de déclencher une crise d'épilepsie. Ils sont repris dans le [Tableau 1](#).

Le deuxième niveau de risque est lié au terrain, pathologique (maladie neurologique ou psychiatrique sous-jacente,

traitements médicamenteux), ou physiologique (enfants, femmes enceintes, sujets très âgés).

Enfin le troisième niveau de risque est le risque à long terme lié à l'exposition chronique au rayonnement électromagnétique de la TMS, et celui-ci concerne essentiellement les opérateurs (médecins, techniciens, chercheurs) utilisant la rTMS de façon quotidienne. Ces aspects seront traités dans les chapitres suivants.

Épilepsie

La survenue d'une crise d'épilepsie est l'événement indésirable aigu le plus grave pouvant survenir dans la pratique de la rTMS. Plusieurs cas de crises induites par rTMS ont été rapportés à ce jour, la plupart avant la définition des premières limites de sécurité [430]. Considérant le grand nombre de sujets et de patients qui ont effectué des séances de rTMS depuis 1998 et le petit nombre de crises d'épilepsie rapportées, on peut affirmer que le risque de la rTMS de provoquer des crises est très faible. La probabilité de déclencher une crise dépend notamment de la fréquence de stimulation et de l'intervalle entre les trains de stimulation. Les crises rapportées sont survenues pendant ou immédiatement après les trains de rTMS, mais jamais à distance [430]. D'après l'article de Rossi et al. [350], 16 crises ont été identifiées dans la littérature. Sept de ces cas avaient été inclus en 1998 dans les précédentes consignes de sécurité [430]. Pour les autres cas, les crises pouvaient être attribuées aux paramètres de stimulation, à une privation de sommeil ou à

Tableau 1 Effets indésirables potentiels de la TMS en fonction du type de protocole.

	Chocs uniques	Doubles chocs	rTMS basse fréquence (≤ 1 Hz)	rTMS haute fréquence (> 1 Hz)	Nouveaux protocoles (TBS, QPS)
Crise d'épilepsie	Rare	Non reporté	Rare (effet plutôt protecteur)	Possible (risque : $< 1\%$ chez les volontaires sains, $1,4\%$ chez les épileptiques)	Possible (données insuffisantes)
Dysfonction de neurostimulateur intracrânien	Risque extrêmement faible	Risque extrêmement faible	Possible	Possible	Possible
Histotoxicité	Non	Non	Improbable	Improbable	Improbable
Troubles auditifs	Improbable	Improbable	Possible	Possible	Possible
Douleurs locales persistantes	Improbable	Improbable	Possible à fréquent	Plutôt fréquent	Possible (données insuffisantes)
Effets indésirables cognitifs	Non	Non	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Effets indésirables psychiatriques	Non	Non	Possible	Possible	Possible (données insuffisantes)
Effets indésirables biologiques	Non	Non	Négligeable	Négligeable	Négligeable

D'après Rossi et al. [350].

des médicaments proconvulsivants pris par les patients. Il faut cependant préciser qu'aucun cas d'état de mal ou d'épilepsie-maladie n'a jamais été rapporté après rTMS. Par ailleurs, des paramètres qui sont sans danger pour les volontaires sains, peuvent être pourtant capables d'induire des phénomènes de propagation de l'activation EEG au niveau cortical chez des patients présentant une lésion cérébrale, ce qui peut augmenter le risque de crises dans des applications thérapeutiques [250]. Enfin, on soulignera que certaines « crises » rapportées s'apparentaient en fait plutôt à des syncopes ou malaises vagues qu'à de l'épilepsie.

Même chez les patients épileptiques connus, le risque épileptogène de la rTMS, y compris à haute fréquence, est relativement faible [409] et a été estimé à 1,4% dans la méta-analyse de Bae et al. [19]. Cela est peut-être lié au fait que ces patients sont traités par des médicaments anti-comitiaux, susceptibles d'avoir un effet protecteur. À l'inverse, la rTMS ne semble pas être très efficace pour traiter l'épilepsie, maladie pour laquelle de discrètes améliorations ont été parfois observées après rTMS, notamment réalisée à basse fréquence [73,172,182,378,411,413] (voir chapitre « indications »).

Un des moyens qui a été suggéré pour prévenir la survenue de crises au cours des séances de rTMS est l'enregistrement EEG concomitant, immédiatement avant, pendant, et après la TMS. Cela est possible à condition de résoudre certains problèmes techniques et de prendre certaines précautions [177,289,417]. Par exemple, le problème lié à la saturation des amplificateurs EEG pendant la TMS peut être surmonté en utilisant des électrodes et des systèmes d'enregistrement spécifiques, mais coûteux.

De nombreuses études combinées TMS-EEG ont été publiées à ce jour. Des modifications induites par la TMS sur l'activité EEG, notamment sur les activités oscillatoires, ont été montrées au niveau des aires préfrontales, motrices, somatosensorielles, visuelles, ou associatives [105,156,176,184,195,341,380]. Ces modifications d'activité EEG peuvent survenir même en l'absence de répercussion clinique ou comportementale de la stimulation [156,166,346]. Après la fin d'une séance de rTMS, quel que soit le protocole utilisé, la durée de ces changements varie de 20 minutes [416,423] à 70 minutes [102], selon les études et les sujets. Cela doit être pris en considération pour le suivi à court terme des patients.

Pour conclure, on soulignera que la survenue d'activités EEG épileptiformes pendant une séance de rTMS est globalement très rare et reste très généralement infraclinique. Par ailleurs, une surveillance EEG avant et pendant la rTMS ne semble pas être efficace pour prévenir les crises. Aussi, ce type de surveillance ne doit pas être recommandé de façon systématique.

Problèmes d'échauffement, de magnétisation et liés aux implants intracrâniens

La bobine de stimulation est soumise à un problème d'échauffement lors de son utilisation, ce qui justifie l'utilisation d'un système de refroidissement (liquide ou à air) dans la pratique de la rTMS. Qu'en est-il du cerveau? Le réchauffement des tissus cérébraux induit par une seule impulsion de TMS est très faible et est estimé à nettement moins de 0,1°C [362]. En fait, l'augmentation

de la température dépend de la forme, de la taille, et de l'orientation du champ électromagnétique généré par la bobine, ainsi que de la conductivité et des propriétés des tissus environnants. La circulation cérébrale génère une forte déperdition de chaleur et assure une marge de sécurité importante concernant l'échauffement tissulaire [55].

En revanche, la présence d'électrodes ou d'implants divers dans le champ de la TMS peut poser de réels problèmes du point de vue de l'échauffement. Ainsi, l'argent et l'or conduisent très bien la chaleur, ce qui peut potentiellement causer des brûlures. Les clips sur anévrisme ou les électrodes cérébrales profondes implantées peuvent aussi chauffer et la TMS appliquée dans ce contexte peut entraîner des dommages irréversibles par échauffement des tissus [275]. En revanche, les plaques en titane ont une plus faible conductivité et ne semblent pas constituer un obstacle à la pratique de la TMS, d'autant plus qu'elles ne sont pas ferromagnétiques [354].

Les implants intracrâniens posent un problème supplémentaire, celui de leur possible (dé)magnétisation dans le champ de la TMS. Ainsi, les implants cochléaires qui comprennent un aimant placé sous le cuir chevelu peuvent être démagnétisés par la TMS. L'impulsion électromagnétique générée par la TMS peut causer des dommages ou un mauvais fonctionnement dans les circuits internes d'implants électroniques qui se trouvent à une distance inférieure à 10 cm de la bobine de TMS [226]. À moins de 2 cm, ces circuits électroniques peuvent être endommagés de façon définitive. Outre le dysfonctionnement des circuits internes des implants, l'impulsion de TMS peut également induire des activations ou désactivations inopinées de ces systèmes ou générer un déplacement des corps ferromagnétiques qui les composent. Les implants cochléaires qui incluent une antenne et une puce électronique implantées sous le cuir chevelu ainsi qu'une électrode au niveau de la cochlée, sont particulièrement sensibles aux champs électromagnétiques. La TMS est très certainement dangereuse pour les patients porteurs d'implant cochléaire, et ce type d'implant constitue de fait une contre-indication absolue à la réalisation de telles stimulations.

La TMS peut entraîner une stimulation non intentionnelle du cerveau en endommageant les circuits électroniques, mais aussi en induisant un courant important dans les fils de raccordement entre l'électrode (ou les électrodes) d'une stimulation cérébrale et le générateur d'impulsions implanté (IPG). Ce problème est d'autant plus important que les fils forment des boucles, ce qui est notamment le cas des systèmes implantés de stimulation cérébrale profonde (DBS) [225]. Cependant, il semble que la TMS ne puisse pas délivrer de stimuli dommageables pour des électrodes de type DBS implantées dans le cerveau, et que les courants qui pourraient être induits dans les fils des électrodes sont inférieurs à ceux produits par l'IPG [226]. Schrader et al. [377] ont montré que la TMS pouvait également être appliquée en toute sécurité à des patients porteurs d'un stimulateur du nerf vague (VNS) pour le traitement de l'épilepsie. Une limitation importante de ces études est que les courants possiblement induits entre les contacts des électrodes implantées et l'IPG n'ont pas été pris en compte. Or ce circuit constitue une très grande boucle dans laquelle l'induction électromagnétique de la TMS peut produire des tensions relativement élevées. En fait, un certain

nombre d'études de TMS ont été réalisées chez des patients avec des électrodes implantées au niveau du système nerveux périphérique ou central (voir le Tableau 1 publié en matériel complémentaire par Rossi et al. [350]). La plupart de ces études étaient basées sur des protocoles de TMS choc unique, voire de TMS doubles chocs, mais consistaient rarement en des protocoles de rTMS. On notera que certains de ces travaux ont été réalisés dans les quelques jours suivant l'implantation d'électrodes, tandis que les fils des électrodes étaient externalisés et non encore raccordés à l'IPG. Deux études portant sur des patients dystoniques traités par stimulation pallidale [225] ou parkinsoniens traités par stimulation sous-thalamique [159] ont montré que la TMS était capable d'induire un courant dans le système implanté, générant des réponses motrices in vivo chez ces patients. Cela suggère que les calculs préalablement effectués sur des modèles ex vivo ont sous-estimé l'amplitude du courant que la TMS peut induire dans les systèmes implantés. Cependant, aucun événement indésirable n'a été rapporté lors de ces études, même lorsque des réponses motrices avaient été générées.

En résumé, il semble que la TMS puisse être appliquée en toute sécurité chez la plupart des patients porteurs de stimulateurs cérébraux implantés. Cependant, il manque des informations détaillées sur ce qui constitue la distance de sécurité minimale entre la bobine de TMS et le système implanté, et sur les paramètres de stimulation qui peuvent être appliqués (type de bobine, fréquence et intensité de stimulation...). Par conséquent, la TMS ne doit être effectuée chez les patients avec un stimulateur intracrânien implanté (cérébral profond ou cortical épidual) que s'il existe un intérêt scientifique ou médical majeur de faire ces stimulations, et seulement dans le cadre d'un protocole expérimental approuvé par un comité d'éthique avec comité de surveillance. Il faudra veiller par ailleurs à ce que la distance entre la bobine de TMS et le système implanté soit maximale, pas inférieure à 2 cm et si possible supérieure à 10 cm. Cela s'applique aussi pour tout matériel ferromagnétique intracrânien.

En revanche, la stimulation corticale avec une bobine appliquée sur le scalp peut être considérée comme sûre chez les individus avec des systèmes de VNS, des stimulateurs médullaires ou un pacemaker cardiaque. Il faudra dans ces cas, bien évidemment éviter d'activer la bobine de TMS à proximité des composants situés dans le cou, la poitrine, ou l'abdomen. Cela devra être assuré par le placement d'un matériel non conducteur d'une épaisseur supérieure à 10 cm pour couvrir la région d'implantation et la mettre à l'abri d'une stimulation intempestive. Il n'en demeure pas moins que ces dispositifs implantés contre-indiquent la réalisation d'IRM, et cela exclut de fait la pratique de TMS neuronaviguée, guidée par l'imagerie chez ces patients. Enfin, on répétera que la TMS est formellement contre-indiquée chez les patients porteurs d'implants cochléaires.

Histotoxicité

La toxicité tissulaire, voire cellulaire de la TMS au niveau du cerveau a été examinée de façon expérimentale dans quelques études réalisées sur des modèles animaux. Matsumiya et al. [275] ont montré quelques éventuels effets nocifs de la rTMS (plus de 100 stimuli à 2,8 Teslas) sur le

plan structurel et cellulaire du cerveau (couches corticales 2 à 6) chez le rat, mais cela pouvait être artéfactuel car d'autres études n'ont pas décelé de changements morphologiques significatifs dans les différentes régions du cerveau après rTMS chez le rat (plus de 10 000 stimuli à 3,4 Teslas) ou le lapin (plus de 1000 stimuli délivrés à basse fréquence et à deux Teslas) [382]. La sécurité de la rTMS chronique a été également évaluée de façon combinée par spectroscopie IRM in vivo et par analyse histologique post mortem chez le rat (1000 stimuli appliqués à 1 Hz pendant cinq jours) [244]. Dans cette étude, aucune différence n'a été notée entre le groupe d'animaux stimulés au niveau cérébral et un groupe témoin stimulé au niveau lombaire tant sur le plan spectroscopique qu'histologique.

Contrairement aux études animales, les études qui traitent des changements tissulaires et cellulaires liés à la TMS sont rares chez l'homme. Une étude d'un lobe temporal réséqué chez un patient qui avait été exposé à la rTMS n'a révélé aucun changement histopathologique [132]. Les études d'imagerie n'ont pas montré de changements structurels après traitement par rTMS [298]. L'IRM de diffusion, qui est particulièrement sensible aux dommages tissulaires du cerveau, a produit pour l'instant des résultats contradictoires [95,243,291]. Plus récemment, des changements au niveau de la matière grise dans le cortex auditif ont été observés après un traitement par rTMS délivré quotidiennement sur le cortex temporal supérieur pendant cinq jours consécutifs [276]. Toutefois, la significativité de ce résultat reste à déterminer, car les modifications ont été très transitoires et l'augmentation de l'épaisseur de la matière grise peut simplement représenter des modifications volémiques et circulatoires.

Il semble donc nécessaire que de nouvelles études histologiques ou morphométriques par imagerie soient menées, notamment pour déterminer l'éventualité d'effets secondaires cumulatifs liés à la répétition des séances de rTMS.

Troubles auditifs

L'impulsion de TMS produit un bruit intense à large bande qui peut dépasser 140 dB de niveau sonore [75]. Cette valeur est supérieure aux niveaux de sécurité professionnelle recommandés pour le système auditif. Des études ont montré de petites augmentations transitoires des seuils auditifs après TMS [255,320]. Une seule baisse irréversible d'acuité auditive a été rapportée, chez un patient qui avait été stimulé par une bobine H sans avoir mis de bouchon d'oreille [437]. La majorité des études dans lesquelles la protection auditive a été utilisée ne signalent aucun changement d'audition après TMS [120,178,242,348].

Pour des raisons physiologiques et anatomiques, les jeunes enfants sont particulièrement exposés au risque auditif lié à la TMS. La seule publication en matière de sécurité auditive dans les cas pédiatriques ne signale aucun changement d'audition dans un groupe de 18 enfants ayant reçu des TMS sans protection auditive [71]. Ce résultat est encourageant, malgré la petite taille de l'échantillon. Cependant, les problèmes de sécurité auditive n'ont pas été suffisamment pris en compte chez les enfants dans la littérature publiée à ce jour pour justifier la participation d'enfants volontaires sains dans les études de TMS.

Pour éviter un risque auditif dans la pratique de la TMS, il est recommandé :

- d'utiliser des protections auditives validées (bouchons d'oreilles) ;
- d'évaluer rapidement les capacités auditives (audiogramme) de toute personne qui se plaindrait d'une perte d'audition, d'acouphènes ou de plénitude auditive après l'achèvement de séances de TMS ;
- d'effectuer des séances de TMS chez des sujets présentant une perte d'audition connue ou recevant un traitement concomitant par des médicaments ototoxiques (aminosides, cisplatine) uniquement en cas de rapport bénéfice/risque favorable, comme par exemple un essai de traitement d'acouphènes par rTMS.

En revanche, les patients porteurs d'implants cochléaires ne doivent pas recevoir de TMS.

Douleurs locales

Les patients et les sujets doivent être avertis que la rTMS peut ne pas être agréable et causer quelques douleurs locales. Dans une méta-analyse récente de toutes les études contrôlées de rTMS pour traiter la dépression [258], environ 28 % des patients ont eu des céphalées et 39 % ont ressenti un inconfort pendant la rTMS active, contre respectivement 16 % et 15 % avec la rTMS placebo. Ainsi la stimulation du cuir chevelu peut être inconfortable pour certains, douloureuse pour d'autres, sans doute en raison de la stimulation des terminaisons cutanées des afférences trigéminales. En revanche, il n'a pas été décrit à ce jour d'attaques de migraine après rTMS, ni chez les volontaires sains, ni chez les patients migraineux [53].

Certains chercheurs ont étudié des options pour réduire la pénibilité du traitement par TMS, par l'utilisation d'anesthésiques locaux [40] ou de stimulations électriques transcutanées [312] par exemple. Cependant, ces approches compliquent la pratique de la TMS pour un bénéfice global peu probant.

Pour conclure, ce problème peut être considéré comme négligeable. En effet, dans les essais cliniques de TMS publiés à ce jour, seul un faible pourcentage de patients ont interrompu le traitement en raison de la douleur induite par la stimulation (< 2 %). De plus, ces douleurs peuvent être facilement contrôlées par des antalgiques mineurs (type paracétamol) et ont tendance à se réduire à la répétition des séances de traitement quotidien par rTMS [178]. Les douleurs induites peuvent être plus gênantes si des intensités de stimulation élevées sont utilisées, mais dans tous les cas cela n'induit pas de risque de complication neurologique durable dans les suites de l'application d'un protocole de TMS/rTMS.

Effets indésirables cognitifs

Dans le domaine cognitif, la TMS/rTMS peut produire des effets désirés et attendus mais aussi potentiellement indésirables, éventuellement de durée prolongée. Par exemple, la TMS peut rendre les sujets plus ou moins performants sur une tâche donnée, la performance étant mesurée sous forme de pourcentage de réponses correctes, de temps de réaction ou de détection de signal. Ces effets, qui suivent une

séance unique de rTMS, sont de petite amplitude et, raisonnablement, ne soulèvent pas de questions particulières de sécurité [349].

L'influence de la rTMS sur l'exécution des tâches cognitives a été largement étudiée, généralement basée sur des protocoles de séance unique avec courts trains de stimulation. Ces études ont été réalisées en toute sécurité chez des volontaires sains, sans effets secondaires, comme en témoigne la revue de la littérature menée par le groupe de consensus (voir le Tableau 3 publié en matériel complémentaire par Rossi et al. [350]).

Un risque éventuel de changements cognitifs durables pourrait être lié à des effets cumulatifs des séances répétées de rTMS, dans le cadre d'application thérapeutique pour des maladies neurologiques et, surtout, des maladies psychiatriques. Différentes méta-analyses ont examiné en détail cette question. Dans une méta-analyse de 173 articles publiés entre 1998 et 2004 (portant sur plus de 3000 sujets ou patients) concernant l'application de la rTMS dans des régions corticales non-motrices, des effets secondaires cognitifs comprenant fatigue excessive, difficultés de concentration, ou troubles de la mémoire ont été rapportés, mais ils étaient légers, transitoires et très rares [263]. Une autre méta-analyse a porté sur 39 études contrôlées de rTMS dans le traitement de la dépression majeure (plus de 1200 patients au total) [258]. Les performances cognitives ont été améliorées par la rTMS dans 12 études et détériorées dans trois études, mais globalement l'analyse n'était pas en faveur d'un risque de détérioration cognitive involontaire liée à la pratique de la rTMS. Une grande étude multicentrique a étudié l'effet thérapeutique sur l'humeur et les effets secondaires sur les fonctions cognitives de la rTMS préfrontale appliquée chez 325 patients souffrant de dépression majeure [178]. Aucun changement cognitif n'a été observé.

Il reste à savoir si la répétition de séances quotidiennes de rTMS sur plusieurs semaines, avec des séances d'entretien sur plusieurs mois ou années conduira à des effets cumulatifs. Un tel phénomène a été montré dans une étude expérimentale menée chez le chat [425]. Une autre inconnue est l'effet à plus ou moins long terme de séances répétées basées sur de « nouveaux » protocoles de rTMS (type TBS ou QPS) pour lesquels nous n'avons pas de recul.

Effets indésirables psychiatriques

Une question particulièrement pertinente pour l'application de la rTMS dans le traitement de la dépression est la survenue d'un changement d'humeur à type de virage maniaque chez les patients souffrant de dépression bipolaire [258]. Bien qu'une relation causale entre la rTMS et le déclenchement de l'épisode maniaque ait été suggérée, en fait ce type d'événement est très rare (13 cas rapportés dans 53 études publiées de rTMS contrôlée dans le traitement de la dépression concernant plusieurs centaines de patients) et ne semble pas survenir plus spécifiquement suite à la stimulation active (0,84 % des patients traités par rTMS active contre 0,73 % des patients traités par rTMS placebo) [435]. La fréquence de survenue d'un épisode maniaque au cours d'un traitement par rTMS est même inférieure à celle naturellement observée chez les patients souffrant de troubles

bipolaires (2,3 à 3,5%) [435]. Cependant, peu d'études se sont intéressées spécifiquement à la dépression des patients bipolaires, population plus à risque de développer ce type d'effet indésirable.

La survenue de symptômes psychotiques, anxiété, agitation ou idées suicidaires a également été signalée au cours de protocoles thérapeutiques de rTMS chez des patients psychiatriques [178,440], mais on ignore si ces symptômes étaient liés à la stimulation ou en rapport avec l'évolution naturelle de la maladie traitée ou associée. L'apparition de symptômes psychotiques ou d'idées suicidaires n'a jamais été décrite chez des volontaires sains pendant ou après des séances de rTMS.

Dans tous les cas rapportés ci-dessus, les effets secondaires psychiatriques apparus au cours du traitement par rTMS ont été transitoires, avec une résolution spontanée après l'arrêt de la rTMS ou un contrôle efficace par un traitement pharmacologique. Néanmoins, les patients traités par rTMS pour une dépression ou un trouble psychiatrique devraient être informés de la faible probabilité de survenue de tels effets secondaires aigus selon le type et la gravité de la maladie.

Effets indésirables endocriniens

Un aspect important de la sécurité de la rTMS (et un facteur potentiel pouvant expliquer une partie de ses effets physiologiques) concerne les modifications induites par la stimulation sur la production hormonale au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire (par exemple la production de prolactine, de thyroestimuline [TSH], de corticostimuline [ACTH], ou d'hormone folliculo-stimulante [FSH]). Plusieurs études ont abordé cette question mais la plupart d'entre elles n'étaient pas contrôlées par une condition placebo. Il n'a jamais été montré de modification des taux plasmatiques hormonaux induite par la TMS, en dehors d'une baisse de la prolactinémie et d'une augmentation transitoire de la libération de la TSH [52,133,405]. Ce dernier résultat obtenu chez des patients déprimés traités par rTMS n'a pas été reproduit dans une étude contrôlée [105]. On signalera que les fluctuations des taux hormonaux peuvent être liées indirectement aux effets thérapeutiques des protocoles de rTMS tout autant qu'à l'effet direct de la stimulation sur la production hormonale.

Effets indésirables sur la neurotransmission

La rTMS peut modifier certains aspects de la transmission synaptique de façon sélective pour un neurotransmetteur donné. Cela est plus souvent considéré comme un effet désiré et attendu que comme un effet indésirable.

Ainsi, les stimulations frontales ou préfrontales à haute fréquence peuvent induire une augmentation marquée de la transmission dopaminergique dans les ganglions de la base et l'hippocampe [197,401]. Théoriquement, ces effets aigus sur le système dopaminergique produisent des effets bénéfiques sur les symptômes parkinsoniens [236], mais aussi possiblement des effets secondaires psychiatriques, comme la manie aiguë. La stimulation préfrontale peut aussi influencer sur la transmission glutamatergique [283] ou sérotoninergique [384] dans différentes régions cérébrales (limbique ou autres) à distance du site de stimulation. La signification de ces résultats est encore incertaine et il n'apparaît pas que

cela puisse être à l'origine d'effets indésirables, comme des perturbations cognitives par exemple.

Effets indésirables sur le système immunitaire

Il y a plusieurs éléments de preuve suggérant une influence corticale latéralisée sur certains paramètres de la réponse immunitaire chez l'homme, comme la prolifération lymphocytaire et l'activation macrophagique qui pourraient être modulées par l'hémisphère gauche (dominant) et inhibées par l'hémisphère droit (mineur) [300]. Très peu d'études ont évalué l'influence de la rTMS sur le système immunitaire. Une étude a montré une augmentation de la sécrétion d'immunoglobuline A dans la salive (IgA-5) en réponse à des stimulations corticales appliquées sur l'hémisphère gauche, mais pas sur l'hémisphère droit [68]. D'autres études sont nécessaires pour avoir une idée plus précise sur ce sujet.

Effets indésirables sur le système nerveux autonome

Peu d'articles se sont penchés sur l'influence de la rTMS sur le système nerveux autonome, malgré l'implication de nombreuses zones du cerveau dans la régulation de la pression artérielle, la fréquence cardiaque, et la respiration, et les conséquences potentielles que cela pourrait avoir sur la sécurité de la pratique de la rTMS [108].

Certaines études ont montré que la rTMS pouvait augmenter la pression artérielle et la fréquence cardiaque [119] ou sa variabilité [436] chez des sujets sains. Chez des patients déprimés, la rTMS thérapeutique préfrontale gauche n'a en revanche pas montré d'influence sur le système nerveux autonome [384], en dehors d'une tendance à l'amélioration de la balance sympathico-vagale [424].

Enfin, la rTMS pourrait entraîner des modifications de réactivité vasomotrice locale dans la région corticale stimulée, par l'intermédiaire d'un effet de la stimulation sur le système nerveux autonome. Cette réactivité vasomotrice cérébrale pourrait être ainsi diminuée après rTMS active appliquée sur le cortex moteur lésé chez des patients victimes d'AVC aigu [427]. Cet effet secondaire potentiellement néfaste sur l'hémodynamique cérébrale mérite d'être confirmé et étudié de façon plus contrôlée.

Spécificités liées à une pathologie sous-jacente ou aux traitements médicamenteux concomitants

Ce chapitre aborde plusieurs points qui devraient être pris en compte (et développés en termes de recherches spécifiques à venir) pour la sélection des patients avant de planifier des études physiopathologiques ou un protocole thérapeutique utilisant la rTMS en clinique. Les effets produits par la TMS diffèrent entre les populations de patients et de sujets sains, compte tenu de l'influence sur le niveau d'excitabilité corticale des pathologies neurologiques ou psychiatriques sous-jacentes et des traitements médicamenteux qui leur sont associés.

Influence de la maladie

Comme les effets de la rTMS sont tributaires de l'état d'excitabilité du cortex ciblé, il est important de considérer l'effet de la maladie sur les niveaux d'excitabilité des différentes régions corticales. Par exemple, la dépression entraîne des modifications dans l'activation fonctionnelle

du cortex préfrontal dorsolatéral, mesurée par le biais de son métabolisme ou de son débit sanguin, et qui sont différentes selon l'hémisphère considéré. Kimbrell et al. [210] ont montré que le niveau métabolique basal du cortex préfrontal dorsolatéral gauche pouvait prédire la probabilité de réponse thérapeutique à la rTMS appliquée dans cette région. Ces relations peuvent avoir un impact sur les effets thérapeutiques attendus, mais aussi sur la survenue d'effets secondaires.

Non seulement le degré d'excitabilité de la zone corticale stimulée, mais aussi sa connectivité fonctionnelle et les schémas synaptiques qui y sont associés peuvent influencer l'efficacité thérapeutique d'un protocole de rTMS [393]. Si l'on se réfère au modèle de « Bienenstock-Cooper-Munro », la stimulation sera d'autant plus efficace à potentialiser la transmission synaptique que le niveau basal d'activité post-synaptique sera faible, et d'autant plus efficace à déprimer la transmission synaptique que le niveau basal d'activité post-synaptique sera élevé [36]. Ce concept de « métaplasticité » [1] pourrait expliquer certaines discordances observées entre les effets obtenus par un protocole de rTMS donné chez des patients par rapport à des sujets sains. Ainsi, la rTMS à haute fréquence du cortex moteur renforce l'inhibition intracorticale qui est réduite à l'état basal chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques [237], alors que ce type de stimulation renforce plutôt les sorties facilitatrices corticospinales chez le sujet sain. D'autres types de réponses « paradoxales » à des protocoles de rTMS ont été rapportés chez des patients schizophrènes [111], par exemple. C'est pourquoi il est abusif d'appliquer une vision dichotomique simpliste de la rTMS (excitatrice à haute fréquence et inhibitrice à basse fréquence) dans des conditions pathologiques à partir de données obtenues chez des sujets sains. Des paradigmes de préconditionnement de l'activité cérébrale (par voie médicamenteuse ou par stimulation corticale) sont ainsi envisageables pour imprimer un type de réponse souhaité au protocole de rTMS (stratégie d'amorçage ou « priming strategy »).

On signalera aussi la possibilité d'une augmentation potentielle du risque d'effets secondaires liée à la maladie sous-jacente (virage maniaque chez les patients bipolaires, crise comitiale ou troubles dysautonomiques en cas d'AVC, par exemple), ou à certaines comorbidités (atrophie corticale, hydrocéphalie, démence...).

Influence des traitements médicamenteux concomitants

Certains médicaments augmentent le risque de survenue d'une crise comitiale parce qu'ils abaissent le seuil épileptogène. Une telle influence médicamenteuse peut être incriminée dans la majorité des crises induites par la rTMS rapportées dans la littérature. Le risque réel dépend en fait de différents facteurs tels que la dose du médicament bien sûr, mais aussi les modifications de prescription (augmentation ou diminution récente de la posologie), ou les interactions avec d'autres médicaments.

Les médicaments ou substances qui abaissent significativement le seuil épileptogène et dont l'utilisation constitue un risque à la pratique de la rTMS sont listés dans le [Tableau 2](#).

Lorsque les substances listées dans la moitié gauche du [Tableau 2](#) sont utilisées, la rTMS peut être effectuée, si elle

Tableau 2 Médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Risque épileptogène important	Risque épileptogène modéré
Imipramine, amitriptyline, doxépine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, théophylline, phencyclidine, kétamine, gamma-hydroxybutyrate, amphétamines, cocaïne, ecstasy, alcool	Miansérine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, réboxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, mirtazapine, fluphénazine, pimozone, halopéridol, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone, rispéridone, chloroquine, méfloquine, imipenème, pénicilline, ampicilline, céphalosporines, métronidazole, isoniazide, lévofloxacine, cyclosporine, chlorambucil, vincristine, méthotrexate, cytarabine, BCNU, lithium, anticholinergiques, antihistaminiques, sympathomimétiques
Ou sevrage de : benzodiazépines, méprobamate, barbituriques, alcool	
D'après Rossi et al. [350].	

est justifiée, mais avec une prudence particulière. D'autres médicaments abaissent plus modérément le seuil épileptogène (moitié droite du [Tableau 2](#)) et constituent un danger beaucoup plus relatif à l'application de la rTMS.

Par ailleurs, le sevrage de certaines substances (voir moitié gauche du [Tableau 2](#)) peut aussi être responsable d'une forte augmentation du risque comitial, devant inciter à une grande prudence en cas d'application d'un protocole de rTMS. On rapprochera cette situation de l'état de privation de sommeil ou de fatigue extrême qui constitue aussi une condition d'abaissement significatif du seuil épileptogène.

Spécificités liées au terrain : enfants et femmes enceintes

Stimulation magnétique transcrânienne (TMS) en pédiatrie

Une méta-analyse sur le sujet a regroupé plus de 80 études ayant inclus plus de 300 enfants souffrant de pathologies neurologiques et environ 800 enfants sans pathologie [128]. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans ces études, basées essentiellement (> 95 %) sur des protocoles de TMS choc unique. Cela suggère que ce type de stimulation est sans risque a priori chez les enfants [139]. Pourtant,

la sécurité de la TMS requiert une attention spéciale en pédiatrie, puisque le risque d'événements indésirables peut être influencé par des changements développementaux comme :

- la maturation de l'excitabilité corticale. L'excitabilité corticale est particulièrement élevée chez les nouveau-nés et cela augmente le risque d'excitotoxicité de la TMS et la vulnérabilité aux crises comitiales [394] ;
- la persistance d'une fontanelle ouverte jusqu'à l'âge d'environ 18 mois. Cela impose une attention particulière lors de la stimulation pour mieux appréhender la distribution spatiale du champ électromagnétique induit et pour éviter les blessures mécaniques liées au positionnement de la bobine sur le scalp ;
- la croissance du conduit auditif externe. Le petit volume relatif du canal auditif externe entre la naissance et l'âge de deux ans génère une plus grande résonance [223]. Cela augmente le risque de blessures acoustiques par des bruits de grande amplitude et de haute fréquence. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises pour protéger l'ouïe lors de l'utilisation de la TMS chez les enfants.

Compte tenu des données disponibles dans la littérature, Rossi et al. [350] ont conclu que la TMS par choc unique ou double-choc était sans danger pour les enfants de deux ans et plus. Pour les enfants de moins de deux ans et surtout d'un an, il n'existe pas de données disponibles sur la sécurité de la TMS et sur le risque de blessure acoustique. En l'absence de ces données et compte tenu des potentiels effets indésirables que peut produire la rTMS, il semble licite de ne pas exposer les enfants à des protocoles de rTMS sans motifs cliniques majeurs, tels que le traitement d'une épilepsie réfractaire ou de troubles psychiatriques.

Stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et grossesse

Les champs magnétiques s'atténuent rapidement avec la distance, il semble donc impossible que le fœtus puisse être directement touché par la TMS corticale avec une bobine appliquée au niveau du scalp. Actuellement, il existe quelques études rapportant l'efficacité d'un traitement de la dépression par rTMS préfrontale chez des femmes enceintes, et cela sans aucun effet secondaire signalé chez l'enfant [218,297]. Néanmoins, il semble justifié d'étudier le rapport bénéfice/risque de la rTMS au cas par cas avant d'envisager utiliser ce type de stimulation pendant la grossesse. La stimulation magnétique rachidienne lombaire est quant à elle formellement déconseillée.

Exposition chronique à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) : cas des opérateurs

Une séance unique de TMS/rTMS représente en fait une très faible exposition aux champs électromagnétiques en termes d'intensité et de durée. Même l'ensemble d'un traitement de rTMS sur deux semaines (traitement de la dépression par exemple) aboutit à une durée totale d'exposition effective aux champs électromagnétiques de moins de 20 minutes, ce qui n'a pas de conséquences a priori en termes de risque de

santé [258]. Cependant, certains traitements médicamenteux concomitants ou l'application de nouveaux paradigmes de rTMS pourraient rendre plus dangereuse l'exposition des patients à la rTMS. Aussi, des études prospectives à plus long terme seraient souhaitables sur ce sujet.

La question de la sécurité de l'exposition chronique est très différente en ce qui concerne les opérateurs de rTMS (médecins, techniciens ou chercheurs), car les opérateurs sont potentiellement exposés aux champs magnétiques générés par la rTMS plusieurs heures par jour pendant des années, ce qui n'est pas le cas des patients. Une directive européenne a introduit des valeurs maximales tolérables d'exposition aux champs électromagnétiques pour les travailleurs. Cela prend en compte la dangerosité immédiate. En revanche, les effets à long terme ont été exclus du champ d'application de cette directive. Cette directive devait être opérationnelle à partir du 30 avril 2008 dans tous les pays de l'Union européenne, mais son application est maintenant reportée au 30 avril 2012.

En fait, en ce qui concerne la sécurité des travailleurs utilisant la TMS/rTMS, une seule étude a été réalisée [194]. Cette étude utilisait une machine MagPro (MagVenture), une bobine en figure de 8, et une intensité de stimulation variant entre 60 et 80 % de la capacité maximale du stimulateur. Dans ces conditions, les limites d'exposition du travailleur pour un champ électromagnétique sont transgressées à une distance d'environ 70 cm de la bobine. Cela signifie qu'en théorie les opérateurs doivent garder les organes sensibles de leur corps à plus de 70 cm du centre de la bobine pour ne courir aucun risque. Cet objectif est atteint si l'on tient la bobine à bout de bras.

Cela concerne le risque « immédiat » des champs magnétiques, mais des effets indésirables peuvent potentiellement survenir à plus long terme chez les opérateurs de rTMS en raison de l'exposition quotidienne pendant des mois ou des années à des champs électromagnétiques relativement proches (même s'il s'agit de champs électromagnétiques de faible intensité). Ce sujet mériterait de plus amples recherches pour déterminer notamment la distance limite que devraient respecter les opérateurs de rTMS vis-à-vis de la bobine de stimulation, en fonction du type de stimulateur magnétique, du type de bobine, de la fréquence et de l'intensité de la stimulation et enfin de la durée totale d'exposition.

Marges de sécurité des paramètres de stimulation

Différents paramètres doivent être déterminés avec le plus grand soin pour « doser » la rTMS : l'intensité et la fréquence de stimulation, la durée du train et l'intervalle intertrains, le nombre total de trains et d'impulsions par séance, le nombre de séances par semaine, le nombre de semaines pour la séquence initiale et éventuellement la fréquence des séances d'entretien. Des limites concernant certains paramètres de stimulation peuvent être préconisées pour des raisons de sécurité, en prévention notamment des risques de crise comitiale, mais il faut souligner le fait que ces limites ont été fixées sur des échantillons relativement restreints de volontaires sains, et non chez des patients atteints de maladie neurologique ou psychiatrique.

Types de champ

La morphologie du champ induit est moins fréquemment prise en compte que d'autres paramètres de stimulation. Les stimulateurs utilisés pour la rTMS génèrent typiquement un champ biphasique, alors que les stimulateurs « choc unique » ont tendance à utiliser des impulsions monophasiques. Ces impulsions diffèrent dans leur efficacité à produire une dépolarisation axonale. Il existe des preuves récentes que les impulsions monophasiques appliquées de façon répétitive sont plus efficaces à modifier l'excitabilité corticale que les impulsions biphasiques [14,13,398]. Cela incite à penser que des directives de sécurité devraient être établies spécifiquement pour la rTMS monophasique, mais en fait l'utilisation de ce type de stimulation est actuellement très limitée pour des raisons d'échauffement du matériel.

Intensité de stimulation

L'intensité de stimulation est généralement exprimée en pourcentage du seuil moteur au repos (SMR) qui est l'intensité minimale requise pour déclencher une réponse EMG d'au moins 50 microvolt avec une probabilité de 50 % dans un muscle de la main au repos [351]. Un autre seuil peut être déterminé, qui est le seuil d'obtention de phosphène (SOP), particulièrement approprié lorsque l'on cible le cortex occipital [273]. Une corrélation entre le SMR et le SOP a été décrite dans certaines circonstances [86]. On notera que le SOP ne peut être obtenu chez la moitié des sujets sains, et nécessite souvent l'utilisation d'un double choc [44].

Le SMR peut être déterminé en observant les réponses motrices cliniques (mouvement des doigts) plutôt qu'en enregistrant les PEM. Il est préférable d'éviter cette méthode visuelle, car elle surestime l'intensité minimale requise pour activer le cortex moteur, ce qui augmente les dangers potentiels de la TMS. Mais cela reste à prouver, et la méthode visuelle est plus simple à mettre en œuvre que la méthode nécessitant l'utilisation d'électrodes et d'une voie d'enregistrement EMG des PEM.

Concernant la quantification de la « dose » réellement administrée au niveau cortical, le calcul individualisé de la densité de courant induit serait le plus adapté, mais cette valeur est difficile à obtenir de façon fiable. Certains systèmes de navigation proposent une estimation de cette densité de courant, basée sur une modélisation du crâne et du cerveau et le type, la position et l'orientation de la bobine. Connaître la densité de courant induit est un objectif louable, mais pas suffisant pour déterminer la sécurité de la stimulation au niveau biologique et comportemental.

Fréquence de stimulation et durée des trains et des intervalles intertrains

Le **Tableau 3** fixe les limites de la durée maximale des trains de stimulation qui peuvent être autorisés en fonction de la fréquence de stimulation pour des intensités de stimulation variant entre 90 et 130 % du SMR. Il n'existe pas de données en revanche pour des intensités supérieures à 130 % du SMR.

Un autre aspect important de la sécurité est la longueur des intervalles entre les trains en cas d'applications répétées de rTMS. À ce jour, une seule étude a abordé spécifiquement ce problème [64]. Par conséquent, nous suggérons

Tableau 3 Durée maximale de sécurité (exprimée en secondes) des trains uniques de rTMS. La sécurité est définie comme l'absence de propagation de l'excitation, de post-décharge de l'activité EMG ou de déclenchement de crise. Les chiffres précédés de « > » correspondent à la plus longue durée testée sans effet secondaire.

Fréquence (Hz)	Intensité de stimulation (% du seuil moteur de repos [SMR])				
	90 %	100 %	110 %	120 %	130 %
1	> 1800	> 1800	> 1800	> 360	> 50
5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
10	> 5	> 5	> 5	4,2	2,9
20	2,05	2,05	1,6	1,0	0,55
25	1,28	1,28	0,84	0,4	0,24

D'après Rossi et al. [350].

d'adopter les lignes directrices de ce travail qui sont résumées dans le **Tableau 4**.

Les données présentées dans les **Tableaux 3 et 4** devraient servir de base pour choisir les paramètres de stimulation à toute future étude de rTMS avec une bonne marge de sécurité. Cependant, l'application de paramètres de stimulation situés en dehors de ces limites est envisageable si cela permet de produire un effet spécifique, thérapeutique ou autre, dans des populations de patients, mais a priori pas chez des sujets sains. Par ailleurs, il est probable que ces limites puissent être dépassées en toute sécurité pour des patients recevant des médicaments anticonvulsivants. À l'inverse, une plus grande prudence devra être adoptée chez des patients ayant un seuil épileptogène abaissé.

Les paramètres de sécurité proposés ci-dessus sont issus d'études de rTMS appliquée sur le cortex moteur. Puisque le seuil d'induction de post-décharge est plus bas pour le cortex moteur que pour d'autres régions corticales, d'après les données classiques de stimulation électrique [326], il est raisonnable de penser que ces paramètres sont également sûrs pour des applications de rTMS sur des aires corticales en dehors du cortex moteur. Cela semble confirmé par des études récentes [258,263]. Cependant, les relations exactes entre l'excitabilité du cortex moteur et celle de régions non motrices restent encore à déterminer.

Nouveaux paradigmes de stimulation

De nouveaux protocoles de rTMS (TBS, QPS) sont de plus en plus utilisés, tant dans la recherche que pour des applications cliniques. Il n'existe qu'une seule étude portant spécifiquement sur la sécurité d'un protocole de type TBS, qui n'a montré aucun effet indésirable dans une série de sujets sains [146]. Cependant, un cas de crise comitiale induite par un protocole TBS chez un volontaire sain a déjà été rapporté [307]. Dans ce cas, l'intensité de stimulation était égale à 90 % du SMR, donc probablement au-delà de 100 % du seuil moteur « actif » (SMA), alors qu'habituellement les protocoles TBS s'effectuent à 80 % du SMA.

Il faut souligner par ailleurs, que les protocoles de type TBS ne sont pas du tout uniformisés (le nombre d'impulsions et leur fréquence dans le train de TBS varient selon les études, ainsi que la fréquence de répétition des trains) (voir

Tableau 4 Recommandations de sécurité concernant les intervalles inter-trains pour 10 trains délivrés à une fréquence inférieure à 20 Hz. La durée maximale des trains de rTMS à chaque intensité de la stimulation ne doit pas dépasser les valeurs énumérées dans la partie B de la table. Ces données ont été obtenues pour le cortex moteur et restent encore à valider pour des applications à des cibles corticales non motrices.

Partie A		Intensité de stimulation (% du SMR)			
Intervalle intertrains (millisecondes)	100 %	105 %	110 %	120 %	
5000	Sûr	Sûr	Sûr		Données insuffisantes
1000	Dangereux (post-décharge EMG après 3 trains)	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)		Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)
250	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)		Dangereux (post-décharge EMG après 3 trains)
Partie B		Intensité de stimulation (% du SMR)			
Fréquence (Hz)	100 %	110 %	120 %	130 %	
	Durée du train (nombre de chocs)				
1	> 270 (> 270)	> 270 (> 270)	> 180 (> 180)		50 (50)
5	10 (50)	10 (50)	10 (50)		10 (50)
10	5 (50)	5 (50)	3,2 (32)		2,2 (22)
20	1,5 (30)	1,2 (24)	0,8 (16)		0,4 (8)
25	1,0 (25)	0,7 (17)	0,3 (7)		0,2 (5)

D'après Rossi et al. [350], adapté des Tableaux 4 (Partie A) et 3 (partie B) publiés par Chen et al. [64].

Tableau 6 publié par Rossi et al. [350]). Il faudra également évaluer la tolérance de ces nouveaux protocoles appliqués chez des patients atteints de maladies neurologiques ou psychiatriques et/ou en dehors du cortex moteur.

Méthodes de surveillance

Surveillance électrophysiologique (électromyographie [EMG], électroencéphalographie [EEG])

Deux moyens électrophysiologiques ont été proposés pour déceler des signes avant-coureurs d'une augmentation de l'excitabilité cérébrale pouvant mener à une crise : le monitoring EMG et le monitoring EEG. L'objectif est de déceler des manifestations de post-décharge ou de propagation de l'excitation vers les aires corticales adjacentes au site de stimulation.

Dans les études où la rTMS ne doit pas générer de PEM (stimulation du cortex moteur en dessous du seuil moteur, ou stimulation d'une région non motrice), le monitoring EMG peut être réalisé en permanence pendant la séance de rTMS à partir d'un muscle de la main, tel que le court abducteur du pouce ou le muscle premier interosseux dorsal, du côté opposé à la rTMS. Ces muscles ont le seuil minimum pour la production de PEM, et l'apparition d'un PEM à ce niveau, en cours de stimulation, témoigne d'une augmentation de l'excitabilité corticale atteignant le cortex moteur. Dans les études où la stimulation est censée produire des PEM pour un muscle de la main, la surveillance pourra s'effectuer sur un muscle proximal du bras, comme le deltoïde par exemple.

En l'absence d'enregistrement EMG des PEM, la surveillance visuelle des sujets ou patients au cours de la rTMS par une personne qualifiée est obligatoire, bien que moins sensible que l'enregistrement EMG [261]. L'apparition de contractions musculaires associées à la stimulation au cours de la séance fournit une indication potentiellement importante de propagation de l'excitation cérébrale. Dans les études à haut risque, il pourrait être opportun d'utiliser aussi une surveillance vidéo.

Théoriquement, l'EEG semble l'outil le plus approprié pour déceler une augmentation d'excitabilité précomitiale au cours d'une séance de rTMS. En effet, l'apparition de post-décharges après la cessation de la stimulation corticale est traditionnellement considérée comme le premier indicateur de l'activité épileptique induite [4]. Cependant, la surveillance EEG des séances de rTMS n'est pas envisageable en routine, du fait de la lourdeur de l'adjonction de cet examen en pratique, sans parler de la nécessité d'équipements spécifiques coûteux pour permettre l'enregistrement pendant la stimulation corticale. Ensuite, si le tracé EEG se dégrade, il peut être difficile de déterminer la spécificité de cette dégradation pour prédire qu'une crise va survenir [415], et même si cela conduit à l'arrêt de la stimulation, le post-effet de celle-ci peut être tel que la crise surviendra tout de même. Aussi, compte tenu de la faible incidence des crises déclenchées par la rTMS et de la lourdeur de cette surveillance EEG, voire de son manque de spécificité ou d'intérêt pratique, il n'est pas envisageable à l'heure actuelle de recourir à ce co-enregistrement de l'activité EEG

dans les protocoles de recherche de rTMS. Il en est de même d'ailleurs pour la réalisation d'un EEG « conventionnel » pré-stimulation, qui ne semble ni utile, ni sensible, ni spécifique pour prédire le risque de déclenchement d'une crise par la rTMS.

Surveillance neuropsychologique

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les changements cognitifs et neuropsychologiques induits par la rTMS semblent négligeables à long terme. Un suivi neuropsychologique est cependant fortement recommandé lorsque des séances quotidiennes itératives de rTMS sont administrées à des fins thérapeutiques ou lorsque de nouveaux paramètres de stimulation sont étudiés, par exemple. Des évaluations neuropsychologiques objectives sont nécessaires dans ces études et les batteries de tests à utiliser peuvent varier selon la région stimulée et les effets escomptés. Ces batteries doivent être courtes et faciles à faire passer, mais assez sensibles pour détecter des changements subtils.

Questions éthiques et réglementaires

Les applications de recherche de la TMS doivent être soumises à des exigences éthiques et juridiques comme toute étude de recherche biomédicale. Cela comprend l'estimation du rapport bénéfice/risque, l'approbation par un comité d'éthique, et l'obtention du consentement éclairé des patients ou sujets. Différents types d'études doivent être distinguées dans un premier temps. Cela conditionne en effet l'environnement et la nature du personnel qui réalisera l'application ou la recherche.

Types d'études

Une première catégorie d'études ne porte pas à discussion : il s'agit d'études pouvant entraîner un bénéfice clinique direct (diagnostique ou éventuellement thérapeutique) et sans risque d'effets indésirables (ou un risque faible). Il s'agit typiquement d'études comprenant des TMS à visée diagnostique (type PEM). Ce type d'étude ne porte a priori que sur des patients, puisque les sujets sains n'ont besoin ni de diagnostic ni de traitement.

Les autres études de TMS/rTMS peuvent être divisées en trois classes dans l'ordre de leur niveau d'exigence concernant la protection des personnes et les bénéfices/risques escomptés :

- Classe 1 (bénéfice individuel direct, risque modéré à élevé) : études effectuées chez des patients avec un objectif primaire thérapeutique ou éventuellement physiopathologique, y compris le développement de nouveaux protocoles ou de nouvelles indications thérapeutiques, avec un fort potentiel de bénéfice direct individuel, mais un risque d'effets secondaires non connu ou potentiellement élevé. Les volontaires sains ne devraient normalement pas participer à ces études, puisqu'à nouveau ils n'ont pas besoin de diagnostic ou de traitement, et ne doivent pas être exposés à des situations à risque ;
- Classe 2 (sans bénéfice individuel indirect, risque modéré) : études effectuées chez des patients dont le bénéfice clinique potentiel est plus spéculatif ou

inexistant, mais dont les résultats peuvent permettre d'évaluer la sécurité d'un protocole de stimulation, de mieux comprendre certains mécanismes physiopathologiques des maladies neurologiques ou psychiatriques, ou d'aboutir au développement de nouvelles indications thérapeutiques. Les volontaires sains peuvent participer en tant que sujets témoins si l'étude ne comporte pas de risque important de crise d'épilepsie ou d'autres effets indésirables graves ;

- Classe 3 (sans bénéfice individuel indirect, risque faible à nul) : études chez des volontaires sains ou des patients qui n'entraînent pas de bénéfices cliniques, mais peuvent permettre d'évaluer la sécurité d'un protocole de stimulation ou de mieux comprendre certains mécanismes physiologiques ou physiopathologiques du fonctionnement cérébral. Ce type d'étude peut ne porter que sur des volontaires sains (étude physiologique) ou ceux-ci peuvent être inclus au titre de sujets témoins.

Quel que soit le type d'étude, toutes les mesures de sécurité appropriées et réalisables doivent être prises. Si l'étude comporte un risque, celui-ci doit être mis en balance avec le bénéfice clinique éventuel que peut apporter la technique et le risque potentiel des solutions thérapeutiques alternatives (par exemple, l'électroconvulsivothérapie [ECT] dans la dépression ou les techniques de neuromodulation par électrode implantée chirurgicalement pour la douleur).

Les études de sécurité de nouveaux appareils ou procédures de rTMS qui incluent des volontaires sains doivent être réalisées d'une manière analogue aux études de toxicité de nouveaux médicaments. Par conséquent, dans les études de Classe 2 ou 3, l'investigateur principal devra démontrer que la participation des volontaires sains permettra d'améliorer la compréhension de la physiologie des fonctions cérébrales ou de faire progresser la compréhension ou le traitement d'une maladie, d'une manière significative.

Où peut-on (doit-on) faire des stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS) ?

Pour répondre à cette question, il faut tenir compte à la fois des nécessités de recherche et des besoins cliniques. Pour les applications diagnostiques et thérapeutiques de la TMS chez les patients, un environnement médical est absolument nécessaire. Pour les études physiologiques ou physiopathologiques, notamment basées sur l'exploration de volontaires sains, avec un risque faible ou éventuellement modéré d'effets indésirables, un environnement médical peut ne pas être requis. Cependant, le recours à une aide médicale d'urgence devra être prévu pour les protocoles comprenant un risque d'effet indésirable aigu, comme une crise comitiale par exemple. L'avis du Comité de protection des personnes (CPP) sera l'arbitre final pour de telles considérations. Le [Tableau 5](#) reprend les différentes situations envisageables.

Pour les applications diagnostiques et thérapeutiques validées, un établissement médical (hôpital ou clinique) n'est pas obligatoire, et la pratique de la TMS/rTMS peut s'envisager dans un cabinet de ville dûment équipé, avec du personnel médical et paramédical qualifié. Toutefois, il est fortement conseillé que même dans ce cadre, un équipement d'aide médicale urgente ou des procédures de recours à un service médical d'urgence soient disponibles.

Tableau 5 Utilisations possibles de la TMS en fonction des indications et des protocoles.

Utilisation	Chocs uniques	Doubles chocs	rTMS basse fréquence (≤ 1 Hz)	rTMS haute fréquence (> 1 Hz)	Nouveaux protocoles (TBS, QPS)	Paramètres dépassant les limites des Tableaux 3 et 4
Applications diagnostiques (patients exclusivement)	●	●	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
Recherche physiopathologique (études de classe 2 ou 3 pouvant comprendre des volontaires sains)	□	□	□	○	○	○
Thérapeutique (études de classe 1 ou 2, patients exclusivement)	Non fait	■	■	■	●	●

D'après Rossi et al. [350].

□ : environnement non médical admissible (laboratoires de psychologie, de robotique, de recherche fondamentale, etc.). La présence d'un médecin dans les locaux n'est pas obligatoire ; ○ : environnement non médical admissible, mais du personnel entraîné à la reconnaissance et la gestion des syncopes et crises d'épilepsie est nécessaire dans le laboratoire. Un recours à une aide médicale d'urgence doit être possible ; ■ : environnement médical. Du personnel qualifié (technicien, infirmier) dans la reconnaissance et la gestion des syncopes ou des crises d'épilepsie est requis pour réaliser le geste. Cependant, la présence d'un médecin n'est pas nécessaire pendant les stimulations. Un médecin responsable doit être joignable cependant ; ● : environnement médical. Du personnel qualifié (technicien, infirmier) dans la reconnaissance et la gestion des syncopes ou des crises d'épilepsie est requis pour réaliser le geste. Un médecin coordonne l'examen sans être forcément présent dans la salle d'examen (applications diagnostiques) ou assiste aux stimulations (applications thérapeutiques innovantes ou présentant un risque). Un recours à une aide médicale d'urgence doit être possible pour les applications thérapeutiques.

En revanche, il n'est pas envisageable de fixer une limite concernant le temps pendant lequel doit être surveillé un patient ou un sujet ayant réalisé un examen comprenant TMS ou rTMS. En effet, le risque à distance d'une séance ne peut être codifié. Il ne semble pas non plus licite de fixer des obligations d'accompagnement du sujet ou patient ambulatoire à la sortie d'une séance de TMS/rTMS.

Toutes les applications médicales (diagnostiques et thérapeutiques) de TMS/rTMS doivent se faire sous la supervision d'un médecin responsable, qui gèrera la conduite de l'examen ou du traitement et prendra en charge tous les événements indésirables. La nécessité de la présence de ce médecin responsable dans le laboratoire au moment des TMS/rTMS dépendra des circonstances et du risque de survenue de complications au cours de la séance (voir chapitre suivant).

Pour toutes les applications thérapeutiques non validées et pour les recherches physiopathologiques, l'approbation d'un comité d'éthique et le recueil du consentement signé des participants à l'étude doivent être obtenus. L'investigateur principal doit être un médecin pour les études thérapeutiques mais cela n'est pas nécessaire pour les études physiologiques. Dans ce cas, l'investigateur principal peut être un chercheur ayant une expertise de la technique, et qui en connaît les principes et les risques potentiels.

Qui peut (doit) réaliser les stimulations magnétiques transcrâniennes ?

Ce document ne prétend pas fournir une discussion en profondeur sur les besoins et le niveau de formation du personnel accrédité à réaliser les TMS/rTMS dans un environnement médical ou de recherche. En fait, ces exigences

peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre. Les paragraphes qui suivent visent à souligner certains aspects fondamentaux permettant de garantir la sécurité de la procédure.

L'application diagnostique de routine de la TMS en clinique qui concerne l'exploration des voies motrices par la technique des PEM, prescrits par un médecin agréé, peut être effectuée par des techniciens dûment formés. Un neurologue ou un médecin neurophysiologiste doit éliminer toute contre-indication à l'examen avant sa réalisation, superviser l'exploration et fournir un rapport médical écrit. Le risque d'effets indésirables est très faible dans ce cadre et de toute façon les techniciens sont qualifiés et entraînés dans la reconnaissance et la gestion des syncopes ou crises d'épilepsie. La présence d'un médecin n'est pas requise lors de la réalisation de l'examen. Celle-ci n'est justifiée que pour guider la stratégie de l'exploration qui dépend de la situation clinique et nécessite une expertise médicale.

Les applications thérapeutiques ou les études de recherche comprenant des protocoles de TMS choc unique ou doubles chocs ou de rTMS à basse fréquence (≤ 1 Hz) relèvent de marges de sécurité connues chez des volontaires sains ou des patients ayant des conditions médicales stables. Aussi, dans ce contexte, la technique peut être réalisée par des professionnels qualifiés (médecins, techniciens, infirmiers, psychologues, physiciens, physiothérapeutes, ingénieurs), sous la responsabilité d'un investigateur principal, dont la présence physique dans le laboratoire n'est pas nécessaire, mais qui doit être rapidement disponible. Cet investigateur principal est également responsable de la formation et la qualification du personnel concernant la réalisation du geste technique et les capacités à reconnaître et

à gérer une syncope ou une crise d'épilepsie qui surviendrait au cours de la séance.

Lorsqu'il s'agit d'un protocole de rTMS à haute fréquence (> 1 Hz), basé sur un nouveau paradigme, ou en dehors des limites de sécurité connues, ou s'appliquant à un patient avec des conditions médicales instables, il est souhaitable qu'un médecin qualifié surveille de près la séance de stimulation (et au mieux soit présent dans la pièce), bien que le geste puisse être réalisé par un technicien (ou infirmier) correctement formé. À nouveau, le recours à une aide médicale d'urgence doit être prévu et possible.

Formation du personnel

À ce jour, il n'y a pas de position officielle prise au niveau international sur les exigences de formation du personnel à la pratique de la TMS/rTMS. Il existe quelques offres de formation dans différents pays, organisées par des institutions publiques ou privées, ainsi que par certaines sociétés nationales de neurophysiologie clinique. Il est clair que les exigences de formation devront être consensuelles. L'IFCN a commandé un audit sur les exigences de formation pour la pratique de la TMS/rTMS. La Société de neurophysiologie clinique de langue française (SNCLF) devrait également faire des propositions sur ce sujet à court terme. La section « stimulation transcrânienne en psychiatrie » de l'Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie (AFPBN), quant à elle, propose déjà des modules de formation afin de standardiser les pratiques de rTMS en thérapeutique psychiatrique en France.

Pour l'instant, il est souhaitable que chaque opérateur, en particulier si il/elle n'a pas de formation médicale, ait des connaissances de base sur la physiologie du cerveau, sur les principes de la TMS, sur les effets induits, et sur les risques potentiels de la procédure. L'investigateur principal de toute étude de TMS/rTMS sera chargé de garantir la bonne formation des opérateurs avec qui il/elle travaille, notamment en ce qui concerne la gestion d'éventuelles complications aiguës de la TMS/rTMS. Le niveau de formation requis peut varier en fonction de l'application et du type d'étude.

Gestion des situations d'urgence (syncope et crises)

Chaque laboratoire de TMS doit établir une procédure détaillée pour faire face à une syncope ou à une crise, avec laquelle chaque membre de l'équipe de TMS doit être familier. Cela doit comprendre une procédure de recours à une aide médicale d'urgence. En outre, dans les laboratoires qui effectuent des protocoles à risque comitial élevé, un chariot d'urgence rapidement accessible doit être disponible.

Les crises convulsives potentiellement induites par la TMS sont habituellement de courte durée, ne nécessitant pas de traitement médicamenteux spécifique, et n'entraînant aucune séquelle. En effet, la survenue d'un état de mal après une séance de rTMS n'a jamais été décrite. Par ailleurs, les sujets qui ont eu l'expérience d'une crise déclenchée par la rTMS doivent être informés du fait qu'ils n'ont pas d'augmentation du risque de crises par rapport à leur situation antérieure. Pour certaines personnes, cependant, les effets psychologiques secondaires à la survenue d'une crise peuvent être importants et ne doivent pas être ignorés ou minimisés. Le formulaire d'information au

patient et de recueil du consentement éclairé doit clairement informer de la possibilité de survenue d'une crise, et les investigateurs doivent veiller à ce que les sujets ou patients en comprennent les implications potentielles. Un soutien médical et psychologique doit être prévu pour un sujet normal qui présenterait une crise. Il faudra aussi être attentif au fait que ce type d'événement, a priori sans conséquence médicale à terme, ne constitue pas un élément péjoratif pour le patient ou le sujet dans une recherche d'emploi ou une demande d'assurance par exemple.

Cas particulier de l'environnement en neuro-imagerie

La pratique de la TMS dans un environnement de neuro-imagerie a fait l'objet de quelques dizaines d'études et pourrait avoir tendance à se développer à l'avenir [34,392]. Lorsque la TMS est appliquée avant ou après l'examen d'imagerie, elle s'effectue en dehors de la salle de radiologie et ne comporte aucune spécificité en termes de sécurité. La situation est différente si les stimulations s'effectuent au cours de l'examen d'imagerie. Cette approche est techniquement difficile, surtout dans l'environnement IRM. Il existe dans cette situation des problèmes de sécurité spécifiques qui sont liés au champ magnétique statique de la machine IRM et aux impulsions de radiofréquences. Aussi, tous les matériaux ferromagnétiques doivent être ôtés de la bobine de stimulation ou être parfaitement bien ancrés. Le câblage de la bobine devra être bien blindé pour éviter tout déclenchement intempestif de stimulations pendant l'IRM. Certaines bobines ont été spécifiquement fabriquées pour être utilisées dans un environnement « IRM compatible » et répondre à ces exigences. Il conviendra seulement de vérifier l'intégrité de la bobine et son bon fonctionnement. À l'heure actuelle, des études ont été réalisées avec des intensités de champ de 1,5 à 3 Teslas. Aucune donnée n'est en revanche disponible pour des machines d'IRM supérieure à trois Teslas.

Résumé des contre-indications et précautions

La seule contre-indication absolue de la stimulation magnétique est la présence de matériel ferromagnétique ou de dispositifs implantés de neurostimulation en contact étroit avec la bobine (moins de 2 cm) en raison du risque de déplacement ou de dysfonctionnement. En ce qui concerne les stimulations corticales (bobine appliquée sur le scalp) cette contre-indication porte essentiellement sur les implants cochléaires et sur certains matériels implantés au niveau intracrânien. Les stimulations corticales ou cérébrales profondes représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de TMS sont déconseillés (surtout les protocoles de rTMS) ou nécessitent des justifications ou des indications particulières. La TMS corticale peut en revanche tout à fait être envisagée en cas de pacemaker cardiaque, de stimulation du nerf vague ou de stimulation médullaire par exemple, sous réserve de placer un écran d'une épaisseur supérieure à 10 cm pour protéger ces dispositifs d'un dysfonctionnement lié à une stimulation magnétique intempestive.

Les femmes enceintes, les enfants, et les patients souffrant de troubles auditifs représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de TMS/rTMS sont

déconseillés ou nécessitent des justifications ou des indications particulières. De façon pratique, on peut considérer que l'application de la TMS/rTMS est contre-indiquée pour les enfants de moins de deux ans.

Dans toute autre condition, il n'existe aucun risque prouvé de la TMS/rTMS, notamment pour les protocoles de TMS « choc unique » ou « doubles choc » ou pour les protocoles de rTMS « usuels » basée sur la délivrance de chocs uniques biphasiques sur un mode continu à basse fréquence (≤ 1 Hz) ou sur un mode cyclique à haute fréquence (> 1 Hz, jusqu'à 20 Hz), dont les paramètres (intensité, fréquence, durée des trains et des intervalles intertrains) respectent les consignes de sécurité décrites dans les [Tableaux 3 et 4](#).

Concernant la pratique de la rTMS, le seul risque à considérer est le risque épileptique. Le risque auditif, qui justifie au mieux la mise en place de protections auriculaires, a été discuté précédemment. De fait, les conditions d'augmentation éventuelle du risque d'induire une crise d'épilepsie sont :

- conditions associées au protocole de stimulation :
 - protocoles « usuels » de rTMS à haute fréquence (> 1 Hz) avec des paramètres de stimulation (intensité, fréquence, durée des trains ou des intervalles intertrains) dépassant les limites de sécurité décrits dans les [Tableaux 3 et 4](#),
 - tout « nouveau » paradigme de rTMS utilisant des hautes fréquences (10–50 Hz) ;
- conditions associées à la maladie ou l'état du patient :
 - antécédents personnels d'épilepsie (non traitée ou mal équilibrée),
 - lésion cérébrale focale, quelle qu'en soit l'origine (vasculaire, traumatique, tumorale ou infectieuse),
 - antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance,
 - administration de médicaments ou de substances abaissant le seuil épileptogène ([Tableau 2](#)),
 - privation de sommeil, jetlag, ou sevrage médicamenteux.

Ces conditions sont à relativiser si une couverture médicamenteuse anticomitiale (à dose efficace en cas de crise préalable, ou préventive en l'absence de crise préalable) est administrée de façon concomitante au protocole de stimulation.

Autoquestionnaire de sélection des candidats à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

Il peut être intéressant d'utiliser l'autoquestionnaire suivant qui comprend les informations nécessaires de base pour sélectionner les candidats à un protocole de rTMS. Des informations complémentaires peuvent être demandées en fonction de situations particulières.

1. Avez-vous déjà reçu des stimulations magnétiques dans le passé? Si oui, avez-vous eu des effets secondaires ou des complications.
2. Avez-vous déjà subi une IRM dans le passé? Si oui, pouvez-vous donner la date du dernier examen.

3. Avez-vous des particules métalliques (éclats, clips, etc.) dans le cerveau ou le cuir chevelu? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel métal il s'agit.
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou de sifflement dans les oreilles (acouphènes)?
5. Avez-vous un implant cochléaire?
6. Avez-vous un stimulateur cardiaque (pacemaker)?
7. Avez-vous déjà eu une intervention chirurgicale au cerveau ou à la moelle épinière? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette intervention.
8. Avez-vous un neurostimulateur (cortical, cérébral profond, du nerf vague, médullaire, etc.) implanté dans votre corps? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de stimulateur il s'agit.
9. Avez-vous un dispositif implanté de diffusion de médicaments (pompe)? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de pompe il s'agit.
10. Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalo-rachidien pour traiter une hydrocéphalie?
11. Avez-vous déjà eu des convulsions ou une crise d'épilepsie?
12. Avez-vous déjà eu une perte de connaissance ou une syncope? Si oui, pouvez-vous décrire dans quelle occasion.
13. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien sévère (c'est-à-dire suivi par une perte de connaissance)?
14. Avez-vous une maladie neurologique ou psychiatrique? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
15. Avez-vous une maladie grave, notamment cardiaque ou respiratoire? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
16. Êtes-vous enceinte ou est-il possible que vous le soyez?
17. Êtes-vous en privation de sommeil ou en décalage horaire?
18. Avez-vous une consommation excessive de café, d'alcool, ou de médicament? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de la (ou les) substance(s) consommées.
19. Prenez-vous des médicaments? Si oui, pouvez-vous en indiquer la liste complète.
20. Avez-vous récemment (moins d'un mois) arrêté de consommer un médicament? Si oui, pouvez-vous indiquer lequel (lesquels).

Seule une réponse affirmative à la question 5 constitue une contre-indication absolue à la TMS. En cas de réponse affirmative aux questions 3, 4, 6 à 20, le rapport bénéfice/risque devra être soigneusement évalué par l'investigateur du projet de recherche et/ou par le médecin responsable.

Conclusion

L'utilisation de la TMS/rTMS à visée diagnostique, thérapeutique ou de recherche s'est considérablement développée ces dernières années, et il est probable que ce développement va se poursuivre et s'amplifier à l'avenir, notamment sur le plan des aspects thérapeutiques. Il est nécessaire d'établir certaines règles de sécurité concernant cette technique, dans les différentes indications ou applications qu'elle peut avoir. Ce texte a pour but de mettre à disposition d'un public francophone les règles de sécurité telles qu'elles ont pu être établies récemment de façon

consensuelle par un groupe d'experts internationaux. Une des limites de ces recommandations est liée au fait qu'elles portent sur des données expérimentales relativement peu nombreuses, obtenues dans des populations restreintes de sujets sains et souvent en réponse à la stimulation du cortex moteur. Il faut rester prudent avant d'extrapoler ces résultats à la stimulation de régions corticales non motrices, dans des populations de patients présentant une pathologie neurologique ou psychiatrique et/ou prenant des traitements médicamenteux concomitants. Par ailleurs, de nouveaux paradigmes de rTMS voient le jour régulièrement, et les données de sécurité restent très pauvres et difficiles à obtenir pour tous ces paradigmes dont la standardisation est loin d'être établie. Une vigilance particulière devrait être appliquée à ces nouveaux protocoles, avec un devoir de produire des données de sécurité avant d'envisager leur application. Enfin, l'attention de la communauté scientifique et médicale doit être attirée sur la nécessité d'évaluer la sécurité du personnel qui utilise quotidiennement ce type de technique, ainsi que d'établir et de reconnaître la formation de ce personnel sur un plan administratif et légal.

Applications cliniques de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

Méthodologie

Pour chaque indication, une recherche bibliographique a été réalisée indépendamment par au minimum trois experts, à l'aide de mots clés qui seront spécifiés au début de chaque chapitre. Chaque expert a ensuite procédé à une lecture critique de l'ensemble des publications retenues afin de les classer selon les critères de la Fédération européenne de neurologie (EFNS) en Classe I, II, III ou IV [49]. Classe I : étude prospective, large effectif ($n \geq 25$), randomisée, contrôlée contre placebo (ou équivalent). Classe II : étude prospective, faible effectif ($n < 25$), contrôlée contre placebo (ou équivalent) ou étude rétrospective, large effectif, contrôlée contre placebo. Classe III : tout autre type d'étude contrôlée quant il existe certains biais ou limites méthodologiques. Classe IV : étude non contrôlée, série de cas, cas clinique isolé.

Les experts ont ensuite comparé leurs classifications au cours d'une série de réunions de travail afin d'aboutir à une classification commune permettant de retenir un niveau de preuve pour chaque indication potentielle de la rTMS et d'établir des recommandations de bonne pratique. Les niveaux de preuve A, B et C ont été déterminés selon la méthodologie de référence de l'EFNS. Niveau A : établi comme efficace (plus d'une étude de classe I, ou plus de deux études convaincantes de classe II). Niveau B : probablement efficace (une étude de classe I, ou deux études convaincantes de classe II, ou plus de 2 études convaincantes de classe III). Niveau C : possiblement efficace (une étude de classe II, ou deux études convaincantes de classe III). Pas de recommandation : moins de deux études de classe III, ou uniquement études de classe IV. Les études provenant de la même équipe ne sont comptabilisées qu'une seule fois (à leur meilleure classe).

Pour chaque application clinique, des tableaux reprennent l'ensemble des études contrôlées de dix patients

ou plus, publiées à la date de la fin de la veille bibliographique (01.09.2011), lorsqu'existent au moins deux études comparables pour une indication donnée. Les résultats correspondent aux différences significatives observées entre la condition « active » et la condition « placebo » ou « contrôle ». Un résultat « positif » témoigne d'un effet significatif de la condition « active ». Un résultat négatif témoigne de l'absence de différence significative entre les conditions de stimulation.

Au terme de cette analyse, nous proposons un état des lieux actuel concernant le niveau de preuve qui peut être retenu pour les différentes indications de la rTMS.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et douleur chronique

La revue de la littérature et les recommandations que nous proposons concernent uniquement la douleur chronique (douleur persistante et rebelle aux traitements usuels au-delà de trois à six mois) et exclut donc les publications concernant l'utilisation de la rTMS comme traitement d'appoint de la douleur aiguë, thématique pour laquelle les données bibliographiques sont encore parcellaires. La douleur chronique peut être d'origine neuropathique (en rapport avec une lésion du système nerveux en amont des nocicepteurs périphériques, à l'étage périphérique ou central) ou non neuropathique, soit par excès de nociception car secondaire à une inflammation ou lésion tissulaire provoquant un excès d'influx douloureux dans le système nerveux, soit psychogène ou sans cause retrouvée. La rTMS a été proposée dans le traitement des douleurs chroniques neuropathiques et non neuropathiques, dont les mécanismes physiopathologiques sont toutefois bien différents. Pour la clarté de l'exposé, nous présenterons de façon distincte l'analyse de la littérature et les recommandations concernant la place de la rTMS dans chacun de ces deux cadres nosologiques.

Douleur neuropathique

La douleur neuropathique constitue un problème important de santé publique en raison de sa prévalence atteignant près de 7% de la population générale [46,418] et de l'efficacité des traitements actuellement disponibles qui reste souvent incomplète : en effet, seulement 30 à 40% des patients sont soulagés de plus de 50% de leur douleur par une approche pharmacologique [16]. Dès les années 1990, la stimulation du cortex moteur (SCM) a été proposée par Tsubokawa et al. [422], en cas d'échec des traitements médicamenteux ou en complément de ceux-ci. Ce procédé permet un soulagement durable pour environ la moitié des personnes opérées [77], sans qu'il soit possible a priori d'identifier avant implantation sur des critères de sélection fiables les patients potentiellement répondeurs à cette technique. La rTMS appliquée sur le cortex moteur a donc été proposée initialement pour tenter de mimer la SCM, de définir les bons candidats à la stimulation implantée et de mieux comprendre le mécanisme de l'effet antalgique de la stimulation du cortex moteur.

La recherche bibliographique sur PubMed (mots clés : *rTMS and neuropathic pain*) a permis d'identifier 31 études, dont 15 études (Tableau 6) répondant aux critères de

Tableau 6 Études de rTMS dans les douleurs neuropathiques chroniques.

Articles (douleur neuropathique)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS sur M1 à basse fréquence</i>							
Lefaucheur et al., 2001 [233]	18	M1, F8	Bobine sham	0,5 Hz, 80 % SMR	1000 chocs, 1 séance	Négatifs (4 % répondeurs)	II
André-Obadia et al., 2006 [10]	12	M1, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1600 chocs, 1 séance	Négatifs (0 % répondeurs)	II
Irlbacher et al., 2006 [175]	27	M1, F8	Bobine sham	1 Hz, 95 % SMR	500 chocs, 5 séances	Négatifs (6 % répondeurs)	III
Lefaucheur et al., 2006 [237]	22	M1, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 1 séance	Négatifs (14 % répondeurs)	II
Saitoh et al., 2007 [367]	13	M1, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	500 chocs, 1 séance	Négatifs	III
Lefaucheur et al., 2008 [239]	46	M1, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 1 séance	Négatifs (9 % répondeurs)	I
Recommandation : pas d'effet antalgique de la rTMS basse fréquence de l'aire M1 controlatérale à la douleur dans les douleurs neuropathiques (niveau A)							
<i>rTMS sur M1 à haute fréquence</i>							
Lefaucheur et al., 2001 [233]	18	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 80 % SMR	1000 chocs, 1 séance	Positifs (39 % répondeurs)	II
Lefaucheur et al., 2001 [234]	14	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 80 % SMR	1000 chocs, 1 séance	Positifs (57 % répondeurs)	II
Rollnik et al., 2002 [344]	12	M1, C-DE	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	800 chocs, 1 séance	Négatifs (4 % répondeurs)	III
Lefaucheur et al., 2004 [235]	60	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 80 % SMR	1000 chocs, 1 séance	Positifs (37 % répondeurs ; 23 % amélioration)	I
Khedr et al., 2005 [203]	48	M1, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	2000 chocs, 5 séances	Positifs (79 % répondeurs)	I

Tableau 6 (Suite)

Articles (douleur neuropathique)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
André-Obadia et al., 2006 [10]	12	M1, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	1600 chocs, 1 séance	Négatifs (36 % répondeurs ; 11 % amélioration)	III
Hirayama et al., 2006 [160]	20	M1, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 90 % SMR	500 chocs, 1 séance	Positifs (50 % répondeurs)	III
Irlbacher 2006 [175]	27	M1, F8	Bobine sham	5 Hz, 95 % SMR	500 chocs, 5 séances	Négatifs (7 % répondeurs)	III
Lefaucheur et al., 2006 [237]	22	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 1 séance	Positifs (55 % répondeurs)	II
Defrin et al., 2007 [87]	11	M1, F8	Bobine sham	5 Hz, 115 % SMR	500 chocs, 10 séances	Positifs (30 % amélioration)	III
Saitoh et al., 2007 [367]	13	M1, F8	Bobine active inclinée	5-10 Hz, 90 % SMR	500 chocs, 1 séance	Positifs (50 % répondeurs)	III
André-Obadia et al., 2008 [11]	28	M1, F8	Bobine sham	20 Hz, 90 % SMR	1600 chocs, 1 séance	Positifs (13 % amélioration)	I
Lefaucheur et al., 2008 [239]	46	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 1 séance	Positifs (43 % répondeurs)	I
Kang et al., 2009 [193]	11	M1, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 80 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Négatifs (14 % amélioration)	III
André-Obadia et al., 2011 [12]	45	M1, F8	Bobine sham	20 Hz, 90 % SMR	1600 chocs, 1 séance	Positifs (10 % amélioration)	I
Recommandation : effet antalgique certain de la rTMS haute fréquence de l'aire M1 controlatérale à la douleur dans les douleurs neuropathiques (niveau A)							
<i>rTMS en dehors de M1</i>							
Hirayama et al., 2006 [160]	20	S1, CxPMd, AMS	Bobine active inclinée	5 Hz, 90 % SMR	500 chocs, 1 séance	Négatifs	III
Pas de recommandation							

sélection (étude contrôlée de rTMS sur au moins dix patients présentant une douleur neuropathique chronique). Dans le [Tableau 6](#) les résultats sont présentés en fonction de leur significativité en réponse au traitement actif par rapport à la stimulation contrôle. Les stimulations ont toujours porté sur le cortex moteur (précentral) de l'hémisphère cérébral controlatéral à la douleur (dans la région corticale somatotopique de la douleur généralement).

Pour l'élaboration des recommandations sur l'effet antalgique de la rTMS nous nous sommes basés sur les études cliniques qui ont analysé l'effet antalgique rémanent de la rTMS (au cours des jours suivant la séance), en excluant les études qui ont analysé l'effet immédiat de la rTMS ou son action sur une douleur expérimentale.

Guidés par la méthodologie de la SCM, tous les premiers protocoles de rTMS à visée antalgique prenaient pour cible le cortex moteur. En raison des contraintes techniques des appareils de rTMS, il est cependant impossible d'appliquer les mêmes paramètres de stimulation que ceux utilisés pour la SCM (en particulier une fréquence de stimulation élevée, atteignant 50 ou 60 Hz au cours de la SCM). Cela ne constitue pas un obstacle à envisager l'efficacité de la rTMS étant donné que les mécanismes d'action de la SCM et de la rTMS ne sont pas strictement identiques. Plusieurs études ont donc eu pour objectif de définir les paramètres optimaux de stimulation, en comparant l'efficacité d'une stimulation à basse fréquence (0,5 ou 1 Hz) et à haute fréquence (10 ou 20 Hz). Quatre études de classe I ou II [[10,233,237,239](#)] et deux études de classe III [[175,367](#)], portant au total sur 138 patients ([Tableau 6](#)) ont toutes montré que la rTMS à basse fréquence n'induisait pas d'effet antalgique (niveau de preuve A).

En revanche, un effet antalgique significatif de la rTMS à haute fréquence (10 ou 20 Hz) a été décrit par ces mêmes auteurs ainsi que par d'autres équipes ([Tableau 6](#)). Au total, huit études de classe I ou II provenant de trois équipes différentes [[12,11,203,233,237,239,235,234](#)] et trois études de classe III [[87,160,367](#)], portant au total sur 325 patients, décrivent un effet antalgique rémanent de la rTMS au cours de la semaine suivant une séance à haute fréquence appliquée sur le cortex moteur. Il faut noter que quatre études [[10,175,193,344](#)], portant au total sur 62 patients, ne décrivent pas d'effet de la rTMS à haute fréquence comparativement à la stimulation placebo. Il ne s'agit toutefois pas d'une absence totale de modulation de la douleur mais d'un effet antalgique non significatif par rapport à celui induit par la stimulation placebo. Ces études se distinguent soit par la petite taille de la population étudiée [[10,193](#)] soit par de nombreuses insuffisances méthodologiques [[175,344](#)]. Les 11 études dont les résultats sont significatifs permettent donc de retenir un niveau de preuve A concernant un effet antalgique de la rTMS. De plus, il existe un effet rémanent de la rTMS au cours de la semaine suivant une séance de stimulation appliquée à haute fréquence sur le cortex moteur [[11,234](#)]. L'importance de l'effet antalgique et sa durée semblent augmenter avec la répétition des séances [[203](#)].

Comme indiqué précédemment, l'antériorité de la SCM a d'emblée fait orienter les travaux de rTMS sur la stimulation du cortex moteur et de ce fait, les données de la littérature sur l'efficacité de la stimulation d'autres aires corticales sont très limitées. Un seul travail utilisant une rTMS guidée

par neuronavigation [[160](#)] (étude portant sur 20 patients), et repris dans une autre publication [[366](#)], a retrouvé une efficacité de la stimulation de M1 mais aucun effet antalgique en réponse à la stimulation de S1, du cortex prémoteur ou de l'AMS.

Les conclusions de notre analyse de la littérature sont conformes à celles, relativement homogènes, proposées par les trois méta-analyses déjà publiées sur la place de la rTMS dans la douleur neuropathique [[77,240,241](#)]:

- absence d'efficacité de la rTMS à basse fréquence ≤ 1 Hz (la diminution moyenne de la douleur était de 4% dans la population totale et un effet antalgique de plus de 30% n'était observé que chez 5% des patients);
- efficacité de la rTMS à haute fréquence (≥ 5 Hz) significative (effet antalgique de plus de 30% observé chez 46% (104/228) à 62% (155/250) des patients). Pour 29% de ces patients, l'effet antalgique dépassait même 50%;
- de meilleurs résultats possiblement obtenus par la répétition des séances;
- un effet antalgique de la stimulation placebo observé dans 6% des cas.

Au total, nous retenons donc un niveau de preuve A (plusieurs études convaincantes de classe I ou II) concernant l'effet antalgique de la rTMS à haute fréquence (≥ 5 Hz) du cortex moteur sur les douleurs neuropathiques. Cet effet antalgique est rémanent durant la semaine suivant une séance unique et l'importance de l'effet antalgique et sa durée semblent augmenter avec la répétition des séances.

Nous retenons également un niveau de preuve A concernant l'absence d'effet antalgique de la rTMS à basse fréquence (≤ 1 Hz) du cortex moteur sur les douleurs neuropathiques.

Concernant les stimulations réalisées en dehors du cortex précentral, les données actuelles de la littérature n'apportent aucun argument en faveur d'un effet antalgique de ce type de ciblage. Il n'est cependant pas envisageable de proposer une recommandation compte tenu du peu d'études sur le sujet, notamment d'études guidées par neuronavigation, et de la diversité des cibles potentielles. Par ailleurs, l'intérêt plus spécifique des cibles préfrontales est en cours d'investigation, du fait de l'efficacité démontrée de cette cible dans le traitement de la dépression et des relations entre douleur chronique et dépression. Deux études pilotes, portant respectivement sur neuf et quatre patients présentant des douleurs neuropathiques, ont montré un effet antalgique de la rTMS appliquée respectivement à basse fréquence sur le cortex préfrontal droit et à haute fréquence sur le cortex préfrontal gauche, indépendamment des effets thymorégulateurs de ce type de stimulation [[42,371](#)].

On soulignera que quel que soit le protocole appliqué, la tolérance de la stimulation était très satisfaisante dans toutes les études. Cependant, en pratique clinique, une étude multicentrique serait nécessaire pour confirmer ces résultats. Il reste également à préciser les paramètres de stimulation optimaux pour produire un effet antalgique. Enfin, il faut définir la place de la rTMS dans l'arsenal thérapeutique de la douleur neuropathique comme traitement au long cours au moyen de séances répétées, ou l'intérêt réel

pour aider à la sélection des bons candidats au traitement par SCM électrique épидurale implantée.

Douleur non neuropathique

Les effets antalgiques de la rTMS ont été évalués dans certaines douleurs chroniques étiquetées non neurogènes telles que la fibromyalgie, la migraine, le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type I (« algodystrophie ») et les douleurs viscérales. Les études contrôlées réalisées chez au moins dix patients et retrouvées dans PubMed (mots clés : rTMS and fibromyalgia or migraine or complex regional pain syndrome or visceral pain) sont présentées dans le Tableau 7.

La recherche bibliographique a identifié cinq études concernant le traitement des douleurs chroniques secondaires à une « fibromyalgie » par rTMS (au total 108 patients). Une étude prospective, randomisée, contrôlée, effectuée en double insu chez 30 patients fibromyalgiques (classe I) [324] a objectivé une réduction significative du score de soulagement de la douleur sur une échelle visuelle numérique (critère principal), ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie jusqu'à 30 jours après le début de séances quotidiennes de rTMS à haute fréquence sur le cortex moteur gauche. Une seconde étude de la même équipe a permis de confirmer ces résultats et de démontrer l'intérêt de séances d'entretien pour obtenir un effet prolongé dans le temps sur plusieurs mois [282].

Deux autres études, la première de classe IV portant sur quatre patients [370] et la seconde de classe I portant sur 26 patients [62] ont évalué l'efficacité de la rTMS en séances quotidiennes sur le cortex préfrontal dorsolatéral (CxPFDL) droit à basse fréquence dans la fibromyalgie, mais chez des patients souffrant également de dépression. La première étude pilote suggérait une efficacité de la stimulation préfrontale droite, mais la seconde étude, contrôlée, n'a pas mis en évidence d'effet antalgique. Une étude plus récente, portant sur 20 patients, a en revanche montré une efficacité antalgique de la stimulation préfrontale gauche à haute fréquence chez ce type de patients [383]. Comme pour les douleurs neuropathiques, l'intérêt de la cible préfrontale reste encore à explorer chez les fibromyalgiques.

Le nombre de patients traités par rTMS pour « migraine » est beaucoup plus restreint que celui des patients fibromyalgiques. Une seule étude prospective, contrôlée, randomisée en double insu a démontré une diminution significative de la fréquence, de l'intensité des crises ainsi que du nombre de prises médicamenteuses comparé à la situation basale, jusqu'à deux mois après la fin de séances de rTMS appliquée à haute fréquence sur le cortex préfrontal gauche [53]. Cette étude de classe III ne concernait que 11 patients. L'efficacité de la rTMS dans le traitement des céphalées a également été observée dans une étude de classe IV dans laquelle est décrite une amélioration des céphalées chez deux patients au cours d'un traitement par rTMS pour dépression chronique (rTMS préfrontale gauche à haute fréquence également) [311]. On distinguera ces résultats de protocoles rTMS « conventionnels » de l'efficacité toute relative et spéculative récemment rapportée avec des protocoles de simples ou doubles chocs [247].

Deux études contrôlées ont évalué l'efficacité de la rTMS dans le SDRC de type I et ont démontré une réduction

significative de l'intensité de la douleur sur une courte période de suivi [329,333]. Ces deux études de classe II/III, dont les paramètres de stimulation sont comparables (rTMS à haute fréquence sur le cortex moteur de la main contralatérale à la région lésée) concernent au total 33 patients et permettent de retenir la possibilité d'un effet antalgique de la rTMS dans le SDRC de type I (niveau de preuve C).

Enfin, les données de la littérature restent encore très limitées concernant le traitement par rTMS de « douleurs viscérales chroniques ». Une étude rapporte les résultats de la rTMS sur les douleurs viscérales secondaires à une pancréatite chronique chez cinq patients (stimulation de S2) [123] et une autre sur les douleurs aiguës postopératoires après by-pass gastrique (stimulation préfrontale) [41].

Au total, la rTMS pourrait être un traitement efficace de douleurs non neuropathiques mais compte tenu du faible nombre d'études publiées et de patients traités, cela mérite d'être confirmé par de nouvelles études, randomisées, contrôlées, en double insu concernant un plus grand nombre de patients. À ce jour, il ne semble possible de proposer une recommandation d'efficacité probable (niveau de preuve B) que pour la fibromyalgie, où les données sont suffisantes, malgré une hétérogénéité de cibles et de paramètres de stimulation entre les études. À l'avenir, il conviendra de préciser les meilleurs candidats à ce type de traitement, les paramètres optimaux de stimulation, la durée de l'effet antalgique et la nécessité ou non de séances d'entretien. Un point fondamental sera de comparer l'intérêt des différentes cibles potentielles (cortex précentral, préfrontal ou somesthésique) en fonction notamment de l'hémisphère stimulé et de la fréquence de stimulation.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et mouvements anormaux

La bibliographie sur la rTMS dans les mouvements anormaux est particulièrement fournie, avec plus d'une centaine de références dont la grande majorité concerne la maladie de Parkinson. Un certain nombre d'études ont été écartées pour des raisons méthodologiques diverses, se rapportant soit :

- à la méthodologie de stimulation elle-même (imprécision de ciblage ou paramètres de stimulation insuffisamment décrits par exemple) ;
- à un nombre trop restreint de sujets ; les cas cliniques ont été écartés de cette analyse, tout comme les études portant sur moins de dix patients (comme pour les autres chapitres de cette étude) ;
- à l'absence de critères d'évaluation clinique ;
- enfin, à un manque de recul sur les effets réels lorsque les résultats n'ont pas pu être recoupsés par plusieurs études indépendantes.

La littérature est encore trop restreinte pour fournir une base suffisamment solide à des recommandations à l'usage de la rTMS en pratique clinique pour de nombreuses pathologies du mouvement. Ainsi, même si quelques travaux ont été publiés, les effets de la rTMS dans l'ataxie cérébelleuse, les myoclonies ou la maladie de Huntington ne seront pas abordés dans cette analyse. En revanche, la littérature

Tableau 7 Études de rTMS dans les douleurs non neuropathiques chroniques.

Articles (douleur non neuropathique)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôlée	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>Fibromyalgie</i>							
Passard et al., 2007 [324]	30	M1 gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 80 % SMR	2000 chocs, 5 séances	Positifs (30 % amélioration de la douleur et de la qualité de vie)	I
Mhalla et al., 2011 [282]	30	M1 gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 80 % SMR	2000 chocs, 14 séances	Positifs (amélioration de la douleur et de la qualité de vie)	I
Carretero et al., 2009 [62]	26	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 20 séances	Négatifs (moins de 20 % d'amélioration)	I
Short et al., 2011 [383]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 120 % SMR	4000 chocs, 10 séances	Positifs (29 % amélioration, précédant l'effet antidépresseur)	II
Recommandation : effet antalgique probable ou possible de la rTMS motrice/préfrontale gauche à haute fréquence dans la fibromyalgie (niveau B/C)							
<i>Migraine</i>							
Brighina et al., 2004 [53]	11	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	400 chocs, 12 séances	Positifs (diminution de la fréquence et de l'intensité des crises)	III
Pas de recommandation							
<i>Syndrome douloureux régional complexe de type I</i>							
Pleger et al., 2004 [333]	10	M1, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 1 séance	Positifs (70 % répondeurs, mais effet peu durable de moins d'une heure)	III
Picarelli et al., 2010 [329]	23	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 100 % SMR	2500 chocs, 10 séances	Positifs (51 % amélioration, surtout dans la composante affective de la douleur)	II

Tableau 7 (Suite)

Articles (douleur non neuropathique)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Recommandation : effet antalgique possible de la rTMS à haute fréquence de l'aire M1 controlatérale à la douleur dans le SDRC de type I (niveau C)							
<i>Douleur viscérale chronique</i>							
Borckardt et al., 2008 [41]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 100% SMR	4000 chocs, 1 séance	Positifs (diminution d'utilisation de morphine 35%)	II
Pas de recommandation							

Tableau 8 Études de rTMS motrice ou prémotrice dans les dystonies.

Articles (dystonie focale du m. sup.)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Siebner et al., 2003 [390]	14	CxPMd, F8	Bobine sham	1 Hz, 90% SMR	1800 chocs, 1 séance	Réduction du débit sanguin cérébral dans nombreuses régions corticales dont celle stimulée, et augmentation dans le cervelet	III
Murase et al., 2005 [295]	16	CxPMd, M1, AMS, F8	Bobine sham	0,2 Hz, 85% SMR	250 chocs, 1 séance	Amélioration de l'écriture et allongement de la période de silence	III
Borich et al., 2009 [43]	15	CxPMd, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90% SMR	900 chocs, 5 séances	Amélioration de l'écriture et allongement de la période de silence	III

Recommandation : effet anti-dystonique possible de la rTMS à basse fréquence du cortex prémoteur (niveau C).

concernant les effets de la rTMS dans la dystonie (plus spécifiquement la crampe focale de l'écrivain ou du musicien), la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel et la maladie de Gilles de la Tourette (et autres troubles obsessionnels compulsifs, TOC) est plus étoffée. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, on distinguera les effets de la stimulation basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral sur le syndrome dépressif d'une part, et les effets moteurs de la stimulation des régions prémotrices et motrices d'autre part. Enfin, les données obtenues par de nouvelles techniques de stimulation magnétique comme la TBS ou la PAS, même si elles peuvent apparaître prometteuses, sont trop parcellaires pour être discutées à ce jour.

Stimulation à basse fréquence dans la dystonie

Les études publiées dans le domaine du traitement de la dystonie concernent toutes des protocoles de stimulation à basse fréquence, destinés à réduire l'excitabilité des régions motrices. Deux cibles ont été privilégiées : M1 et le cortex prémoteur. Les études contrôlées réalisées sur au moins sur dix patients retrouvées dans PubMed (mots clés : rTMS and dystonia) sont présentées dans le [Tableau 8](#).

À l'heure actuelle, les résultats cliniques de la stimulation de M1 ne sont pas concluants. Si Siebner et al. [387] mettaient bien en évidence des changements d'excitabilité du cortex moteur après une stimulation à 1 Hz de M1, aucun effet clinique n'avait pu être observé par Murase et al. [295].

En revanche, des bénéfices neurophysiologiques et/ou cliniques tenus de la stimulation du cortex prémoteur ont pu être observés dans différentes études ouvertes et dans trois études contrôlées retenues dans cette analyse [43,295,390]. Ces trois études randomisées évaluaient les effets d'un protocole de rTMS active versus placebo chez des patients atteints d'une dystonie focale du membre supérieur et des sujets témoins. Siebner et al. [390] furent les premiers à montrer des changements significatifs de débit sanguin cérébral dans des régions corticales, sous-corticales et cérébelleuses après rTMS à 1 Hz dans la région rostrale du cortex prémoteur controlatéral au membre le plus affecté. Les deux autres travaux ont mis en évidence un bénéfice clinique dans la crampe de l'écrivain, sous la forme d'une amélioration significative de la précision graphique et d'une diminution de la pression exercée par la pointe du stylo sur le support au cours d'une tâche de suivi d'une cible [295], ou d'une augmentation significative de la vitesse d'écriture après cinq sessions de rTMS [43]. L'impact de ces études doit toutefois être relativisé du fait du nombre réduit de patients, de l'hétérogénéité des paramètres de stimulation (fréquence et durée), de la symptomatologie des patients inclus, et de la pertinence clinique des effets produits. Malgré ces différentes limitations et le faible nombre d'études retenues, le niveau de recommandation C d'efficacité possible de la rTMS prémotrice à basse fréquence peut être retenu pour les dystonies focales du membre supérieur.

Stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral dans la maladie de Parkinson

Quatorze études concernant les effets de la stimulation à haute fréquence de la région préfrontale droite ou gauche sur la dépression dans la maladie de Parkinson ont été

identifiées dans PubMed (mots clés : rTMS and prefrontal and depression and Parkinson's disease).

La plupart des études ont ciblé l'hémisphère gauche avec une stimulation excitatrice à haute fréquence, et ont utilisé diverses échelles d'évaluation de la dépression (Beck Depression Inventory, HDRS, MADRS), des fonctions motrices (UPDRS) et/ou des fonctions cognitives (Mini-Mental State Examination, Stroop test...). Six d'entre elles ont été classées IV en raison de l'absence de condition de contrôle placebo. Parmi les autres (présentées dans le [Tableau 9](#)), on retrouve une étude classée II [122] et 6 études classées III [38,61,88,126,219,317] ([Tableau 9](#)). Notamment trois de ces dernières études [38,61,126] sont des déclinaisons d'une étude princeps menée dans la même équipe [122]. Ces études visaient à comparer l'effet d'une stimulation haute fréquence (15 Hz) du CxPFDL gauche associée à l'administration d'un placebo de la fluoxétine, avec celui de la fluoxétine associée à une rTMS sham. Les travaux ont été réalisés chez 21 à 42 patients parkinsoniens déprimés, répartis aléatoirement entre les deux groupes. L'ensemble de ces travaux montrait une influence bénéfique de la rTMS sur la dépression comparable à celle de la fluoxétine. Les études de Fregni et al. [122] et Boggio et al. [38] ont révélé en outre une amélioration significative de certaines fonctions motrices et cognitives chez les patients stimulés par comparaison à ceux sous fluoxétine, les deux traitements se distinguant également par leur influence sur l'activité métabolique des régions cérébrales [61,126].

Le travail de Pal et al. [317] chez 22 patients peu déprimés répartis aléatoirement entre un groupe placebo (stimulation sham) et un groupe recevant une stimulation à 5 Hz (600 stimuli délivrés quotidiennement pendant dix jours) a montré également un bénéfice significatif sur la dépression 30 jours après la fin de la stimulation.

Lorsque l'hémisphère droit était ciblé par la rTMS haute fréquence (5 Hz), Koch et al. [219] observait une amélioration de la perception temporelle chez les patients parkinsoniens alors qu'elle n'avait pas d'effets chez les sujets témoins. Enfin, il faut signaler l'absence d'effets moteurs après stimulation à haute fréquence (10 Hz) de l'aire préfrontale controlatérale par rapport à l'hémicorps le plus atteint [88].

Dans l'ensemble, compte tenu de l'existence d'une étude de classe II (déclinée en plusieurs études satellites de classe III par la même équipe) et de plusieurs études de classe III, le niveau C de recommandation (possiblement efficace) est proposé pour l'application de la rTMS à haute fréquence du CxPFDL gauche sur le syndrome dépressif dans la maladie de Parkinson.

Stimulation des régions prémotrices et motrices dans la maladie de Parkinson

Les études visant à réduire les troubles moteurs dans la maladie de Parkinson sont nombreuses, avec une multiplicité de cibles et de protocoles de stimulation [434]. De surcroît, la variabilité des populations de sujets (traitement pharmacologique, durée de maladie, sévérité et nature des symptômes moteurs) rend encore plus difficile l'émergence d'un protocole de stimulation consensuel. C'est M1 qui a été le plus souvent ciblé, mais avec des résultats qui s'avèrent modestes par rapport à ceux obtenus par la stimulation de

Tableau 9 Études de rTMS préfrontale dans la maladie de Parkinson.

Articles (maladie de Parkinson)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fregni et al., 2004 [122]	42	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	15 Hz, 110% SMR	3000 chocs, 10 séances	Effet antidépresseur similaire, mais plus d'amélioration motrice et cognitive et moins d'effets secondaires, comparé à la fluoxétine	II
Koch et al., 2004 [219]	20	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 100% SMR	250 chocs, 1 séance	Amélioration de la perception temporelle	III
Boggio et al., 2005 [38]	25	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	15 Hz, 110% SMR	3000 chocs, 10 séances	Amélioration des fonctions exécutives similaire à la fluoxétine	III
Fregni et al., 2006 [126]	26	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	15 Hz, 110% SMR	3000 chocs, 10 séances	Effet antidépresseur similaire à celui de la fluoxétine, avec augmentation de la perfusion cérébrale dans les CxPFDL et le gyrus cingulaire antérieur	III
Cardoso et al., 2008 [61]	21	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 120% SMR	3750 chocs, 12 séances	Effet antidépresseur similaire à celui de la fluoxétine, avec diminution de l'activité BOLD dans le CxPFDL droit et augmentation dans le CxPFDL gauche et le gyrus cingulaire antérieur spécifiques à la rTMS	III
del Olmo et al., 2007 [88]	13	CxPFDL controlatéral au côté le plus atteint, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 90% SMR	450 chocs, 10 séances	Pas d'effet moteur significatif	III
Pal et al., 2010 [317]	22	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	5 Hz, 90% SMR	600 chocs, 10 séances	Effet antidépresseur et amélioration cognitive	III

Recommandation : effet antidépresseur possible de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence dans la maladie de Parkinson (niveau C).

Tableau 10 Études de rTMS motrice supplémentaire ou primaire dans la maladie de Parkinson.

Articles (maladie de Parkinson)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS de l'AMS à basse fréquence</i>							
Brusa et al., 2006 [58]	10	AMS bilatérale, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	900 chocs, 1 séance	Réduction des dyskinésies dopa-induites et amélioration du score moteur UPDRS-III	III
Pas de recommandation							
<i>rTMS de l'AMS à haute fréquence</i>							
Boylan et al., 2001 [48]	10	AMS bilatérale, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 1 séance	Augmentation du temps de réaction et dégradation de l'écriture	III
Koch et al., 2004 [219]	10	AMS bilatérale, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 100 % SMR	250 chocs, 1 séance	Pas d'effet sur la perception temporelle	III
Hamada et al., 2008, Hamada et al., 2009 [151,152]	98	AMS bilatérale, F8	Bobine sham	5 Hz, 110 % SMA	1000 chocs, 8 séances	Amélioration du score moteur UPDRS-III (47 % de répondeurs, 20 % amélioration), en rapport avec une réduction de l'akinésie	I
Recommandation : effet antiparkinsonien probable de la rTMS à haute fréquence sur l'AMS (niveau B)							
<i>rTMS de M1 à basse fréquence (M1 de la main)</i>							
Sommer et al., 2002 [397]	11	M1, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 120 % SMR	900 chocs, 1 séance	Diminution du temps de mouvement	III
Lefaucheur et al., 2004 [236]	12	M1, F8	Bobine sham	0,5 Hz, 80 % SMR	600 chocs, 1 séance	Amélioration du score moteur UPDRS-III (20 % amélioration), en rapport avec une réduction bilatérale de la rigidité et restauration de l'inhibition intracorticale	II
Filipovic et al., 2009 [107]	12	M1, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1800 chocs, 4 séances	Réduction des dyskinésies dopa-induites	II

Tableau 10 (Suite)

Articles (maladie de Parkinson)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Rothkegel et al., 2009 [359]	22	M1, F8	Bobine active inclinée	0,5 Hz, 80 % SMR	600 chocs, 1 séance	Pas d'effet clinique	III
Recommandation : effet antiparkinsonien probable de la rTMS à basse fréquence sur M1 de la main (niveau B)							
<i>rTMS de M1 à haute fréquence (M1 de la main)</i>							
Siebner et al., 1999 [386]	12	M1, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 90 % SMR	750 chocs, 1 séance	Diminution du temps de mouvement	III
Siebner et al., 2000 [388]	10	M1, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 90 % SMR	2250 chocs, 1 séance	Amélioration du score moteur UPDRS-III (29 % amélioration)	II
Lefaucheur et al., 2004 [236]	12	M1, F8	Bobine sham	10 Hz, 80 % SMR	2000 chocs, 1 séance	Amélioration du score moteur UPDRS-III (17 % amélioration) et restauration de la facilitation intracorticale	II
Rothkegel et al., 2009 [359]	22	M1, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 80 % SMR	2000 chocs, 5 séances	Pas d'effet clinique	III
Recommandation : effet antiparkinsonien probable de la rTMS à haute fréquence sur M1 de la main (niveau B)							
<i>rTMS de M1 à haute fréquence (multisite)</i>							
Khedr et al., 2003 [201]	36	M1 membres sup. + inf. bilatéral, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 120 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Amélioration du score moteur UPDRS-III (49 % amélioration) et de la vitesse de marche	II
Khedr et al., 2006 [204]	55	M1 membres sup. + inf. bilatéral, F8	Stimulation occipitale	10 Hz, 100 % SMR	3000 chocs, 6 séances	Amélioration du score moteur UPDRS-III (15 % amélioration)	II
Khedr et al., 2006 [204]	55	M1 membres sup. + inf. bilatéral, F8	Stimulation occipitale	25 Hz, 100 % SMR	3000 chocs, 6 séances	Amélioration du score moteur UPDRS-III (>45 % amélioration), de la vitesse de marche et de la dextérité manuelle	II

Tableau 10 (Suite)

Articles (maladie de Parkinson)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Lomarev et al., 2006 [249]	18	M1 & CxPFDL bilatéral, F8	Bobine active inclinée	25 Hz, 100% SMR	1200 chocs, 8 séances	Modification non-significative du score moteur UPDRS-III (15% amélioration), mais amélioration de la bradykinésie et de la vitesse de marche.	II
Recommandation : effet antiparkinsonien probable de la rTMS à haute fréquence sur M1 multisisite (niveau B)							
<i>TBS motrice</i>							
Rothkegel et al., 2009 [359]	22	M1, F8	Bobine active inclinée	cTBS- iTBS, 80% SMA	600 chocs, 1 séance	Pas d'effet clinique	III
Benninger et al., 2011 [31]	26	M1, SC	Bobine sham	iTBS, 80% SMA	600 chocs, 8 séances	Pas d'amélioration motrice	I
Recommandation : probablement pas d'effet antiparkinsonien de la TBS (niveau B)							

l'AMS. À partir d'une recherche PubMed sur les travaux de rTMS motrice ou prémotrice dans la maladie de Parkinson (mots clés : rTMS and motor or premotor or supplementary motor area and Parkinson's disease), 15 études contrôlées d'au moins dix patients ont été retenues (Tableau 10). Quelle que soit la cible, motrice ou prémotrice, les protocoles à haute fréquence semblent plus efficaces que ceux à basse fréquence [98], et l'analyse de la littérature portera donc sur ces protocoles visant à « activer » le cortex moteur, même si la correspondance « haute fréquence/excitation » ne représente probablement pas une réalité physiologique universelle.

Stimulation de l'aire motrice supplémentaire et du cortex prémoteur. Boylan et al. [48] furent les premiers à stimuler une région prémotrice (en l'occurrence l'AMS) chez des patients parkinsoniens. Ils notèrent une dégradation de l'écriture et du temps de réaction et soulignaient en outre le caractère désagréable d'un tel protocole de stimulation qui ne fut pas toléré par deux des dix sujets ayant participé à l'étude. Néanmoins, et du fait d'effets positifs chez des sujets sains, le groupe de Hamada au Japon entreprit une vaste étude multicentrique sur les effets moteurs et cognitifs de la stimulation haute fréquence de l'AMS. Les résultats ont été publiés dans deux articles [151,152] qui peuvent être classés I au vu de la méthodologie utilisée, du caractère multicentrique, du grand nombre de patients stimulés. Ceux-ci recevaient une stimulation à 5 Hz et 110% du SMR, à raison d'une séance par semaine pendant huit semaines. Le premier article [151] montre une amélioration du score UPDRS global. Le second [152] analyse plus finement les résultats et constate que les effets portent surtout sur la réduction de la bradykinésie. Dans deux autres études randomisées contre placebo, mais incluant un nombre de patients beaucoup plus faible (huit à dix patients), Koch et al. ne montraient pas d'effet de la stimulation de l'AMS sur la perception temporelle [219], mais constataient une réduction des dyskinésies dopa-induites pour une fréquence de stimulation d'1 Hz [220].

Du fait de l'existence de deux études positives de classe I, mais provenant de la même équipe, une recommandation de niveau B (rTMS probablement efficace) est proposée pour l'action thérapeutique de la rTMS appliquée sur l'AMS au moyen de séances répétées sur plusieurs semaines.

Les travaux qui visaient le CxPMd comme cible de la rTMS ont montré quant à eux des effets positifs de la stimulation à haute fréquence qui, chez les patients traités par la L-dopa, semblait être à même de restaurer l'efficacité de certains circuits corticaux moteurs déficients dans la maladie de Parkinson [59,284]. En revanche, ni Baumer et al. [26] ni Sedlackova et al. [381] n'ont montré d'amélioration clinique motrice lorsque le CxPMd était stimulé. Devant l'absence d'étude contrôlée sur de larges effectifs, il n'est pas possible de faire de recommandation spécifique concernant la rTMS appliquée au CxPMd.

Stimulation de l'aire motrice primaire. Les effets de la rTMS appliquée à haute fréquence sur M1 ont été rapportés dans plus de 25 études ayant inclus des patients parkinsoniens. Dans la majorité des études, la sonde était positionnée en regard de la zone contrôlant des muscles du membre supérieur, mais l'influence de la stimulation plus médiane dans l'aire contrôlant le membre inférieur a également été abordée et corrélée avec l'amélioration de

la marche. Parmi ces études « monosite », rapportant les effets moteurs de la rTMS « conventionnelle » à haute fréquence, seules quatre ont rempli les critères de sélection (étude contrôlée sur au moins dix patients) classées II ou III [236,359,388,389]. Les autres études, classées IV, n'ont pas été prises en compte pour la proposition de recommandation. Par ailleurs, on soulignera l'existence de quelques études « multisites », comme celles de Khedr et al. [201,204] ou de Lomarev et al. [249] qui stimulaient différentes régions corticales motrices et préfrontales au cours d'une même séance, rendant difficile l'interprétation des effets constatés et des mécanismes physiologiques impliqués.

Le premier constat de changements cliniques accompagnant la rTMS de M1 a été fait par Pascual-Leone et al. [322], qui notaient une diminution du temps de mouvement et du temps de réaction chez quelques patients parkinsoniens pendant un train de stimulation à 5 Hz. Par la suite, d'autres travaux sont venus étayer cette observation d'une amélioration de la vitesse de mouvement [141,236,386] et plus globalement du score moteur UPDRS III [141,236]. D'autres effets positifs, avec en particulier une amélioration significative de la vitesse de marche, ont été obtenus par Khedr et al. [201,204] en stimulant successivement les régions corticales motrices des membres inférieurs puis celle des membres supérieurs (de façon bilatérale) au cours de la même séance. La répétition quotidienne des séances semble pouvoir améliorer l'effet bénéfique de la rTMS sur les performances motrices [201,204,249]. Il faut cependant noter que toutes les études en rTMS « conventionnelle » à haute fréquence ne sont pas positives. Un travail récent comparant les effets respectifs de la TBS (continue et intermittente) et de la rTMS « conventionnelle » à basse ou haute fréquence dans la maladie de Parkinson soulignait l'absence de bénéfice clinique de tels protocoles par rapport à la condition placebo [359]. Le travail de Benninger et al. [31], classé I, rapporte également l'inefficacité de la TBS intermittente de la M1, même répétée quotidiennement, sur de nombreux scores moteurs et l'excitabilité corticale. En résumé, la stimulation du cortex moteur primaire par un protocole de rTMS « conventionnelle » à haute fréquence se traduit par des effets significatifs sur des scores moteurs, mais modestes quant à leur impact clinique. Ces améliorations peuvent s'associer à des changements neurophysiologiques comme l'allongement de la durée de la période de silence [388] et la modulation de circuits intracorticaux inhibiteurs ou facilitateurs [236]. Une recommandation B peut donc être proposée du fait de l'existence de plusieurs études positives d'équipes indépendantes de niveau II, concernant la stimulation basse ou haute fréquence de la M1 de la main, ou la stimulation à haute fréquence combinée sur différents sites des cortex moteurs primaires. Il faut toutefois noter que l'efficacité clinique de la rTMS à haute fréquence sur le cortex moteur est d'autant plus marquée qu'une large région du cortex précentral est stimulée et que les séances de stimulation sont répétées.

Stimulation de l'aire motrice supplémentaire dans la Maladie de Gilles de la Tourette

Plusieurs régions corticales, dont le cortex moteur primaire et le cortex prémoteur présentent un état d'hyperexcitabilité dans la maladie de La Tourette [439]. Les

premières tentatives d'utilisation de la rTMS pour traiter les tics ont donc ciblé ces deux régions, mais se sont révélées inefficaces [293,313]. Quelques années plus tard, Mantovani et al. [269] choisirent de moduler l'excitabilité de l'AMS par la rTMS basse fréquence chez des patients présentant un syndrome de la Tourette associé ou non à des troubles obsessionnels compulsifs. L'idée sous jacente était que de part ses connexions synaptiques avec les noyaux gris centraux, l'AMS, tout comme le cortex prémoteur, pouvait jouer un rôle dans les processus d'intégration sensorimotrice, et que limiter son hyperexcitabilité par la rTMS pouvait être une voie thérapeutique dans les formes pharmacorésistantes de la maladie. Les résultats observés par Mantovani et al. [269] (étude classée IV du fait de l'absence de condition placebo et du faible nombre de sujets) sont encourageants puisqu'ils montraient une amélioration significative du score de la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) après plusieurs séances de stimulation à 1 Hz, et un effet bénéfique qui perdurait jusqu'à trois mois après la période de stimulation (Y-BOCS et échelle d'impression clinique globale [CGI]). Ces résultats ont été en partie confirmés récemment par Kwon et al. [227] (étude classée III) chez des enfants atteints de la maladie de La Tourette et chez qui le traitement par rTMS basse fréquence de l'AMS se traduisait par une amélioration significative sur l'échelle CGI et l'échelle de sévérité de Yale (Yale Global Tic Severity). Des études contrôlées sont donc nécessaires pour valider ou non l'intérêt thérapeutique potentiel de la rTMS basse fréquence de l'AMS dans le traitement des tics, et aucune recommandation ne peut encore être envisagée à l'heure actuelle.

Stimulation du cervelet dans le tremblement essentiel

Le cervelet joue un rôle clef dans la synchronisation temporelle des activités musculaires au cours d'un mouvement volontaire. Chez les patients présentant un tremblement essentiel, une hyperactivité des noyaux profonds du cervelet et du cortex cérébelleux a été mis en évidence par Colebatch et al. [70]. La première tentative de « normalisation » de l'excitabilité cérébelleuse par rTMS a été rapportée par Gironell et al. en 2002 [140]. Cette étude, classée II, réalisée en double insu contre placebo évaluait l'influence de la rTMS à 1 Hz (300 chocs) appliquée 2 cm sous l'inion au niveau de la ligne médiane chez des patients souffrant de tremblement essentiel du membre supérieur. Par rapport à la condition placebo, la rTMS a entraîné une réduction significative de la puissance du pic de fréquence obtenu par accélérométrie, ainsi qu'une amélioration subjective des tremblements (Tremor Clinical Resting Scale). Ce premier résultat a été en partie confirmé par une seconde étude (classée III) évaluant l'influence de la stimulation basse fréquence du cervelet latéral sur les paramètres temporels d'une tâche consistant à réaliser une pince entre le pouce et l'index de manière répétitive à plusieurs fréquences [17]. Alors qu'elle était sans effet chez des sujets témoins, la rTMS à 1 Hz était suivie chez les patients avec tremblement d'une normalisation de la durée de contact et de l'intervalle entre deux mouvements. Au vu de ces deux études, il est envisageable de proposer un niveau de recommandation de grade C (possiblement efficace) quant à l'application de la rTMS basse fréquence du cervelet dans le tremblement essentiel (Tableau 11).

Tableau 11 Études de rTMS dans le tremblement essentiel.

Articles (tremblement essentiel)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Gironell et al., 2002 [140]	10	Cervelet, F8	Bobine sham	1 Hz, 100 % capacité maximale stimulateur	300 chocs, 1 séance	Réduction du tremblement et amélioration subjective	II
Avanzino et al., 2009 [17]	26	Cervelet, F8	Non précisée	1 Hz, 90 % SMR	600 chocs, 1 séance	Diminution de la variabilité temporelle des mouvements répétitifs de la pince pouce-index	III

Recommandation : effet possible de la rTMS du cervelet à basse fréquence sur le tremblement essentiel (niveau C).

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et pathologie vasculaire cérébrale

L'utilisation de la rTMS à but thérapeutique ou de neuro-rééducation dans le cadre des AVC est relativement récente [174]. Les premiers essais cliniques datent de 2001.

L'idée principale de la stimulation corticale thérapeutique en post-AVC est de corriger la plasticité corticale anormale induite par l'AVC en modifiant localement l'excitabilité corticale. En effet, il existe après un AVC un hypofonctionnement dans le territoire cérébral lésé et les zones adjacentes entraînant une perte de l'effet inhibiteur qu'ils exercent normalement sur les régions similaires de l'hémisphère sain controlatéral par le biais des projections transcalleuses, ce qui a été montré aussi bien pour le cortex moteur primaire que pour le cortex somesthésique primaire [118,294]. Cela entraîne donc une hyperactivité de l'hémisphère sain controlatéral à l'hémisphère lésé qui ne fait qu'augmenter la réduction d'activité de l'hémisphère lésé, toujours suivant les projections inhibitrices transcalleuses. Ce type d'inhibition interhémisphérique ne peut être généralisé à l'ensemble du cortex. Il a par exemple été montré que le degré d'interaction inhibitrice entre les hémisphères était fortement asymétrique dans les régions pariétales impliquées dans le contrôle visuospatial [221].

Les séquelles post-AVC susceptibles de bénéficier des techniques de stimulation corticale se divisent en trois indications spécifiques selon les différents essais cliniques rapportés : le déficit moteur, l'aphasie et la négligence hémispasiale. Les essais thérapeutiques menés dans ces trois domaines ont généralement pour but soit d'augmenter l'activité de l'hémisphère lésé, soit d'inhiber l'activité de l'hémisphère sain. Les études portaient soit sur des protocoles de rTMS « conventionnels » (à haute ou basse fréquence), soit sur des protocoles de TBS. Dans ce chapitre, même si ce type d'équivalence correspond à une interprétation simpliste, nous considérerons de façon classique que la rTMS à basse fréquence et la TBS continue produisent un effet inhibiteur, alors que la rTMS à haute fréquence et la TBS intermittente sont excitatrices. Nous détaillerons ci-après le niveau de preuve et les recommandations pour chaque indication.

Accident vasculaire cérébral (AVC) moteur

Les études contrôlées réalisées sur au moins sur dix patients retrouvées dans PubMed (mots clés : rTMS and motor and stroke) sont présentées dans le Tableau 12. L'inhibition du cortex moteur controlésionnel a fait l'objet de 22 études publiées, dont 12 études contrôlées retenues dans notre analyse, tandis que l'effet excitateur de la rTMS du cortex moteur atteint a été évalué dans huit études contrôlées (Tableau 12). La fréquence de stimulation utilisée était de 1 Hz pour toutes les études « inhibitrices », et concernant les études « excitatrices », cette fréquence était de 20 Hz dans une étude, 10 Hz dans quatre, 5 Hz dans une et 3 Hz avec une intensité de stimulation à 120–130 % du seuil moteur dans 3 études [205,202,207].

Les travaux basés sur l'effet d'une rTMS « inhibitrice » à basse fréquence, appliquée sur le cortex moteur sain, ont essayé de répondre aux questions suivantes : la rTMS a-t-elle un intérêt comme thérapie adjuvante aux programmes

Tableau 12 Études de rTMS dans les AVC moteurs.

Articles (AVC moteur)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS à basse fréquence sur le cortex moteur sain (controlésionnel) : AVC aigu ou post-aigu</i>							
Liepert et al., 2007 [245]	12 (AVC post-aigu)	M1 controlésionnel, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 1 séance	Augmentation de la dextérité manuelle (pas la force)	III
Pomeroy et al., 2007 [337]	27 (AVC post-aigu)	M1 controlésionnel, F8	Bobine sham	1 Hz, 120 % SMR	200 chocs, 8 séances	Effet sur l'obtention des PEM (mais pas d'effet sur les paramètres moteurs cliniques)	II
Dafotakis et al., 2008 [78]	12 (AVC post-aigu)	M1 controlésionnel, F8	Stimulation vertex	1 Hz, 100 % SMR	600 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices manuelles	III
Nowak et al., 2008 [305]	15 (AVC post-aigu)	M1 controlésionnel, F8	Stimulation vertex	1 Hz, 100 % SMR	600 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices manuelles et réduction de l'hyperactivité controlésionnelle (IRMF)	III
Khedr et al., 2009 [205]	24 (AVC aigu)	M1 controlésionnel, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 100 % SMR	900 chocs, 5 séances	Amélioration des performances motrices manuelles (sauf la force), supérieure par rapport à la stimulation ipsilésionnelle à haute fréquence	II
Recommandation : effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex moteur sain dans l'AVC moteur (post-)aigu (niveau B)							
<i>rTMS à basse fréquence sur le cortex moteur sain (controlésionnel) : AVC chronique</i>							
Mansur et al., 2005 [268]	10 (AVC chronique)	M1 controlésionnel, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 100 % SMR	600 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices manuelles	III

Tableau 12 (Suite)

Articles (AVC moteur)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Takeuchi et al., 2005 [406]	20 (AVC à 6 mois)	M1 controlésionnel, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1500 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices de la pince pouce-index (accélération, pas la force)	III
Fregni et al., 2006 [125]	15 (AVC chronique)	M1 controlésionnel, F8	Bobine sham	1 Hz, 100 % SMR	1200 chocs, 5 séances	Amélioration des performances motrices manuelles (augmentant avec la durée du traitement)	II
Kirton et al., 2008 [212]	10 (AVC chronique)	M1 controlésionnel, F8	Bobine sham	1 Hz, 100 % SMR	1200 chocs, 8 séances	Amélioration des performances motrices manuelles	II
Takeuchi et al., 2008 [407]	20 (AVC chronique)	M1 controlésionnel, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1500 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices manuelles et de l'efficacité de la rééducation motrice	III
Emara et al., 2010 [101]	40 (AVC post-aigu / chronique)	M1 controlésionnel, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110-120 % SMR	150 chocs, 10 séances	Augmentation de la dextérité manuelle	I
Theilig et al., 2011 [412]	24 (AVC post-aigu / chronique)	M1 controlésionnel, F8	Bobine sham	1 Hz, 100 % SMR	900 chocs, 1 séance	Pas d'amélioration de l'efficacité de la rééducation par stimulation neuromusculaire	III
Recommandation : effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex moteur sain dans l'AVC moteur chronique (niveau B)							
<i>rTMS à haute fréquence sur le cortex moteur lésé : AVC aigu ou post-aigu</i>							
Khedr et al., 2005 [202]	52 (AVC aigu)	M1 lésé, F8	Bobine active inclinée	3 Hz, 120 % SMR	300 chocs, 10 séances	Amélioration sur différentes échelles fonctionnelles	I
Kim et al., 2006 [208]	15 (AVC post-aigu)	M1 lésé, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 80 % SMR	160 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices manuelles	III
Khedr et al., 2009 [205]	24 (AVC aigu)	M1 lésé, F8	Bobine active inclinée	3 Hz, 130 % SMR	900 chocs, 5 séances	Amélioration des performances motrices manuelles (sauf la force), mais inférieure par rapport à la stimulation controlésionnelle à basse fréquence	II

Tableau 12 (Suite)

Articles (AVC moteur)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Chang et al., 2010 [63]	28 (AVC post-aigu)	M1 lésé, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 90% SMR	1000 chocs, 10 séances	Amélioration des performances motrices manuelles pour les AVC sous-corticaux	II
Khedr et al., 2010 [207]	48 (AVC aigu)	M1 lésé, F8	Bobine active inclinée	3 Hz, 130% SMR or 10 Hz, 100% SMR	750 chocs, 5 séances	Amélioration sur différentes échelles fonctionnelles et motrices (idem 3 ou 10 Hz)	I
Recommandation : effet probable de la rTMS à haute fréquence du cortex moteur lésé dans l'AVC moteur (post-)aigu (niveau B)							
<i>rTMS à haute fréquence sur le cortex moteur lésé : AVC chronique</i>							
Malcolm et al., 2007 [265]	19 (AVC chronique)	M1 lésé, F8	Bobine sham	20 Hz, 90% SMR	2000 chocs, 10 séances	Amélioration du SMR (mais pas d'effet sur les paramètres moteurs cliniques)	II
Ameli et al., 2009 [7]	29 (AVC post-aigu / chronique)	M1 lésé, F8	Stimulation vertex	10 Hz, 80% SMR	1000 chocs, 1 séance	Amélioration des performances motrices manuelles pour les AVC sous-corticaux (mais pas pour les AVC corticaux)	III
Emara et al., 2010 [101]	40 (AVC post-aigu / chronique)	M1 lésé, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 80-90% SMR	750 chocs, 10 séances	Augmentation de la dextérité manuelle	I
Recommandation : effet probable de la rTMS à haute fréquence du cortex moteur lésé dans l'AVC moteur chronique (niveau B)							

de réhabilitation?, la rTMS peut-elle avoir un effet direct sur la récupération des fonctions motrices perdues et améliorer le pronostic fonctionnel?

Concernant la première problématique, certains auteurs ont montré un effet bénéfique de la rTMS inhibitrice contrôlée sur la spasticité [190,191] ou la force musculaire [190,406,407], mais ces études restent de classe III ou IV. En revanche, une étude de classe II a démontré un effet bénéfique sur le pourcentage d'obtention des PEM à la stimulation du cortex moteur lésé (qui est corrélé à la récupération d'une excitabilité corticale dans la région de l'AVC moteur) sans que ce résultat se traduise par une amélioration clinique des fonctions motrices [337]. Donc, à ce jour, la rTMS inhibitrice ne peut pas être recommandée spécifiquement comme thérapie adjuvante aux techniques de réhabilitation. Cependant, concernant la deuxième question, plusieurs études contrôlées ont montré que la rTMS inhibitrice du cortex sain pouvait améliorer à court terme la récupération des fonctions motrices. Le nombre et la qualité méthodologique de ces études permettent d'établir une recommandation de niveau B, c'est-à-dire d'efficacité probable (à décliner en fonction du délai de la période post-AVC pendant laquelle est réalisé le protocole de rTMS).

Les travaux de rTMS à haute fréquence sur le cortex atteint sont moins nombreux mais ont paradoxalement tendance à avoir un niveau de preuve supérieur par rapport à la rTMS inhibitrice contrôlée. Ainsi, une étude de classe II a montré un effet de la rTMS couplée à un programme de réhabilitation dans la période post-aiguë [63] et cet effet a été retrouvé dans une deuxième étude de classe I réalisée en post-aiguë, avec une amélioration clinique restant significative à trois mois [101]. Une autre étude s'est par ailleurs intéressée à comparer l'effet de la rTMS entre les AVC corticaux et sous-corticaux et les auteurs n'ont mis en évidence un effet positif qu'en cas d'AVC sous-cortical [7]. Cet effet positif n'a pas pu être retrouvé dans le seul travail où a été étudié le rôle de la rTMS comme thérapie adjuvante à la rééducation fonctionnelle dans des AVC uniquement chroniques (> 1 an) [265] (classe II).

Comme pour la rTMS inhibitrice contrôlée, la rTMS excitatrice ipsilésionnelle atteint le niveau de recommandation B, c'est-à-dire d'efficacité probable, notamment en phase aiguë / post-aiguë. Une seule étude a comparé les deux types de protocole et a montré que la rTMS inhibitrice contrôlée permettait une amélioration plus significative à 3 mois que la rTMS excitatrice ipsilésionnelle [205]. Cependant, il faut rappeler que les niveaux de preuve des études contrôlées publiées sont globalement plus élevés pour la stimulation excitatrice ipsilésionnelle. Enfin, la portée réellement thérapeutique de ces résultats reste à déterminer, notamment en ce qui concerne l'effet à long terme.

Concernant les paradigmes de TBS, deux études de classe II [2,279] et une étude de classe III [408] ont utilisé un protocole de TBS délivré sur le cortex moteur de patients atteints d'AVC moteur. Les deux premières études ont montré un bénéfice de l'application de TBS « inhibitrice » (cTBS) sur le cortex moteur contrôlé sur l'efficacité de protocoles de rééducation et de réentraînement. La troisième étude a en revanche montré qu'un protocole de TBS « excitatrice » (iTBS) du cortex moteur atteint pouvait augmenter son excitabilité et aboutir à une amélioration des performances

motrices de la main parétique. Ces résultats confortent l'hypothèse d'un intérêt probable de la stimulation corticale non invasive dans la rééducation motrice post-AVC, en inhibant le cortex moteur controlatéral à l'AVC ou en excitant le cortex moteur lésé. Cependant, compte tenu du faible volume de publications, aucune recommandation ne peut être spécifiquement émise concernant l'utilisation des paradigmes de TBS dans le « traitement » d'un AVC moteur.

Aphasie

Dans l'aphasie, toutes les études de rTMS ont utilisé une stimulation inhibitrice (à basse fréquence) de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur de l'hémisphère gauche sain (Tableau 13). Il n'existe en effet aucune étude ayant examiné les effets d'une stimulation à haute fréquence du cortex lésé impliqué dans le langage. Comme pour les autres types de dysfonctionnement post-AVC, la rTMS inhibitrice du cortex sain entraînerait une levée de l'inhibition interhémisphérique d'origine controlatérale à la lésion, permettant une reprise des fonctions des régions corticales lésées. Néanmoins, le choix d'une stimulation inhibitrice en territoire sain comporte théoriquement le risque de diminuer à long terme la plasticité cérébrale dans cette région.

La recherche bibliographique (mots clés : rTMS and aphasia and stroke) a montré qu'à côté de huit études de classe IV (cas isolés ou séries de cas), il n'existait que deux études contrôlées de classe II/III ayant utilisé un protocole de rTMS à basse fréquence du cortex sain pour « traiter » une aphasie post-AVC [25,432]. Une première étude a porté sur différents types de patients AVC aphasiques (fluent, non fluent, ou amnésiques) en période post-aiguë [432]. Les patients ont été stimulés à basse fréquence dans la région de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur et des effets positifs significatifs ont été notés. La seconde étude a montré des effets thérapeutiques positifs significatifs et rémanents d'une stimulation à basse fréquence de la partie apicale de l'aire 45 de Brodmann chez des patients atteints d'une aphasie non fluente chronique [25]. Ces effets ont persisté pendant au moins les deux mois suivant la stimulation.

Les autres études rapportées dans ce domaine (cas isolés ou séries de cas) ont été aussi basées sur la stimulation à basse fréquence de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur. La cible de stimulation a été déterminée dans la plupart de ces études par une étude préalable en IRM fonctionnelle [188] ou en déterminant la région donnant la meilleure réponse sur le langage à la rTMS à basse fréquence [154,274,296]. Toutes ces études, bien que non contrôlées et basées sur quelques cas, ont rapporté des effets positifs significatifs de la rTMS à basse fréquence appliquée sur l'équivalent de l'aire de Broca du côté sain. Aussi, compte tenu des résultats de deux études contrôlées de classe II/III, concordant avec plusieurs études non contrôlées, un niveau de recommandation C peut être proposé, en faveur d'une efficacité possible de la stimulation à basse fréquence de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur de l'hémisphère sain chez les patients présentant une aphasie de type Broca.

Il existe deux grands types d'aphasie (non fluente de Broca et fluente de Wernicke), qui relèveraient de deux sites de stimulation différents [153]. Pour l'instant, seule

Tableau 13 Études de rTMS dans l'aphasie.

Articles (aphasie de Broca)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Weiduschat et al., 2011 [432]	10 (AVC post-aigu)	Gyrus frontal inférieur gauche, F8	Stimulation vertex	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Amélioration des performances sur un test de langage	III
Barwood et al., 2011 [25]	12 (AVC chronique)	Gyrus frontal inférieur gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Amélioration des performances de dénomination d'objets	II

Recommandation : effet possible de la rTMS à basse fréquence du gyrus frontal inférieur gauche dans l'aphasie de Broca post-AVC (niveau C).

une étude a rapporté des effets de la stimulation à basse fréquence appliquée au niveau de l'aire de Wernicke droite chez deux patients présentant une aphasie non fluente [189]. Cette étude étant non contrôlée et à faible effectif, aucune recommandation ne peut être émise quant à l'intérêt de la stimulation de l'aire de Wernicke.

Par ailleurs, on mentionnera l'existence d'une seule étude de TBS excitatrice appliquée de façon neuronaviguée sur l'aire de Broca, le site de stimulation ayant été déterminé en IRMf [404]. Cette étude a montré des effets positifs sur la fluence verbale avec une augmentation d'activité en IRMf dans la région lésée après stimulation. Il n'existe en revanche aucune étude ayant examiné les effets d'un paradigme de TBS inhibiteur dans l'aphasie. Aucune recommandation ne peut donc être émise concernant l'application de protocoles de TBS dans ce contexte.

Négligence hémispatale

La négligence hémispatale est définie comme étant l'incapacité de répondre ou de s'orienter vers des stimuli nouveaux présentés dans l'espace controlatéral à une lésion cérébrale. Une négligence peut s'installer chez 30% des patients à la suite d'un AVC dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite. L'atteinte des gyri pariétal postérieur et temporal supérieur droits est à l'origine de la négligence [100]. Bien que ce symptôme constitue un véritable défi pour les kinésithérapeutes, une amélioration satisfaisante prend place spontanément dans la majorité des cas.

Comme pour l'aphasie, toutes les études de rTMS ont utilisé une stimulation inhibitrice (à basse fréquence) de l'hémisphère gauche sain et les effets d'une rTMS excitatrice du cortex atteint n'ont jamais été évalués. Le rôle de la rTMS dans le traitement de la négligence a été exploré dans six études (recherche PubMed avec mots clés : rTMS and *neglect and stroke*) qui se sont particulièrement intéressées à réduire l'hyperfonctionnement du cortex sain en appliquant une stimulation inhibitrice (stimulation tonique prolongée à basse fréquence ou bref train à haute fréquence de type « lésion virtuelle »). Parmi ces études, une seule est contrôlée mais ne porte que sur sept patients (classe III). Cette étude a montré une réduction des erreurs sur la ligne bissectrice pendant une séance de stimulation de type « lésion virtuelle » [310]. Quatre autres études ont examiné les effets des stimulations sur dix jours, mais les résultats n'ont pas été comparés à une condition placebo. En fait, dans deux de ces études, les auteurs ont utilisé comme contrôle un groupe de patients non traités [246,399]. Une de ces études a montré des effets significatifs sur deux semaines et l'autre n'a pas évalué les effets à long terme. Ainsi, vu le faible nombre d'études publiées et de données contrôlées rapportées dans ce domaine à ce jour, il n'est pas possible d'émettre de recommandation concernant l'utilisation de la rTMS dans le traitement de la négligence post-AVC.

Quant aux paradigmes de TBS, ils n'ont été appliqués que dans une seule étude, qui a porté sur l'effet d'une TBS inhibitrice (cTBS) de l'hémisphère sain [306]. Dans cette étude de classe II, des effets significatifs ont été observés à plus de 24 heures d'une stimulation appliquée pendant deux heures. Il ne peut cependant pas être établi de recommandation sur la base de cette seule étude.

Résumé

Les protocoles de rTMS excitatrice appliquée au niveau de l'hémisphère lésé ou de rTMS inhibitrice appliquée au niveau de l'hémisphère sain ont une efficacité probable pour améliorer les performances motrices dans les déficits moteurs post-AVC (niveau B de recommandation), avec des résultats statistiquement significatifs dans des études contrôlées. Il faut cependant souligner que l'intérêt de l'une ou l'autre modalité de stimulation reste à déterminer de façon respective dans les phases aiguë, post-aiguë ou chronique d'un AVC. On notera par exemple que les stimulations excitatrices de la région lésée sont susceptibles de poser plus de problèmes de sécurité (risque comitial notamment) en phase aiguë. Il reste aussi à évaluer l'intérêt à long terme de ces stimulations sur la prise en charge thérapeutique ou les programmes de rééducation des AVC. Ainsi, malgré l'intérêt conceptuel certain et l'efficacité probable de la rTMS dans l'AVC moteur, nous sommes encore loin de pouvoir proposer des stratégies d'utilisation de la rTMS dans la pratique neurovasculaire quotidienne.

Concernant l'aphasie non fluente (aphasie de Broca), il existe une possible efficacité de la rTMS inhibitrice de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur de l'hémisphère sain. Dans les autres types de déficit post-AVC, aucune recommandation de la pratique de la rTMS ne peut être émise à ce jour.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et épilepsie

Au sein des épilepsies, une part significative, dite « pharmacorésistante », ne répond pas favorablement à l'utilisation des médicaments antiépileptiques. Dans cette population, certains patients peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical, visant à réaliser l'exérèse du tissu cérébral à l'origine de l'ensemble des crises. Pour les autres patients, il est important de pouvoir développer des traitements alternatifs, y compris non médicamenteux, incluant les techniques de neurostimulation. La rTMS présente l'avantage d'une technique modulant l'excitabilité corticale, qui joue un rôle majeur dans la survenue des crises épileptiques, rendant ainsi compte de l'intérêt qu'a rapidement soulevé son application dans le domaine des épilepsies. À partir d'une recherche bibliographique dans PubMed (mots clés : rTMS and epilepsy), les articles originaux en langue anglaise concernant l'évaluation clinique de l'efficacité de la rTMS ont été sélectionnés dans cette indication. Seules les études contrôlées portant sur au moins dix patients ont été retenues dans le [Tableau 14](#).

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes

Les premiers résultats cliniques concernant l'efficacité de la rTMS chez des patients épileptiques ont été publiés en 1999 [\[410\]](#). Toutefois, plus de dix ans plus tard, les données de la littérature ne permettent toujours pas d'affirmer avec certitude l'efficacité de la rTMS dans le traitement des épilepsies. Plusieurs facteurs sont susceptibles de rendre compte de l'hétérogénéité des résultats publiés et de la difficulté d'en tirer des conclusions définitives, comme l'ont

souligné des synthèses récentes [\[60,301,365\]](#). Ces réserves sont présentées ci-dessous, ainsi qu'une revue des principaux facteurs pouvant influencer les résultats observés.

Analyse critique des séries publiées

Lors de l'évaluation de l'efficacité d'un nouveau traitement antiépileptique, les répondeurs sont définis comme les sujets bénéficiant d'une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises. Ce sont ces critères qui ont été utilisés dans les principales études portant sur des groupes de patients. Toutefois, il faut relever que seulement quatre études portent sur des populations de patients supérieures à 20 sujets [\[60,127,185,413\]](#). Le problème de la puissance de ces études est donc la première limitation à l'interprétation des résultats.

Une autre limite majeure est l'absence de traitement contrôlé dans la plupart des travaux et leur très faible niveau de preuve : quatre études seulement ont soumis les patients à des stimulations « sham », comparées à la condition de stimulation active [\[60,127,411,413\]](#) ([Tableau 14](#)). Sur ces quatre études, seule celle de Fregni et al. [\[127\]](#) a montré un effet significatif sur la fréquence des crises au niveau du groupe traité. Tergau et al. [\[411\]](#) ainsi que Theodore et al. [\[413\]](#) n'ont objectivé qu'une tendance à la diminution des crises. Quant à Cantello et al., [\[60\]](#) ils ne retrouvent pas d'efficacité clinique alors que les anomalies EEG sont significativement diminuées.

L'hétérogénéité des techniques de stimulation utilisées, en termes de bobines et de fréquences de stimulation utilisées ([Tableau 14](#)), ne permet pas de généraliser ces résultats. Compte tenu de ces limites méthodologiques sérieuses, les recommandations concernant l'utilisation de la rTMS dans l'épilepsie ne dépassent pas le niveau C (efficacité « possible »). En effet, aucune des quatre études contrôlées publiées [\[60,127,411,413\]](#) n'atteint le niveau II en ce qui concerne les résultats « cliniques » (dont le critère majeur n'est pas indépendant des patients, mais évalué sur le calendrier des crises). Cependant, l'analyse « électrophysiologique » qui a été conduite à trois reprises [\[60,127,185\]](#) montre que les anomalies intercritiques (mesurées sur l'EEG) sont significativement diminuées après rTMS.

Facteurs influençant la mesure de l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

L'importance clinique et thérapeutique de la classification des syndromes épileptiques (réponse aux traitements antiépileptiques, pronostic) constitue un facteur susceptible d'influencer les résultats obtenus après rTMS. Toutefois, dans la majorité des études, la spécificité du syndrome épileptique n'a pas été envisagée en tant que telle, et les données ont été interprétées à l'échelle de groupes de patients porteurs de syndromes épileptiques différents, ce qui limite la valeur des analyses effectuées.

Concernant l'épilepsie du lobe temporal (ELT), les résultats négatifs de Theodore et al. [\[413\]](#), qui suggéraient que la localisation mésiale du foyer le rendait moins accessible que la localisation latérale à la rTMS, n'ont pas été confirmés par le travail de Cantello et al. [\[60\]](#).

Les résultats sur les épilepsies du lobe frontal (ELF) (au sein desquelles sont classées les épilepsies partielles continues, EPC) apparaissent plus intéressants car une réduction

Tableau 14 Études de rTMS dans l'épilepsie.

Articles (épilepsie)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Theodore et al., 2002 [413]	24 (10 ELTM, 10 ELTE, 3 ELF, 1 ELP)	Foyer épileptique, C	Bobine active inclinée	1 Hz, 120 % SMR	900 chocs, 10 séances	Pas de réduction significative de la fréquence des crises	III
Tergau et al., 2003 [411]	17 (11 EET, 2 ELTM, 2 multifocales, 2 EG)	Vertex, C	Bobine sham	0,33-1 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Diminution de 30-40% de la fréquence des crises sur 2 semaines après rTMS (uniquement à 0,33 Hz)	III
Fregni et al., 2006 [127]	21 (18 EP, 3 EG)	Foyer épileptique, F8	Bobine sham	1 Hz, 70 % SMR	1200 chocs, 5 séances	Réduction de la fréquence des crises jusqu' 72 % à 2 semaines après rTMS ; réduction des anomalies EEG intercritiques	III
Cantello et al., 2007 [60]	43 (41 EP, 2 EG)	Vertex, C	Bobine active placée sur une bobine non connectée	0,3 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Pas de réduction de la fréquence des crises ; réduction des anomalies EEG ; excitabilité non modifiée	III

Recommandation : effet antiépileptique possible de la rTMS à basse fréquence (cible à déterminer) (niveau C).

durable des crises (motrices) a pu être obtenue par rTMS, surtout quand il existait une dysplasie corticale focale (DCF) sous-jacente (Tableau 14) [50,280,347]. Le niveau de recommandation de ces résultats reste toutefois de grade C compte tenu des faibles effectifs et du caractère ouvert de ces études.

L'étude de Fregni et al. [127], de méthodologie contrôlée et ayant inclus 18 patients affectés d'épilepsie focale (frontale et temporale), aurait pu être intéressante pour renforcer la validité des résultats de rTMS et donc améliorer le niveau de recommandation. Néanmoins, l'analyse des résultats n'a pas tenu compte du type de syndrome épileptique dans cette étude. Enfin, pour les autres syndromes, aucune donnée rigoureusement établie n'est disponible.

Les étiologies. L'étiologie influence probablement l'efficacité de la rTMS car plusieurs travaux font état de bons résultats des stimulations en présence d'une DCF associée à l'épilepsie (Tableau 14). Les cas de DCF sont toutefois uniques la plupart du temps, ce qui suggère un biais de publication (seuls les résultats positifs sont publiés) en dehors de la série contrôlée de Fregni et al. [127]. L'étude de Cantello et al. [60] n'a pas confirmé ces résultats mais seulement deux DCF étaient incluses et les syndromes n'étaient pas spécifiés. Pour Daniele et al. [79], il apparaît dans leur étude ouverte que la stimulation est efficace si le foyer EEG est unique. Le bénéfice n'est pas retrouvé en cas de foyers multiples.

Pour les autres étiologies, aucune conclusion ne peut être tirée de façon affirmative à partir des résultats de la littérature. Deux cas de syndrome de Rasmussen ont été évalués par Rotenberg et al. [355] et Graff-Guerrero et al. [143] : dans le premier cas la rTMS était inefficace alors qu'elle était effective dans le second. Une épilepsie vasculaire avec EPC est décrite par Rotenberg et al. [357] : la rTMS n'était pas efficace. Cantello et al. [60] ont inclus six patients affectés d'épilepsie focale post-traumatique mais une analyse spécifique n'est pas disponible.

Enfin, indépendamment du syndrome épileptique et de l'étiologie, toutes les investigations ont été conduites sur des patients pharmacorésistants dont l'excitabilité cérébrale est par définition difficile à contrôler. Néanmoins, le positionnement de la rTMS comme technique « palliative », c'est-à-dire alternative à la chirurgie pour les épilepsies partielles inopérables, rendait inévitable le recrutement de tels patients pour de tels protocoles.

Les paramètres de stimulation. La fréquence de stimulation utilisée dans les études montrant une diminution de la fréquence des crises [79,127,124,211,372,410,411] est de 1 Hz au maximum (Tableau 14). Il n'a pas été établi qu'une fréquence inférieure à 0,5 Hz soit plus efficace qu'une fréquence de 1 Hz puisque les meilleurs résultats ont été obtenus à 1 Hz par Fregni et al. [127]. Il n'est pas recommandé d'utiliser des fréquences supérieures à 1 Hz, en raison du risque plus élevé d'induction de crises comitiales [430].

La lecture des mêmes travaux indique que l'intensité de stimulation doit être au moins égale à 90 % du SMR. Des effets intéressants ont été obtenus avec une puissance de sortie à 70 % des capacités maximales des stimulateurs [357,430], ce qui correspond sans doute à une intensité de stimulation plus élevée.

Le nombre d'impulsions semble devoir être supérieur ou égal à 1000 par séance ou par jour, ce qui peut être problématique en termes de durée des sessions si la fréquence est très basse (< 0,5 Hz). Cinq jours consécutifs de stimulation semblent souhaitables. Concernant l'EPC, l'efficacité d'une seule session a été mise en évidence dans certaines observations ; dans ce cas, rien n'indique qu'il faille répéter les séances pour maintenir l'effet [143,280,285,357]. Il convient de souligner l'absence d'étude rigoureuse permettant de vérifier ces données de manière contrôlée, en comparant les différentes modalités de stimulation chez un même sujet ou sur des groupes appariés. De même, les données sont manquantes concernant la possibilité d'un effet-dose, comme cela a pu être rapporté dans les hallucinations acoustico-verbales psychotiques. Il est impossible d'établir aujourd'hui que 2000 impulsions par jour soient plus efficaces que 1000 par jour ; ou que cinq jours consécutifs de stimulation soient moins intéressants que dix jours.

Le caractère focal de la stimulation. La focalisation de la stimulation avec des bobines en figure de 8 semble préférable puisque les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec ce type de bobine ciblant le foyer EEG [79,127,124,356,357,372]. La négativité de l'étude de Cantello et al. [60] qui avait eu recours à une bobine circulaire au vertex, ou le faible effet obtenu avec une bobine circulaire dans l'étude de Tergau et al. [411] ou de Kinoshita et al. [211] va aussi dans ce sens.

Néanmoins, les résultats favorables issus des travaux de Tergau et al. [410] et de Joo et al. [185] qui ont aussi utilisé une bobine circulaire, contrebalancent cette hypothèse. Pour des raisons déjà évoquées plus haut, le manque de robustesse des résultats ne permet pas d'être affirmatif.

Enfin la rTMS appliquée au niveau du cervelet a fait l'objet d'observations en ouvert et non reproduites par d'autres équipes [54].

Sécurité d'utilisation chez les patients épileptiques

Les données générales concernant la sécurité d'utilisation ont déjà été discutées. Des études complémentaires, uniquement centrées sur l'utilisation de la technique chez les patients épileptiques révèlent que la rTMS est sûre dans ce contexte. Bae et al. [19] font état de l'absence d'effets secondaires dans 83 % des cas. Pour les 17 % restant, le principal effet indésirable est une céphalée transitoire, peu intense et accessible aux traitements antalgiques simples (pas de caractéristiques migraineuses). L'autre effet secondaire le plus fréquent est une impression d'inconfort non spécifique (ou asthénie).

L'effet secondaire le plus redouté est la survenue d'une crise épileptique pendant et/ou au décours d'une session de rTMS. Il est rare puisqu'il n'a concerné que 1 % des cas (quatre occurrences sur 280 patients traités [19]). Un travail de la même équipe [356] relate cinq autres cas de crises survenues en cours de sessions chez des patients jeunes (âge moyen = 15,4 ans) et dont la fréquence des crises était élevé (une crise par jour au moins et jusqu'à dix par jour). Ces événements survenus en cours de session présentaient la séméiologie habituelle des crises des patients ; ils n'ont pas été plus intenses ni suivis d'une période post-ictale plus marquée. La survenue de ces crises n'a par ailleurs pas empêché trois des cinq patients de bénéficier d'une réduction de la

fréquence des crises dans les jours qui suivirent les sessions de rTMS.

Perspectives et développements ultérieurs nécessaires

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion définitive en faveur ou en défaveur de l'utilisation de la rTMS comme traitement des épilepsies. En raison de l'hétérogénéité des populations étudiées ou des paramètres de stimulation utilisés. Une efficacité « possible » (niveau C) est au mieux attendue, ce qui maintient pour l'instant la rTMS dans le champ expérimental pour cette indication, bien qu'une méta-analyse récente a montré que l'amplitude de l'effet placebo était relativement faible [20]. Toutefois, l'étude contrôlée de Fregni et al. [127] suggère, avec toutes les réserves déjà émises, une situation épileptologique possiblement plus favorable à la rTMS, qui est l'épilepsie focale de la convexité (frontocentrale), symptomatique d'une malformation du développement cortical. Pour ce type d'épilepsie, un effet thérapeutique est attendu si la rTMS est appliquée en ciblant le foyer EEG avec une sonde en figure de 8, à la dose d'au moins 1000 chocs par jour, pendant au moins cinq jours consécutifs.

Il n'y a pas d'arguments à ce jour pour privilégier un ciblage du foyer en utilisant des repères de surface plutôt que des données de neuronavigation IRM. Les travaux futurs devront prendre en compte cette possibilité de bénéficier de l'imagerie cérébrale pour mieux définir la cible de stimulation.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et acouphènes

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) n'est utilisée que de façon récente dans la prise en charge des acouphènes subjectifs [252]. Cet emploi résulte du développement de modèles centraux de génération et d'entretien des acouphènes subjectifs invalidants. En substance, si l'acouphène fait généralement suite à une lésion cochléaire aiguë (traumatisme sonore aigu, otite, toxicité médicamenteuse...) ou chronique (traumatisme sonore chronique, presbycusie...), ce seraient les modifications centrales, induites par cette déafférentation auditive, qui constitueraient le corrélât neural de la perception acouphénique témoignant de la plasticité neurale des voies auditives corticales et sous-corticales [97].

De nombreux travaux expérimentaux chez l'animal [303] ainsi que les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale [230], montrent une réorganisation et/ou une hyperactivité des cortex auditifs et viennent à l'appui de ces modèles neurophysiologiques. C'est ce dysfonctionnement cortical qui est la cible des tentatives récentes de neuro-modulation par rTMS, voire par implantation d'électrodes épidermiques à demeure.

L'objectif de la rTMS est de tenter de moduler l'activité des cortex auditifs pour pallier ces dysfonctionnements. La majorité des études cliniques conduites en matière d'acouphène l'a été avec des protocoles en basse fréquence (1 Hz avec plus de 1000 impulsions par séance) lors de séances quotidiennes répétées sur une période de cinq à dix jours avec ciblage anatomique ou fonctionnel

des cortex temporaux (cortex auditifs primaires et secondaires). Quelques études ont également évalué l'efficacité de séances uniques, de stimulations de haute fréquence ou bien de stimulations appliquées sur des aires corticales extra-auditives [216].

Analyse des résultats

Les méthodologies et résultats des études contrôlées réalisées sur au moins dix patients acouphéniques et retrouvées dans PubMed (mots clés : rTMS and tinnitus) sont colligés dans le Tableau 15.

On peut considérer à partir de l'analyse des données de la littérature que l'efficacité de la rTMS en session unique présente un niveau de preuve bas, de rang C (efficacité possible), puisque qu'aucune étude ne dépasse, en qualité, le niveau III. Au contraire l'efficacité de la rTMS en sessions multiples (portant sur plusieurs centaines de patients) atteint un niveau de preuve plus élevé, de rang B (efficacité probable), avec au moins deux études de niveau II et plusieurs études de niveau III positives.

On soulignera cependant que de nombreuses incertitudes persistent actuellement quant à la pertinence de l'emploi de la rTMS comme moyen thérapeutique à long terme dans cette indication. L'effet positif est, en effet, généralement décrit comme partiel (la disparition totale de l'acouphène est rare) et temporaire (variant de quelques jours à quelques mois) avec de grandes variations inter-individuelles [251]. Pour plusieurs auteurs, cet effet est dose-dépendant [335,348]. Il semble que ce sont les patients qui ont des acouphènes récents de moins de deux ans avec des seuils auditifs corrects qui sont les plus à même de bénéficier de l'effet favorable de la rTMS. Cela pourrait témoigner d'une moins grande réversibilité des anomalies morphologiques ou fonctionnelles corticales associées aux acouphènes anciens ou aux déafférentations sévères [217].

Concernant les paramètres de stimulation, il faut souligner que la plupart des études utilisent un paradigme de stimulation à basse fréquence, ayant de ce fait un objectif de produire un effet « inhibiteur » sur des aires corticales auditives considérées comme devant être hyperactive en présence d'acouphènes. Cependant, une étude [206] a mis en évidence une efficacité plus importante et prolongée de stimulations à haute fréquence (25 Hz) avec cinq patients sur 14 indemnes d'acouphènes un an après la stimulation dans le groupe 25 Hz, contre 0/14 dans le groupe placebo, 1/14 dans le groupe 1 Hz et 4/14 dans le groupe 10 Hz. De même l'emploi de paramètres de stimulation à haute fréquence de type « burst » permettrait de diminuer les acouphènes et d'améliorer l'état émotionnel [67]. Ce type de protocole pourrait influencer de façon différente les acouphènes de type tonal (implication des voies lemniscales tonotopiques) et ceux de type bruit blanc ou bande étroite (implication des voies extralemniales non tonotopiques) [85]. Des études utilisant une imagerie fonctionnelle à visée prédictive avant traitement par rTMS rapportent une corrélation entre l'efficacité thérapeutique de la rTMS sur les acouphènes et l'activation en réponse à une stimulation sonore non seulement des aires auditives primaires, mais également du cortex auditif secondaire et d'aires impliquées dans les processus associatifs de haut niveau comme le cortex cingulaire antérieur [336]. La rTMS pourrait également servir de

Tableau 15 Études de rTMS dans les acouphènes.

Articles (acouphènes)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>Séances uniques</i>							
Plewnia et al., 2003 [334]	14	CxTP, F8	Stimulation d'aires non auditives et bobine active inclinée	10 Hz, 120% SMR	30 chocs, 1 séance	Positifs (58% répondeurs) après stimulation temporopariétale gauche	III
De Ridder et al., 2005 [83]	114	Cortex auditif controlatéral à acouphène, F8	Bobine active inclinée	1,5/10/20 Hz, 90% SMR	200 chocs, 1 séance	Positifs (53% répondeurs); meilleurs résultats à 20 Hz pour les acouphènes anciens	III
Folmer et al., 2006 [120]	15	CxTP, F8	Bobine sham bruyante	10 Hz, 100% SMR	150 chocs, 1 séance	Positifs (40% répondeurs)	III
Londero et al., 2006 [252]	13	Zone d'activation auditive IRMf, F8	Stimulation d'aires non auditives	1/10 Hz, 120% SMR	1200 chocs (1 Hz) / 30 chocs (10 Hz), 1 séance	Positifs à 1 Hz (63% répondeurs)	III
De Ridder et al., 2007 [85]	46	Cortex auditif controlatéral à acouphène, F8	Bobine active inclinée	5/10/20 Hz « tonic » ou « burst », 90% SMR	200 chocs, 1 séance	Stimulation « burst » plus efficace que stimulation « tonic » pour les acouphènes de type « bruit »; pas de différence pour les acouphènes de type « fréquence ».	III
Lorenz et al., 2010 [260]	10	Cortex auditif controlatéral à acouphène, F8	Bobine active inclinée	1/10 Hz, c/iTBS	1000 chocs (1 Hz) / 50 chocs (10 Hz), 1 séance	Positifs; effet corrélé à la variation des « auditory steady-state responses » mesurées par MEG	III
Recommandation : effet possible de la rTMS (cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les acouphènes en séance unique (niveau C)							
<i>Séances répétées</i>							
Kleinjung et al., 2005 [215]	14	Zone d'activation auditive TEP, F8	Bobine sham	1 Hz, 110% SMR	2000 chocs, 5 séances	Positifs (effet prolongé jusqu'à 6 mois)	III
Rossi et al., 2007 [348]	16	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 120% SMR	1200 chocs, 5 séances	Positifs (pas d'effet prolongé)	III

Tableau 15 (Suite)

Articles (acouphènes)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Khedr et al., 2009 [206]	66	CxTP gauche, F8	Stimulation d'aires non auditives	1/10/25 Hz, 100% SMR	1500 chocs, 10 séances	Positifs (effet prolongé jusqu'à 4 mois) ; effet moins prononcé si acouphène ancien	II
Anders et al., 2010 [8]	42	Cortex auditif, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110% SMR	1500 chocs, 10 séances	Positifs (concernant l'effet à 3-6 mois de la stimulation, mais négatifs concernant l'effet initial)	II
Marcondes et al., 2010 [272]	20	Cortex temporal supérieur gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 110% SMR	1020 chocs, 5 séances	Positifs (effet prolongé jusqu'à 6 mois) ; effet corrélé à une diminution d'activité des cortex temporaux inférieurs en SPECT	III
Chung et al., 2011 [67]	22	Cortex auditif gauche, F8	Bobine sham	TBS 5 Hz, 80% SMR	900 chocs, 10 séances	Positifs ; effet plus marqué sur les composantes émotionnelles des questionnaires acouphènes	III
Mennemeier et al., 2011 [281]	21	Zone d'activation auditive TEP, F8	Bobine sham	1 Hz, 110% SMR	1800 chocs, 5 séances	Positifs (43% répondeurs, 33% amélioration) ; pas de corrélation avec les variations d'activité PET	III
Picirillo et al., 2011 [330]	14	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 110% SMR	1500 chocs, 14 séances	Négatifs	III

Recommandation : effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal (côté ?) sur les acouphènes en séances répétées (niveau B)

test préimplantatoire avant la mise en place, par voie neurochirurgicale, d'électrodes de stimulation ép durales pour les patients les plus invalidés en échec des thérapeutiques conventionnelles qu'elles soient médicamenteuses, sonores ou psychothérapeutiques [84]. Ces données sont cependant trop peu nombreuses et disparates ou non répliquées pour dégager des recommandations claires.

Problèmes méthodologiques

De nombreux problèmes méthodologiques et pratiques restent également à résoudre avant de pouvoir envisager une diffusion de la rTMS en pratique courante dans cette indication thérapeutique. Les études disponibles ne permettent pas de répondre de façon définitive à ces interrogations.

Cela concerne en particulier la méthode adéquate de ciblage de la zone à stimuler. Aucune certitude n'est acquise quant à savoir s'il est préférable de réaliser un ciblage par imagerie fonctionnelle (IRMf, TEP, MEG) de façon à appliquer la rTMS sur la zone la plus dysfonctionnelle ou bien un ciblage anatomique centré sur les cortex auditifs primaire (gyrus de Heschl) ou secondaire. L'apport clinique de l'emploi des techniques de neuronavigation pour le ciblage n'est pas clairement démontré [229]. La latéralisation de la stimulation est également sujette à débat. Doit-on stimuler le cortex controlatéral à l'acouphène en cas d'acouphène unilatéral? Quel côté stimuler en cas d'acouphène bilatéral [82]? On insistera aussi sur le fait que bien peu de services ORL disposent aujourd'hui de stimulateurs magnétiques ou de systèmes de neuronavigation indispensables au ciblage cortical. L'importance quantitative et qualitative des « ressources humaines » nécessaires à ce type d'activité constitue certainement une importante limitation à la diffusion de cette technique dans une indication audiolologique hors du cadre de la recherche clinique. Enfin, et même si la rTMS est une technique réputée sûre, quelques précautions méritent d'être respectées essentiellement en raison du risque théorique de déclencher une crise comitiale et du caractère bruyant (> 90 dB) des stimulations. Ce dernier a été récemment décrit comme pouvant diminuer transitoirement l'amplitude des otoémissions acoustiques provoquées, reflet des mécanismes cochléaires actifs [421]. Malgré l'absence de toxicité auditive reconnue, certains patients peuvent se plaindre de l'aggravation d'une hypersensibilité douloureuse aux bruits après rTMS. Il a également été décrit la possibilité d'intensification d'acouphènes après rTMS ciblant les régions préfrontales dans le cadre du traitement de la dépression [271].

Conclusion

La rTMS est une méthode non invasive permettant de moduler l'activité cérébrale. Elle peut être appliquée sur les cortex temporo-pariétaux de façon à interagir avec l'hyperactivité dysfonctionnelle qui constituerait le corrélat neural de la perception acouphénique. La rTMS a fait la preuve de sa probable efficacité, qui est généralement partielle et temporaire, mais toutefois supérieure au placebo dans la prise en charge des acouphènes subjectifs. Son application en pratique courante reste cependant encore soumise à de nombreuses incertitudes théoriques et certains obstacles persistent quant à sa faisabilité dans un contexte de routine clinique.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et psychiatrie : généralités

Depuis une vingtaine d'années, un grand nombre d'études proposent d'utiliser la rTMS dans le traitement des états dépressifs, ainsi que dans d'autres indications psychiatriques. Cette littérature s'est peu à peu étoffée et la qualité méthodologique des travaux s'est améliorée en même temps que les paramètres de traitement évoluaient. Compte tenu de son efficacité et de sa simplicité d'emploi, la place de cette technique dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition, constitue un enjeu important d'autant que plusieurs pays ont d'ores et déjà validé son utilisation dans plusieurs indications.

En France, le nombre de centres utilisant la rTMS pour traiter des pathologies psychiatriques est conséquent et de nouveaux établissements envisagent de mettre en place cette technique mais le cadre légal demeure peu clair : doit-on réserver cette technique à des protocoles de recherche ou peut-on élargir son utilisation en routine? Mais dans ces conditions, comment positionner la rTMS : en première intention? lors de résistance? en potentialisation? Et quelle place donner dans la nomenclature à un acte qui ne fait pas encore l'objet d'une reconnaissance officielle par les autorités, par exemple dans la classification commune des actes médicaux?

Dans ce chapitre, nous présenterons successivement les données concernant le traitement des troubles anxieux, de l'épisode dépressif caractérisé et des symptômes associés à la schizophrénie afin de proposer des recommandations concernant l'efficacité mais aussi les paramètres de stimulation à utiliser préférentiellement dans ces indications.

Troubles anxieux

Les troubles anxieux tels que le TOC, le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) et les TP sont actuellement pris en charge sur le plan thérapeutique par une chimiothérapie antidépressive et/ou par des psychothérapies dont les thérapies cognitivo-comportementales qui ont fait la preuve de leur efficacité. Cependant, pour certains patients, ces traitements restent insuffisants pour contrôler les symptômes. Selon la Haute Autorité de Santé, seuls 20% des patients souffrant de TOC sont en rémission complète et 66% sont améliorés par les traitements. Ainsi, et à la faveur des développements cliniques récents, la rTMS pourrait être utilisée comme un traitement potentiel de la symptomatologie anxieuse résiduelle.

Syndrome de stress post-traumatique. Actuellement, seules quelques études ont évalué l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le PTSD. À partir de la recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés : rTMS and PTSD), seules deux études contrôlées ayant inclus au moins dix patients ont été retenues dans notre analyse (Tableau 16). Ces études sont basées sur une stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (CxPFDL) et montrent des résultats assez homogènes mais portent sur de faibles effectifs, avec des différences sur le côté de la cible corticale utilisée, sur les paramètres de stimulation, sur l'existence ou non d'une coprescription médicamenteuse, sur le caractère chronique et résistant ou non du trouble. Ces variations limitent la portée de ces résultats et leur généralisation. Le

Tableau 16 Études de rTMS dans les états de stress post-traumatiques.

Articles (stress post-traumatique)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Cohen et al., 2004 [69]	24	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1/10 Hz, 80% SMR	100 chocs (1 Hz) ou 400 chocs (10 Hz), 10 séances	Positifs (réduction de 29% des scores de la PTSD check-list, de 39% de l'échelle de PTSD, et des sous-scores de la CAPS; effet supérieur pour 10 Hz par rapport à 1 Hz)	III
Boggio et al., 2009 [39]	30	CxPFDL droit ou gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80% SMR	10 séances	Positifs (réduction significative des scores de la PTSD checklist et de la CAPS; effet supérieur pour la stimulation droite par rapport à la gauche)	III

Recommandation : effet possible de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral (côté de la cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les états de stress post-traumatiques (niveau C).

classement de ces études est de niveau III, ce qui aboutit à un niveau de recommandation de grade C (efficacité possible) quant à l'efficacité de la rTMS du CxPFDL dans le traitement du PTSD.

Trouble obsessionnel compulsif. Quelques études thérapeutiques ont été réalisées dans cette indication. La rTMS pourrait présenter un intérêt thérapeutique dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) si elle permet une diminution de l'hyperactivité des circuits impliqués dans ce trouble. Les études publiées présentent en fait des protocoles de stimulation très différents en fonction des hypothèses physiopathologiques retenues.

À partir de la recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés : rTMS and *obsessional compulsive disorder*), sept études contrôlées ayant inclus au moins dix patients ont été retenues dans notre analyse (Tableau 17). Les résultats de ces différentes études publiées sont contradictoires, puisque 3 études sont négatives et quatre sont positives quant à leur efficacité sur les TOC. Cela s'explique en partie par la grande hétérogénéité des critères d'inclusion et des paramètres de stimulation. Dans ces conditions, et du fait également du faible nombre d'études et de patients inclus dans ces études, et de leur rang de classement (III en général), il n'est possible au mieux que de retenir une efficacité possible (grade C) sur les TOC de la rTMS à basse fréquence appliquée sur le cortex préfrontal. Pour d'autres protocoles, aucune recommandation n'est envisageable. En fait, les données de la littérature ne permettent pas de conclure de manière définitive quant à l'utilité thérapeutique de la rTMS dans le traitement des TOCs. Nous sommes de fait en accord avec le NICE (<http://www.nice.org.uk/> : CG026NICEguideline) et la méta-analyse de Slotema et al. [395] qui proposent de ne pas retenir le TOC comme indication de la rTMS. Pour des études futures, il semble que le ciblage de l'AMS avec une stimulation à basse fréquence puisse être intéressant. Mais seule une étude contrôlée a montré l'intérêt potentiel de cette approche, qui nécessite donc une confirmation [270].

Trouble panique et anxiété généralisée. L'application thérapeutique de la rTMS dans les autres troubles anxieux concerne essentiellement le trouble de panique (TP) et les attaques de panique (AP) (cinq études publiées à ce jour). Une seule étude a été réalisée sur le trouble anxieux généralisé (TAG). Les résultats de ces différentes études sont contradictoires. Les critères d'inclusion, les paramètres de stimulation et les méthodes d'évaluation sont très hétérogènes. Le niveau de preuve reste insuffisant, avec une seule étude contrôlée dont les résultats sont négatifs (niveau II/III). Cela ne permet pas de conclure et d'émettre une recommandation quant à l'utilité thérapeutique de la rTMS dans le traitement du TP et du TAG.

Méta-analyses et revues de la littérature dans les troubles anxieux. Ainsi, les études de rTMS dans les troubles anxieux sont globalement hétérogènes sur le plan des méthodes et des résultats. Les études présentent des limites importantes en ce qui concerne notamment le faible nombre de patients inclus, le manque de standardisation des paramètres de stimulation et des critères d'évaluation, la co-médication non contrôlée, le manque de définition des critères d'inclusion et de non inclusion, le manque de données concernant le suivi après traitement, la représentativité des patients traités, et l'absence d'étude en intention

Tableau 17 Études de rTMS dans les troubles obsessionnels compulsifs.

Articles (troubles obsessionnels compulsifs)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS à haute fréquence</i>							
Greenberg et al., 1997 [144]	12	CxPFDL droit ou gauche, F8	Stimulation vertex	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 1 séance	Diminution du besoin de mouvements et amélioration de l'humeur après stimulation droite	III
Sachdev et al., 2007 [364]	18	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, SMR	10 chocs, 20 séances	Pas d'effet sur l'échelle YBOCS, même après des séances répétées	III
Sarkhel et al., 2010 [373]	42	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	8000 chocs, 10 séances	Pas d'effet sur l'échelle YBOCS	III
Pas de recommandation							
<i>rTMS à basse fréquence</i>							
Alonso et al., 2001 [5]	18	CxPFDL droit, sonde circulaire	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 18 séances	Pas d'effet sur l'échelle YBOCS et HDS	III
Prasko et al., 2006 [339]	33	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	1800 chocs, 10 séances	Pas d'effet significatif par rapport à la condition placebo	II
Ruffini et al., 2009 [360]	23	Cortex orbito-frontal gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 80 % SMR	600 chocs, 15 séances	Amélioration sur l'échelle YBOCS persistant jusqu'à 10 semaines après la fin des séances	III
Mantovani et al., 2010 [270]	21	AMS bilatérale, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 100 % SMR	1200 chocs, 20 séances	Positifs (67 % de répondants ; réduction de 25 % du score YBOCS)	III
Recommandation : possiblement pas d'effet de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral à basse fréquence sur les troubles obsessionnels compulsifs (niveau C)							

de traiter. Ainsi, les données actuelles ne permettent pas de conclure globalement à un intérêt de la rTMS dans le traitement des troubles anxieux [318,331,395,431,440] (<http://www.nice.org.uk/> : CG113NICEguideline).

Dépression

La dépression est une affection fréquente dont la prévalence annuelle varie entre 5 et 15 %, suivant les études menées dans la population générale. D'après les recommandations de bonne pratique et les références médicales (« Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte », Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, octobre 2006), environ un tiers des patients ne répondent pas à un premier traitement antidépresseur au terme de quatre à huit semaines de traitement. Or, la prise en charge adéquate du premier épisode dépressif est d'autant plus importante que la dépression est une affection qui tend à récidiver (dans 50 à 85 % des cas) ou à devenir chronique (20 % des épisodes dépressifs). Dans ce cas, les alternatives thérapeutiques peuvent être l'augmentation de la posologie médicamenteuse, le changement d'antidépresseur, les associations d'antidépresseurs, l'association d'une psychothérapie de type thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie interpersonnelle, ou le recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT). Dans cet arbre décisionnel et à l'heure actuelle, la place de la rTMS n'est pas clairement définie.

Historiquement, l'effet de la TMS sur l'humeur a été découvert de façon fortuite à partir d'explorations en neurophysiologie [35]. Le choix des cibles corticales dans le traitement des troubles de l'humeur par rTMS repose sur les anomalies biologiques qui sous-tendent ces troubles. Les données actuelles en imagerie cérébrale montrent chez les patients déprimés une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose et d'oxygène dans les régions frontales gauches [199] reflet d'un hypométabolisme, qui s'oppose à un hyper métabolisme préfrontal droit [27]. Au niveau électrophysiologique les études montrent une asymétrie de l'excitabilité corticale avec une hypoexcitabilité de l'hémisphère gauche et une hyperexcitabilité de l'hémisphère droit [248,321]. La région du cortex préfrontal dorsolatéral (CxPFDL) est facilement accessible par la TMS et est connectée au système limbique (striatum, thalamus, et cortex cingulaire antérieur) [21,325,327], qui est impliqué dans la régulation de l'humeur. La rTMS corrigerait les anomalies observées au niveau de la modulation du débit sanguin cérébral préfrontal (dans le même sens qu'un traitement antidépresseur médicamenteux ou l'ECT) [302] et aurait un effet sur les systèmes de neuromédiation, les facteurs neurotrophiques et l'excitabilité corticale.

Ces données expliquent que deux axes principaux de recherche ont été développés dans le traitement des dépressions par rTMS : utilisation de hautes fréquences (à visée excitatrice) sur le CxPFDL gauche (a priori hypoactif dans la dépression) d'une part, ou utilisation de basses fréquences (à visée inhibitrice) sur le CxPFDL droit (a priori hyperactif dans la dépression) d'autre part [135,214,400].

Méthodologie de la recherche bibliographique et résultats généraux. Une revue exhaustive de la littérature dans PubMed sur le sujet (mots clés : [repetitive] TMS and depression

and efficacy) fait ressortir 530 références. Ces références ont été sélectionnées dans un premier temps en intégrant comme limites : (randomized) clinical trial, review, meta analysis. Le nombre d'études sélectionnées se réduit à 178. Ensuite une sélection manuelle des articles a été réalisée, en ne retenant que les études prospectives, contrôlées (versus comparateur et/ou placebo), et comprenant un minimum de 10 sujets par groupes, publiées entre 1995 et 2010. Une série de 48 études contrôlées a finalement été retenue : 35 études se sont intéressées à l'efficacité de la rTMS haute fréquence du CxPFDL gauche ; cinq à la rTMS basse fréquence du CxPFDL droit ; trois au traitement bilatéral et cinq ont comparé rTMS haute fréquence à gauche et basse fréquence à droite. L'ensemble des études est détaillé dans le Tableau 18.

Parmi les études sélectionnées, nous retrouvons une hétérogénéité d'objectifs et de paramètres de traitement proposés. Certaines études ont comparé spécifiquement la rTMS à différentes fréquences, sur différentes cibles, et/ou avec un traitement placebo. D'autres études ont testé l'influence des paramètres de stimulation (intensité – fréquence – latéralisation – priming). Enfin, plusieurs études ont testé l'effet potentialisateur de l'association de la rTMS avec les traitements médicamenteux. Mais globalement deux types de protocole se sont imposés : la stimulation à haute fréquence du CxPFDL gauche et la stimulation à basse fréquence du CxPFDL droit.

Lorsque l'on regarde l'évolution dans le temps de la qualité méthodologique des études publiées, il apparaît que les travaux rapportés avant 2000 présentent une plus grande hétérogénéité tant en ce qui concerne le choix des paramètres de stimulation que les populations cibles. Les résultats s'en ressentent sur le plan de l'efficacité thérapeutique.

Le nombre de patients déprimés inclus au total dans cette revue est supérieur à 2000, avec 29 études sur 51 ayant porté sur au moins 30 patients. Concernant la puissance de ces études, les travaux issus des études multicentriques nord-américaines [136,312] sont remarquables par le nombre important de patients traités (301 et 199) et le contrôle du traitement pharmacologique (études en bras parallèles d'une condition active versus condition 'sham').

Efficacité globale de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans les études sélectionnées. Lorsque l'on prend en compte l'ensemble des 35 études contrôlées contre placebo portant sur la stimulation du CxPFDL gauche, nous retrouvons 15 études négatives et 20 positives (dont six de niveau I, 11 de niveau II et 3 de niveau III). En particulier deux études positives de forte puissance et de qualité méthodologique de niveau I démontrent l'efficacité de la rTMS haute fréquence délivrée au niveau du CxPFDL gauche dans le traitement des dépressions unipolaires n'ayant pas répondu à au moins un traitement antidépresseur avec une puissance calculée de 87 % [136,312]. Ces résultats ont constitué un argument de poids pour que la *food and drug administration* aux États-Unis donne son accord pour « l'indication de la rTMS dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) ayant résisté à au moins un traitement médicamenteux antidépresseur » en novembre 2009. Par ailleurs, les méta-analyses montrent toutes un effet antidépresseur significatif de la rTMS allant d'intensité modéré à moyen (cf. [99]).

Tableau 18 Études de rTMS dans la dépression.

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche</i>							
Pascual-Leone et al., 1996 [323]	17	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée ou autres sites de stimulation active	10 Hz, 90 % SMR	2000 chocs, 5 séances	Positifs (24 % répondeurs, 48 % amélioration)	III
George et al., 1997 [134]	24	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (8 % répondeurs, 16 % amélioration)	II
Loo et al., 1999 [253]	18	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Négatifs (0 % répondeurs, 23 % amélioration)	II
Berman et al., 2000 [32]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (10 % répondeurs, 35 % amélioration)	II
Eschweiler et al., 2000 [104]	12	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Négatifs (0 % répondeurs, 23 % amélioration)	II
George et al., 2000 [135]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20/5 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (20 Hz : 30 % répondeurs, 28 % amélioration ; 5 Hz : 60 % répondeurs, 48 % amélioration)	III
Garcia-Toro et al., 2001 [130]	35	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Positifs (29 % répondeurs, 30 % amélioration) ; 29 % des non-répondeurs à la rTMS sham répondront ultérieurement à la rTMS active	I
Manes et al., 2001 [267]	20	CxPFDL gauche, F8	Stimulation vertex	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 5 séances	Négatifs (30 % répondeurs, 37 % amélioration)	III
Boutros et al., 2002 [47]	21	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	20 Hz, 90 % SMR	800 chocs, 10 séances	Négatifs (25 % répondeurs, 29 % amélioration)	II
Padberg et al., 2002 [314]	31	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 90-100 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Positifs (20-30 % répondeurs, 15-30 % amélioration)	II
Loo et al., 2003 [256]	19	CxPFDL droit + gauche, F8	Bobine inactive	15 Hz, 90 % SMR	1800 chocs, 15 séances	Négatifs (22 % répondeurs, 24 % amélioration)	II
Nahas et al., 2003 [299]	23	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (36 % répondeurs, 25 % amélioration)	II

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fregni et al., 2004 [122]	42	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham et/ou fluoxetine	15 Hz, 110 % SMR	3000 chocs, 10 séances	Négatifs (43 % répondeurs, 38 % amélioration) ; amélioration pendant plus de 2 mois après rTMS idem fluoxetine, avec moins d'effets secondaires	II
Hausmann et al., 2004 [157]	25	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	20 Hz, 100 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (46 % amélioration)	III
Holtzheimer et al., 2004 [167]	15	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (29 % répondeurs, 32 % amélioration), mais rTMS plus efficace si épisode plus récent	III
Jorge et al., 2004 [186]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (30 % répondeurs, 38 % amélioration)	II
Koerselman et al., 2004 [222]	52	CxPFDL gauche, C	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Négatifs (19 % amélioration)	II
Mosimann et al., 2004 [290]	24	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (6 % répondeurs, 20 % amélioration)	II
Rossini et al., 2005 [352]	54	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	15 Hz, 80-100 % SMR	600 chocs, 10 séances	Positifs (80 % SMR : 28 % répondeurs ; 100 % SMR : 61 % répondeurs)	II
Rossini et al., 2005 [353]	99	CxPFDL gauche, F8 + escitalopram, sertraline, ou venlafaxine	Bobine active inclinée	15 Hz, 100 % SMR	900 chocs, 10 séances	Positifs (51 % répondeurs à deux semaines ; 80 % répondeurs à 5 semaines)	II
Rumi et al., 2005 [361]	46	CxPFDL gauche, F8 + amitryptiline	Bobine sham	5 Hz, 120 % SMR	1250 chocs, 20 séances	Positifs (95 % répondeurs, 57 % amélioration) ; rTMS augmente et accélère l'efficacité de l'amitryptiline	I

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Su et al., 2005 [403]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20/5 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (20 Hz : 60 % répondeurs, 58 % amélioration ; 5 Hz : 60 % répondeurs, 54 % amélioration)	II
Avery et al., 2006 [18]	68	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 15 séances	Positifs (31 % répondeurs)	I
Anderson et al., 2007 [9]	29	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 20 à 30 séances	Positifs (43 % répondeurs, 55 % amélioration)	II
Bortolomasi et al., 2007 [45]	19	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	800 chocs, 5 séances	Positifs (diminution significative des scores HDRS et Beck à 1 et 4 semaines)	III
Herwig et al., 2007 [158]	127	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (31 % répondeurs)	II
Loo et al., 2007 [257]	38	CxPFDL gauche, F8	Bobine inactive	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 20 séances	Positifs (sur le score MADRS dès la 2 ^e semaine et se poursuit jusqu'à 6 semaines)	I
O'Reardon et al., 2007 [312]	301	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 120 % SMR	3000 chocs, 10 à 30 séances	Positifs (23 % répondeurs)	I
Bretlau et al., 2008 [51]	49	CxPFDL gauche, F8	Bobine inactive	8 Hz, 90 % SMR	1289 chocs, 10 séances	Positifs (33 % répondeurs)	II
Jorge et al., 2008 [187]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Positifs (33 % répondeurs)	II
Mogg et al., 2008 [287]	59	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Négatifs (32 % répondeurs)	I
Carretero et al., 2009 [62]	28	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 20 séances	Négatifs (22 % de réduction du score HDRS)	II
George et al., 2010 [136]	199	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 120 % SMR	3000 chocs, 10 à 30 séances	Positifs (sur la rémission)	I
Paillere-Martinot et al., 2010 [315]	48	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 90 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (pour la rTMS guidée sur la zone d'hypometabolisme frontal si localisée à gauche)	II

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Triggs et al., 2010 [420]	48	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	5 Hz, 100 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (baisse de 9 points sur l'HDRS mais non significative)	II
Recommandation : effet antidépresseur certain de la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (niveau A)							
<i>rTMS à basse fréquence du cortex préfrontal droit</i>							
Klein et al., 1999 [214]	70	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	120 chocs, 10 séances	Positifs (49 % répondeurs, 47 % amélioration)	I
Kauffmann et al., 2004 [196]	12	CxPFDL droit, C	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	120 chocs, 10 séances	Positifs (57 % répondeurs, 48 % amélioration)	II
Januel et al., 2006 [179]	27	CxPFDL droit, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	120 chocs, 16 séances	Positifs (64 % répondeurs, 54 % amélioration)	I
Fitzgerald et al., 2008 [115]	60	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz (priming 6 Hz), 110 % SMR	900 chocs, 20 séances	Positifs (30 % répondeurs dans le groupe priming et 11 % répondeurs dans le groupe sans priming)	II
Bares et al., 2009 [22]	60	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 100 % SMR	600 chocs, 20 séances	Pas de différence d'efficacité entre la rTMS (33 % répondeurs) et la venlafaxine (39 % répondeurs)	III
Recommandation : effet antidépresseur certain de la rTMS à basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit (niveau A)							
<i>Étude comparant la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal droit</i>							
Fitzgerald et al., 2003 [110]	60	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 100 % SMR	1000 chocs (10 Hz) / 300 chocs (1 Hz), 10 séances	Positifs (effet amplifié par la poursuite de stimulations ; pas de différence 10/1 Hz)	II
Hoppner et al., 2003 [168]	30	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	20/1 Hz, 90%/110 % SMR	800 chocs (20 Hz) / 120 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (pas de différence 20/1 Hz)	III
Chistyakov et al., 2005 [66]	59	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/3 Hz, 100/110 % SMR	450 chocs, 10 séances	Efficacité corrélée à certains paramètres d'excitabilité (période de silence, seuils) ; pas de différence 10/3 Hz	III

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fitzgerald et al., 2006 [113]	50	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 110% SMR	750 chocs (10 Hz) / 420 chocs (1 Hz), 10 à 30 séances	Positifs (44% répondeurs ; pas de différence 10/1 Hz)	III
Fitzgerald et al., 2009 [116]	27	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Évaluateur aveugle	10/1 Hz 100%/110% SMR	1500 chocs (10 Hz) / 720 chocs (1 Hz), 15 séances	Positifs (45/44% répondeurs ; pas de différence 10/1 Hz)	III
Recommandation : possiblement pas de différence d'effet antidépresseur de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence ou droite à basse fréquence (niveau C)							
<i>Association de rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal droit</i>							
Hausmann et al., 2004 [157]	26	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine sham	20 Hz puis 1 Hz, 100%/120% SMR	2000 chocs (10 Hz) / 600 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (idem rTMS gauche unilatérale)	III
Garcia-Toro et al., 2006 [131]	30	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz puis 1 Hz, 110% SMR	1200 chocs (10 Hz) / 180 chocs (1 Hz), 10 séances	Positifs (20% répondeurs)	III
McDonald et al., 2006 [277]	62	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine active inclinée	1 & 10 Hz (ordre randomisé), 110% SMR	1000 chocs (10 Hz) / 600 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (12-28% répondeurs)	III
Pallanti et al., 2006 [319]	60	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine sham	1 Hz puis 10 Hz, 110% SMR	420 chocs (1 Hz) / 1000 chocs (10 Hz), 15 à 30 séances	Négatifs (10% rémission ; inférieur à la rTMS unilatérale)	II
Recommandation : possiblement pas d'effet antidépresseur de la rTMS combinée bilatérale (niveau C)							

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) comparée à une condition placebo « sham ». La plupart des études sélectionnées montrent une efficacité de la rTMS active supérieure à la condition contrôle placebo (type sham). Il faut souligner que ces études concernent aussi bien le CxPFDL droit stimulé à basse fréquence que le CxPFDL gauche stimulé à haute fréquence, mais qu'il existe une certaine variabilité du nombre de séances proposées (10 à 30) et du nombre de stimulations par séances (de 120 en basse fréquence à 3000 en haute fréquence).

Globalement les études ne montrent pas de supériorité de la stimulation gauche à haute fréquence ou de la stimulation droite à basse fréquence (Tableau 18) [66,113,110,116,168]. Les résultats obtenus dans les études comparatives témoignent d'une efficacité comparable des deux types de protocole avec un niveau de preuve de rang C (possiblement aucune différence). En revanche, les différentes études qui ont proposé la combinaison d'une stimulation droite à 1 Hz et d'une stimulation gauche à 10 Hz au cours des mêmes séances chez les mêmes patients n'ont pas montré d'efficacité des stimulations bilatérales, et en tout cas aucune supériorité par rapport aux stimulations unilatérales (niveau de preuve C) (Tableau 18) [131,157,277,319].

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) comparée aux antidépresseurs. Deux études comparatives de ce type ont été retenues: l'une comparait la rTMS basse fréquence du CxPFDL droit et la venlafaxine (150 à 375 mg) [22], l'autre la rTMS haute fréquence et la fluoxétine chez des patients parkinsoniens [122]. Toutes deux ne montraient pas de différence entre les deux groupes en termes d'efficacité. La première étude ne comptait pas de groupe témoin et a été classée niveau III. La seconde était classée II mais portait sur une population spécifique. Parmi toutes les publications retenues, beaucoup d'entre elles concernaient des patients recevant parallèlement la rTMS et des traitements pharmacologiques, mais sans que le médicament administré, les posologies et les durées fassent l'objet d'une étude contrôlée.

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) en association avec les antidépresseurs. Comme indiqué ci-dessus, il est important de souligner que le traitement médicamenteux antidépresseur n'était pas interrompu dans la majorité des études de rTMS publiées. Nous avons sélectionné ici les études qui ont contrôlé ce paramètre en étudiant l'effet de la rTMS associée à un traitement antidépresseur bien défini et qui était introduit en même temps que la cure de rTMS (effet additif d'association de type « add-on therapy ») ou maintenu stable durant toute la cure de rTMS (effet potentialisateur).

Concernant l'effet additif, nous avons retenu cinq études (deux de niveau I et trois de niveau II) [51,130,158,353,361] et nous pouvons conclure à une efficacité certaine de niveau de preuve A.

Concernant l'effet potentialisateur, nous avons retenu six études (un de niveau I, trois de niveau II et deux de niveau III) [9,45,62,115,287,319] et il est également possible de conclure à une efficacité certaine de niveau de preuve A.

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) comparée à l'électroconvulsivothérapie (ECT). Dans ce cadre spécifique, le problème principal est l'absence de groupe témoin, ces études étant d'un faible niveau de preuve, deux étant en simple insu et une ouverte [103,147,345]. Si les auteurs concluent en une efficacité comparable, l'analyse des données montre une efficacité modérée dans les groupes ECT par rapport à la littérature ce qui explique l'absence de différence significative avec le groupe de patients traités par rTMS. Par ailleurs, si l'on étudie spécifiquement le sous-groupe des dépressions avec caractéristiques psychotiques, l'ECT est supérieure à la rTMS. Enfin, les études comparatives TMS versus ECT ont été également examinées dans la méta-analyse de Slotema et al. [395]. L'effet de l'ECT s'est avéré supérieur à celui de la rTMS.

Dans ces conditions, on peut conclure que la rTMS est probablement inefficace dans les dépressions avec caractéristiques psychotiques (sans recommandation formelle cependant), formes cliniques qui sont l'indication de l'ECT. Nous ne pouvons pas conclure quant à l'efficacité selon le niveau de résistance.

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) unipolaires ou bipolaires. Concernant la dépression unipolaire, nous retrouvons six études positives dont quatre de niveau I. Parmi ces études, trois utilisent la stimulation haute fréquence du CxPFDL gauche et une celle du CxPFDL droit à basse fréquence. Dans ces conditions, nous pouvons conclure en l'efficacité de la rTMS dans le traitement des EDM unipolaires avec un niveau de preuve de grade A (certainement efficace) pour la stimulation gauche à haute fréquence et de grade B (probablement efficace) pour la stimulation droite à basse fréquence. Cela s'applique aussi pour le traitement des EDM unipolaires d'intensité modérée n'ayant pas répondu à un antidépresseur au moins.

Concernant la dépression bipolaire, une seule étude (négative, de classe II) a mesuré l'efficacité de la rTMS dans cette population spécifique [299]. Il est difficile de se prononcer quant à la pertinence des résultats de cette étude, qui admettait la poursuite des traitements thymorégulateurs anticonvulsivants (carbamazépine, valproate ou leur association). Dans dix autres études, il était clairement spécifié le caractère hétérogène des échantillons, la proportion de patients bipolaires présentant un EDM étant bien spécifiée. Même si d'autres travaux sont nécessaires, le développement de la rTMS dans cette indication est intéressant du fait de la difficulté d'utiliser les antidépresseurs chez ces patients. Cependant, nous ne disposons actuellement pas de données suffisantes pour conclure et établir de façon objective un niveau de recommandation. Un certain nombre de travaux standardisés sont en cours et plusieurs études de cas semblent cependant plaider en faveur de la rTMS dans cette indication.

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) dans des populations particulières. Dans certaines populations particulières souffrant de dépression, comme les dépressions d'origine vasculaire ou post-AVC, ou dans les syndromes de fatigue chronique ou la fibromyalgie,

les données sont insuffisantes quant à la possibilité d'émettre une recommandation sur l'effet antidépresseur spécifique. On rappellera en revanche qu'il existe une recommandation de niveau C (efficacité possible) concernant l'effet antidépresseur possible de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence dans la maladie de Parkinson.

Discussion des résultats. La plupart des études contrôlées sélectionnées sont satisfaisantes sur le plan méthodologique mais restent globalement hétérogènes sur le plan des protocoles de stimulation notamment. Une remarque importante concerne la distinction entre dépression unipolaire et bipolaire qui constituent deux entités pathologiques distinctes tant sur le plan des recommandations thérapeutiques que probablement sur un plan physiopathologique. Or, beaucoup de travaux regroupent ces deux populations différentes dans la même analyse de l'efficacité de la rTMS sur les EDM, sans distinguer l'effet spécifique obtenu dans ces deux formes de dépression.

Concernant le traitement médicamenteux, force est de constater que ce critère n'est que très rarement contrôlé. De même, la notion de résistance n'est pas toujours spécifiée et le niveau de résistance, en termes notamment de nombre d'échecs à un traitement médicamenteux pour l'épisode en cours est variable (de un à trois traitements bien conduits).

Les paramètres de stimulation utilisés pour obtenir un effet antidépresseur semblent se préciser depuis les années 2000. En particulier, en 2003 a été publiée une revue de la littérature [138] dans l'*American Journal of Psychiatry* qui a identifié les facteurs pronostiques de réponse au traitement rTMS en étudiant spécifiquement l'influence du nombre de séances, de la fréquence et de l'intensité de stimulation. Cette revue a démontré que le taux de patients répondeurs à la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence était très significativement augmenté lorsque le nombre de séances était supérieur à 10, que le nombre total de stimulations délivrées par séance était supérieur à 1000, et que l'intensité de stimulation était supérieure à 100%. Une telle analyse des données de la littérature n'existe malheureusement pas au sujet de la stimulation à basse fréquence du CxPFDL droit.

Le gain des améliorations méthodologiques sur l'efficacité de la rTMS à haute fréquence du CxPFDL gauche est bien montré dans la méta-analyse de Gross et al. en 2007 [145] qui comparent le taux d'efficacité de cinq études récentes avec les résultats de la méta-analyse de Couturier et al. [76] et objectivent une taille de l'effet en faveur des études récentes de 0,75. On notera par ailleurs qu'une méta-analyse spécifiquement dédiée à la rTMS à basse fréquence du CxPFDL droit a conclu à une efficacité significative de ce type de stimulation avec une taille de l'effet de 0,63 [379].

Enfin le type de condition « sham » (bobine sham ou bobine active inclinée) joue probablement un rôle important dans l'interprétation des études contrôlées de rTMS dans la dépression. Une méta-analyse de Brunoni et al. en 2009 [57] a abordé cette question en étudiant l'effet placebo dans les études escitalopram et les études rTMS. Ils montrent que l'effet sham est important dans les deux cas, supérieur dans les études évaluant des traitements pharmacologiques par rapport aux études rTMS. L'effet placebo est moindre dans les populations résistantes (retrouvé uniquement dans cette

méta-analyse que lorsque la rTMS était employée en *add-on therapy*).

Influence de la fréquence de stimulation. Concernant la fréquence de stimulation, celle-ci est intrinsèquement liée au côté hémisphérique où la stimulation est appliquée (haute fréquence à gauche et basse fréquence à droite), selon les concepts de modulation de l'excitabilité corticale basés sur les données obtenues au niveau du cortex moteur. Seules quatre études ont comparé l'efficacité des deux types de protocole de rTMS et aucune de ces études n'a mis en évidence de différence significative entre ces deux types de stimulations. Dans ces conditions, nous ne pouvons conclure à une supériorité de l'une des méthodes par rapport à l'autre.

Cependant, la stimulation gauche à 10 Hz a été la plus largement utilisée. Ainsi, dix méta-analyses ont montré un effet thérapeutique significatif de ce type de stimulation allant de léger à modéré. Par ailleurs, au moins 13 études contrôlées (Tableau 18) ont été réalisées avec une fréquence de 20 Hz, avec un niveau de preuve atteignant un grade A de certitude comme pour les stimulations à 10 Hz. Cependant, en l'absence de données comparatives, il n'est pas permis de conclure à une différence d'efficacité entre ces deux fréquences. Les autres « hautes fréquences » de stimulation plus rarement utilisées ont été 15 et 5 Hz. La fréquence de 15 Hz a fait l'objet de deux études contrôlées de classe II d'une même équipe, dont une avec un design d'*add-on therapy* (rTMS combinée à venlafaxine, escitalopram ou sertraline) [353] et de comparaison de deux intensités de stimulation [352]. Ces deux études ont conclu à un effet antidépresseur significatif de la rTMS à 15 Hz. La fréquence de 5 Hz a fait l'objet de cinq études contrôlées [135,299,361,403,420]. Deux de ces études ont comparé des stimulations à 20 Hz et à 5 Hz sans trouver de différences significatives dans l'efficacité de la rTMS sur la dépression [135,403]. Une étude de classe I d'*add-on therapy* (rTMS combinée à l'amitriptyline) a montré une efficacité remarquable de la rTMS à 5 Hz [361]. En revanche les deux dernières études n'ont pas montré d'efficacité significative de la rTMS active à 5 Hz par rapport à la condition contrôle [299,420]. Dans ces conditions, il semble prudent de recommander que la stimulation à haute fréquence du CxPFDL gauche soit réalisée à 10 ou 20 Hz, et plutôt à 10 Hz préférentiellement pour limiter les risques épiléptogènes. D'autres études comparant les effets de la rTMS à 5 Hz versus placebo sont nécessaires.

Méthode de ciblage. La quasi-totalité des études contrôlées de rTMS dans la dépression ont utilisé un ciblage du CxPFDL droit ou gauche selon une procédure dite « guidée par la fonction » [232], comme un point localisé 5 cm en avant du « hot spot moteur » de la main (c'est-à-dire le site du scalp où la TMS produit des PEM d'amplitude maximale à la main). Une telle méthode implique des biais importants liés à l'expérience des utilisateurs pour déterminer le « hot spot moteur » et surtout à la variabilité interindividuelle de l'anatomie corticale. Différentes études ont bien montré que la procédure classique de ciblage du CxPFDL (5 cm en avant du « hot spot moteur ») était erronée sur le plan anatomique, la cible obtenue étant bien plus prémotrice que préfrontale dans la majorité des patients, avec une distance moyenne entre le « hot spot moteur » et le CxPFDL plus proche de 7 cm que de 5 cm [3,158,238]. Une seule étude a, à

Tableau 19 Études de rTMS dans les hallucinations auditives.

Articles (hallucinations auditives)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Hoffman et al., 2000 [162]	12	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 80 % SMR	Nombre de chocs croissant à chaque séance : de 240 à 1000 chocs, 4 séances	Positifs (différence sur l'échelle AHRS à partir de la 3 ^e séance)	II
Hoffman et al., 2003 [163]	24	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	480–960 chocs, 9 séances	Positifs (75 % répondeurs ; maintien de l'effet pendant 15 semaines pour 52 %)	II
McIntosh et al., 2004 [278]	16	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 80 % SMR	240 à 1000 chocs, 4 séances	Négatifs (sur la PANSS)	III
Schonfeldt et al., 2004 [375]	12	Cibles fMRI (tâche : discours intérieur), F8	Stimulation occipitale	1 Hz, 90 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Négatifs (mais 5/8 répondeurs dans le groupe stimulé au niveau du CxTP gauche)	III
Chibaro et al., 2005 [65]	16	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	960 chocs, 4 séances	Positifs (diminution significative des scores pour la SAPS, la SANS et une échelle composite d'hallucinations)	II
Fitzgerald et al., 2005 [112]	33	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	960 chocs (discontinus), 10 séances	Négatifs (pas d'effet)	I
Hoffman et al., 2005 [164]	50	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	480–960 chocs, 9 séances	Positifs (amélioration des scores AHRS et CGI ; réduction de la fréquence des hallucinations)	I
Lee et al., 2005 [231]	39	CxTP gauche / droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Négatifs (pas d'effet)	II
Poulet et al., 2005 [338]	10	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (70 % répondeurs)	II
Brunelin et al., 2006 [56]	14	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Positifs (effet sur un test de mémoire de source)	II
Saba et al., 2006 [363]	18	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 80 % SMR	300 chocs, 10 séances	Négatifs (mais tendance à la significativité)	II
Vercammen et al., 2009 [426]	38	CxTP gauche / bilatéral, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 6 séances	Positifs (réduction de la fréquence des hallucinations pour les stimulations gauches ; amélioration à l'auto-évaluation pour les stimulations bilatérales)	I

Tableau 19 (Suite)

Articles (hallucinations auditives)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Loo et al., 2010 [259]	18	CxTP droit et gauche, F8	Stimulation vertex, bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	240 à 480 chocs, 3 séances	Négatifs (pas d'effet)	III
De Jesus 2011 [81]	17	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 20 séances	Positifs (globalement, mais négatifs sur certaines échelles)	II
Slotema et al., 2011 [396]	62	CxTP gauche / cible IRMf, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 15 séances	Négatifs (pas de différence sur l'AHRs)	II

Recommandation : effet certain de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives (niveau A).

ce jour, utilisé un système de neuronavigation pour cibler la stimulation précisément sur le CxPFDL et a comparé cette méthode à la procédure classique (5 cm en avant du «hot spot moteur») [117]. Si leurs résultats plaident en faveur d'un gain d'efficacité obtenu par le ciblage neuronavigué, d'autres travaux apparaissent nécessaires avant d'émettre une recommandation sur l'utilisation d'un système de neuronavigation pour le traitement de la dépression par rTMS [376]. Enfin, une équipe a montré l'intérêt de combiner neuronavigation et imagerie fonctionnelle pour améliorer l'efficacité de la rTMS dans la dépression et aussi pour mieux en comprendre le mécanisme d'action [315,316]. Dans cette étude [315], la rTMS utilisant la procédure classique de ciblage ne montrait pas d'efficacité supérieure en condition active par rapport à la condition placebo. En revanche, le ciblage de la stimulation sur la zone corticale d'hypométabolisme préfrontal (déterminée par étude TEP) était significativement plus efficace, uniquement lorsque la zone ainsi définie se situait dans l'hémisphère gauche. Outre son intérêt méthodologique, cette étude conforte l'hypothèse d'un effet antidépresseur de la rTMS à haute fréquence lié à la réactivation d'une région préfrontale gauche hypoactive.

Conclusion. En conclusion, la littérature concernant la rTMS dans cette indication est très riche, parfois hétérogène par ses objectifs, les populations incluses et les paramètres de traitement. La méthodologie s'est améliorée de façon importante depuis 2000 avec une optimisation des paramètres de stimulation. L'ensemble des données permet de conclure à l'efficacité de la rTMS préfrontale droite à basse fréquence ou gauche à haute fréquence dans la dépression unipolaire en phase aiguë. D'autres travaux doivent être développés pour la dépression bipolaire. Il n'existe pas à ce jour de données satisfaisantes ni de protocoles consensuels concernant le traitement au-delà de la phase aiguë (planification de séances d'entretien). En raison du coût de la technique et des données actuelles, on peut proposer la rTMS en cas d'échec d'un traitement antidépresseur bien conduit en dehors des dépressions avec caractéristiques psychotiques pour lesquelles le recours à l'ECT est recommandé. Nos recommandations concernant l'utilisation de la rTMS dans le traitement des troubles de l'humeur correspondent à celles du CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment) [200].

Schizophrénie

Utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des hallucinations auditives. De par l'activation des aires cérébrales impliquées dans la perception du discours (aires auditives primaires et aires d'association du langage) au cours des hallucinations auditives, diminuer l'excitabilité du cortex temporo-pariétal (CxTP) par la rTMS à basse fréquence est apparu un axe de recherche thérapeutique intéressant pour le traitement des hallucinations auditives résistantes [161].

Une recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés: rTMS and auditory hallucination and schizophrenia) a permis d'identifier 40 publications. Concernant le traitement aigu des hallucinations auditives, nous avons

Tableau 20 Études de rTMS dans les symptômes négatifs.

Articles (symptômes négatifs)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Klein et al., 1999 [213]	31	CxPFDL droit, C	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	120 chocs, 10 séances	Négatifs (pas de différence sur la PANSS et l'HDRS)	II
Rollnik et al., 2000 [343]	12	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 100 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (sur la BPRS)	III
Hajak et al., 2004 [148]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (sur la PANSS)	II
Holi et al., 2004 [165]	22	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Négatifs (sur la PANSS)	II
Novak et al., 2006 [304]	16	CxPFDL gauche, F8	Non spécifié	20 Hz, 90 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (sur la PANSS)	II
Jin et al., 2006 [183]	35	CxPFDL bilatéralement, F8	Bobine non branchée	Randomisation en trois fréquences différentes : alpha TMS (8–13 Hz) /3/20 Hz ou sham, 80 % SMR	120 à 800 chocs selon la fréquence, 10 séances	Positifs (diminution significative du sous-score négatif de la PANSS pour l'alpha rTMS)	III
Goyal et al., 2007 [142]	10	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	980 chocs, 10 séances	Positifs (sur la SANS et l'HDRS)	II
Mogg 2007 [286]	17	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (sur toutes les dimensions de la PANSS)	II
Prikryl et al., 2007 [340]	22	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 15 séances	Positifs	II
Schneider et al., 2008 [374]	51	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 20 séances	Positifs (sur la SANS pour la rTMS à 10 Hz uniquement)	II
Fitzgerald et al., 2008 [114]	20	CxPFDL bilatéralement, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 15 séances	Négatifs (sur la SANS et la PANSS)	II
Cordes et al., 2010 [74]	35	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (sur les symptômes négatifs de la PANSS)	II

Pas de recommandation.

Tableau 21 Résumé des recommandations concernant l'efficacité de la rTMS.

<i>Douleur neuropathique</i>	Effet antalgique de la stimulation haute fréquence et absence d'effet de la stimulation basse fréquence de M1 controlatéral à la douleur (niveau A)
<i>Douleur non neuropathique</i>	
Fibromyalgie	Effet antalgique probable ou possible de la rTMS motrice/préfrontale gauche à haute fréquence (niveau B/C)
Migraine	Pas de recommandation
SDRC type I	Effet antalgique possible de la rTMS à haute fréquence de M1 controlatéral à la douleur (niveau C)
Douleur viscérale chronique	Pas de recommandation
<i>Mouvements anormaux</i>	
Dystonie focale	Effet anti-dystonique possible de la rTMS à basse fréquence du cortex prémoteur (niveau C)
Maladie de Parkinson	Effet antidépresseur possible de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence dans la maladie de Parkinson (niveau C) Effet antiparkinsonien probable de la rTMS à haute fréquence sur l'AMS (niveau B) Effet antiparkinsonien probable de la rTMS à basse ou haute fréquence sur M1 de la main ou à haute fréquence sur plusieurs sites de M1 (niveau B) Probablement pas d'effet antiparkinsonien de la TBS (niveau B)
<i>Tics (Syndrome de Gilles de la Tourette)</i>	Pas de recommandation
Tremblement essentiel	Effet possible de la rTMS du cervelet à basse fréquence sur le tremblement essentiel (niveau C)
<i>Pathologies neurovasculaires</i>	
AVC moteur	Effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex moteur sain dans l'AVC moteur (post-)aigu ou chronique, et de la rTMS à haute fréquence du cortex moteur lésé dans l'AVC moteur (post-)aigu ou chronique (niveau B)
Aphasie de Broca	Effet possible de la rTMS à basse fréquence du gyrus frontal inférieur gauche dans l'aphasie de Broca post-AVC (niveau C)
Négligence hémispatale	Pas de recommandation
<i>Epilepsie</i>	Effet antiépileptique possible de la rTMS à basse fréquence (cible à déterminer) (niveau C)
<i>Acouphènes</i>	Effet possible de la rTMS (cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les acouphènes en séance unique (niveau C) Effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal (côté?) sur les acouphènes en séances répétées (niveau B)
<i>Pathologies psychiatriques</i>	
Troubles anxieux	Effet possible de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral (côté de la cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les états de stress post-traumatiques (niveau C) Possiblement pas d'effet de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral à basse fréquence sur les troubles obsessionnels compulsifs (niveau C)
Épisode dépressif majeur	Effet antidépresseur certain de la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit (niveau A). Possiblement pas de différence entre les stimulations droites ou gauches et pas d'intérêt d'une stimulation bilatérale (niveau C)
Schizophrénie	Effet certain de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives (niveau A) Pas de recommandation sur les symptômes négatifs de la schizophrénie

retenu 15 études contrôlées décrites dans le [Tableau 19](#). Toutes ces études sont basées sur une stimulation à basse fréquence (1 Hz) du CxTP gauche, et portent sur un effectif total de plus de 300 patients.

Au vu de ces données contrôlées et des résultats des méta-analyses (effet positif significatif avec une taille d'effet allant de 0,5 à 1 selon les publications), l'efficacité de la rTMS à 1 Hz du CxTP gauche peut être validée avec

un niveau de preuve de grade A. Concernant d'autres paramètres de stimulation (autre définition de cible, autre fréquence), il ne peut être émis de recommandation. On notera cependant que si l'effet thérapeutique apparaît significatif sur les hallucinations auditives mesurées par une échelle spécifique, l'impact de ce type de protocole sur d'autres dimensions de la maladie n'a pas été démontré.

Paramètres de stimulation. La seule cible validée à ce jour est le CxTP gauche, qui est défini soit par repérage anatomique sur le scalp comme au milieu de la ligne réunissant les points T3 et P3 du système 10/20 de localisation des électrodes EEG, soit au moyen d'un système de neuronavigation intégrant les données d'imagerie morphologique ou fonctionnelle. Il faut noter que les intérêts respectifs de ces deux méthodes de localisation n'ont pas été comparés à ce jour.

Comme indiqué précédemment, seule la fréquence de stimulation de 1 Hz a été validée dans cette indication. Cependant, il faut noter l'existence de résultats très positifs d'une étude ouverte concernant la stimulation de la même zone corticale mais réalisée à haute fréquence (20 Hz) [288]. Ce paramètre de stimulation est en cours d'évaluation dans cette indication.

Concernant les autres paramètres, on mentionnera qu'un minimum de dix séances réalisées en une à deux semaines est de bonne pratique et que l'intensité de stimulation généralement utilisée est de 90 % du SMR. Cependant, aucune étude n'a comparé à ce jour diverses intensités afin d'évaluer s'il était possible d'optimiser l'efficacité de la stimulation en jouant sur ce paramètre.

Concernant la place de la rTMS en pratique clinique, cette technique peut être proposée comme traitement adjuvant des traitements pharmacologiques usuels, lors de phénomènes hallucinatoires persistants. Ce traitement s'applique plus particulièrement chez des patients droitiers et stabilisés pour le traitement médicamenteux. Aucune étude n'a été réalisée dans d'autres populations. Concernant l'âge des patients, il n'existe pas de données spécifiques à ce sujet. Cependant, il est important de noter que certains cas rapportés dans la littérature portent sur des schizophrénies à début tardif (plus de 50 ans) mais également sur des formes précoces, le traitement par rTMS ayant déjà été proposé chez l'enfant [180,181]. L'utilisation de la rTMS dans ces populations spécifiques apparaît intéressante mais doit être discutée systématiquement selon un rapport bénéfice-risque en respectant les règles de sécurité et d'information.

Dans les suites du traitement, la rechute, lorsqu'elle survient, peut apparaître dans un délai moyen de huit semaines. Le recours à une nouvelle série de séances de rTMS peut être indiqué, mais aucune recommandation ne peut être émise sur les procédures à proposer pour prévenir les rechutes, faute de données publiées à ce jour sur ce sujet.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et traitement des symptômes négatifs dans la schizophrénie. De par l'hypothèse d'une hypofrontalité chez les patients schizophrènes, la stratégie d'augmenter l'activité corticale frontale par une rTMS à haute fréquence pourrait avoir un effet bénéfique sur les anomalies cognitives et les symptômes négatifs.

Une recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés: rTMS and negative symptom and schizophrenia) a permis d'identifier 12 études contrôlées (Tableau 20). Toutes ces études portaient sur le traitement en phase aiguë des symptômes négatifs des patients souffrant de trouble schizophrénique. Un effet significativement supérieur des stimulations actives par rapport aux stimulations « sham » sur ces symptômes négatifs a été observé dans seulement

huit de ces études. Aucune étude n'a évalué l'effet à long terme de la rTMS ou l'intérêt d'un traitement d'entretien.

Au total, les résultats de ces études ne sont pas toujours répliqués ou apparaissent contradictoires. Par ailleurs, il n'est pas systématiquement spécifié si les symptômes dépressifs étaient contrôlés. Or, cet élément doit être pris en considération pour l'évaluation des symptômes négatifs. De plus, la durée des effets n'a généralement pas été évaluée. Les méta-analyses retrouvent ainsi une taille moyenne de l'effet plutôt modeste due essentiellement au faible nombre de patients inclus dans ces études.

Recommandations. L'utilisation de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie n'est pas, à ce jour, démontrée avec autant de poids pour les études négatives que pour les études positives. Même si les paramètres de stimulation les plus fréquemment utilisés sont une rTMS à haute fréquence (10 Hz) au niveau du CxPFDL gauche, il existe une réelle hétérogénéité concernant les méthodes de stimulation appliquées, mais aussi le profil des patients inclus, avec au mieux un effet thérapeutique discret sur ces symptômes négatifs au plan clinique. D'autres travaux doivent être développés dans cette indication, avec des études de plus forte puissance, avant de pouvoir émettre une quelconque recommandation. De plus, dans tous les cas, la place de la rTMS devra être évaluée en complément des thérapeutiques médicamenteuses usuelles.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail fait pour la première fois la synthèse des possibilités d'application thérapeutique de la rTMS dans la totalité des pathologies neurologiques, ORL, ou psychiatriques qui ont déjà été concernées par cette technique. Il y a déjà pour certaines de ces pathologies (douleurs neuropathiques chroniques, épisodes dépressifs majeurs, hallucinations auditives), un niveau de preuves suffisant des études publiées, pour y retenir une indication thérapeutique de la rTMS en pratique clinique, comme cela est résumé dans le Tableau 21.

Ces indications devraient encore se développer dans les prochaines années, en parallèle à l'optimisation des paramètres de stimulation à utiliser. Les principales perspectives de développement technique reposent sur la production de nouvelles bobines et formes de champ magnétique délivré d'une part, et sur les progrès des techniques de neuro-navigation, notamment dans le couplage avec les données d'imagerie fonctionnelle et d'EEG à haute résolution.

Cependant, dans tous les cas, il restera a priori une limite majeure à cette technique, qui est la relativement faible durée des effets cliniques produits. La répétition des séances et la mise en place de séances d'entretien peuvent pallier, au moins en partie, cet inconvénient. Mais cela ouvre la porte à d'autres techniques de stimulation corticale, comme la tDCS ou surtout la stimulation épidurale implantée, en vue du traitement de pathologies très chroniques. L'application de la rTMS dans ce cadre serait d'apporter des facteurs prédictifs préopératoires en vue de la sélection des candidats pour la chirurgie et de la validation d'une cible de stimulation où implanter des électrodes. Aussi, en tant que solution thérapeutique par elle-même, la rTMS pourrait être restreinte en pratique à traiter des pathologies

non durables dans le temps ou des patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

Il faut également envisager la rTMS comme une solution thérapeutique additionnelle à une prise en charge médicamenteuse ou physiothérapique dans le but d'améliorer ou d'accélérer l'efficacité de ces traitements plus « conventionnels ». Ce type de stratégie est déjà évalué dans certaines pathologies psychiatriques (traitement combiné de la dépression par médicaments antidépresseurs et rTMS) ou dans la rééducation des AVC. Une telle combinaison d'approche, en jouant notamment sur les phénomènes de plasticité corticale est tout à fait susceptible d'amplifier considérablement les effets propres de la rTMS.

Il est donc certain que ce texte de recommandation devra être actualisé très régulièrement compte tenu du large éventail de possibilités thérapeutiques qu'offre la rTMS comme technique isolée ou plus probablement associée à d'autres stratégies de prise en charge de pathologies neurologiques, ORL, ou psychiatriques.

Contribution des auteurs

Le chapitre « Principes et mécanismes d'action de la TMS » a été coordonné par H. Devanne, avec N. André-Obadia, L. Garcia-Larrea et J.-P. Lefaucheur.

Le chapitre « Règles de sécurité de la pratique de la TMS » a été coordonné par J.P. Lefaucheur, avec N. André-Obadia, H. Devanne, L. Garcia-Larrea et E. Poulet.

Le chapitre « Applications cliniques de la rTMS : douleurs chroniques » a été coordonné par N. André-Obadia, avec D. Bouhassira, J.-P. Lefaucheur et A.-M. Leroi.

Le chapitre « Applications cliniques de la rTMS : mouvements anormaux » a été coordonné par H. Devanne, avec J.-P. Lefaucheur.

Le chapitre « Applications cliniques de la rTMS : pathologie vasculaire cérébrale » a été coordonné par J.-P. Lefaucheur, avec S.-S. Ayache, W. Farhat, V. Mylius et H.-G. Zouari.

Le chapitre « Applications cliniques de la rTMS : épilepsie » a été coordonné par B. Cretin, avec N. André-Obadia et L. Verceuil.

Le chapitre « Applications cliniques de la rTMS : acouphènes » a été coordonné par A. Londero, avec C.-F. Littré et H. Thai-Van.

Le chapitre « Applications cliniques de la rTMS : pathologies psychiatriques » a été coordonné par E. Poulet, avec E. Haffen, M. Nicolier, A. Radtchenko, G. Saba.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1997;52:303–23.
- [2] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke* 2010;41:1568–72.
- [3] Ahdab R, Ayache SS, Brugieres P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 2010;40:27–36.
- [4] Ajmone-Marsan C. Focal electrical stimulation. In: Purpura D, Penry J, Tower D, Woodbury D, Walter R, editors. *Experimental models in epilepsy*. New-York: Raven Press; 1972. p. 147–72.
- [5] Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143–5.
- [6] Amassian V, Cracco R, Maccabee P. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989;74:401–16.
- [7] Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009;66:298–309.
- [8] Anders M, Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:238–49.
- [9] Anderson IM, Delvai NA, Ashim B, Ashim S, Lewin C, Singh V, et al. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Br J Psychiatry* 2007;190:533–4.
- [10] Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Manguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536–44.
- [11] Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 2008;71:833–40.
- [12] Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain* 2011;152:1233–7.
- [13] Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2005;116:605–13.
- [14] Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Mochizuki H, Iwata NK, Hanajima R, et al. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2227–33.
- [15] Arana AB, Borckardt JJ, Ricci R, Anderson B, Li X, Linder KJ, et al. Focal electrical stimulation as a sham control for repetitive transcranial magnetic stimulation: does it truly mimic the cutaneous sensation and pain of active prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation? *Brain Stimul* 2008;1:44–51.
- [16] Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
- [17] Avanzino L, Bove M, Tacchino A, Ruggeri P, Giannini A, Trompetto C, et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur J Neurosci* 2009;30:1971–9.
- [18] Avery DH, Holtzheimer 3rd PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187–94.

- [19] Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;10:521–8.
- [20] Bae EH, Theodore WH, Fregni F, Cantello R, Pascual-Leone A, Rotenberg A. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20:355–9.
- [21] Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 2000;52:319–30.
- [22] Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009;118:94–100.
- [23] Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:3–21.
- [24] Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarrat J. Non invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;2:1106–7.
- [25] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O’Sullivan J, et al. The effects of low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: short-term outcomes. *NeuroRehabilitation* 2011;28:113–28.
- [26] Baumer T, Hidding U, Hamel W, Buhmann C, Moll CK, Gerloff C, et al. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2009;24:672–6.
- [27] Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995;25:247–61.
- [28] Benedetti F. How the doctor’s words affect the patient’s brain. *Eval Health Prof* 2002;25:369–86.
- [29] Benedetti F. No prefrontal control, no placebo response. *Pain* 2010;148:357–8.
- [30] Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390–402.
- [31] Benninger D, Berman B, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh D, Schneider L, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:601–9.
- [32] Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:332–7.
- [33] Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage* 2005;28:22–9.
- [34] Bestmann S, Ruff C, Driver J, Blankenburg F. Concurrent TMS and functional magnetic resonance imaging: methods and current advances. In: Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S, editors. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 569–92.
- [35] Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 1987;20:110–6.
- [36] Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982;2:32–48.
- [37] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:331–56.
- [38] Boggio PS, Fregni F, Bermpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson’s disease and concurrent depression. *Mov Disord* 2005;20:1178–84.
- [39] Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanha C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:992–9.
- [40] Borckardt JJ, Smith AR, Hutcheson K, Johnson K, Nahas Z, Anderson B, et al. Reducing pain and unpleasantness during repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2006;22:259–64.
- [41] Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, et al. Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimul* 2008;1:122–7.
- [42] Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branhram R, et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2009;10:840–9.
- [43] Borich M, Arora S, Kimberley TJ. Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27:55–65.
- [44] Borojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, et al. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 2000;10:529–34.
- [45] Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, et al. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2007;150:181–6.
- [46] Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
- [47] Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002;113:245–54.
- [48] Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson’s disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112:259–64.
- [49] Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces—revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81.
- [50] Brasil-Neto JP, de Araujo DP, Teixeira WA, Araujo VP, Boechat-Barros R. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation – Lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:21–5.
- [51] Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Uden M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:41–7.
- [52] Bridgers SL, Delaney RC. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 1989;39:417–9.
- [53] Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004;227:67–71.

- [54] Brighina F, Daniele O, Piazza A, Giglia G, Fierro B. Hemispheric cerebellar rTMS to treat drug-resistant epilepsy: case reports. *Neurosci Lett* 2006;397:229–33.
- [55] Brix G, Seebass M, Hellwig G, Griebel J. Estimation of heat transfer and temperature rise in partial-body regions during MR procedures: an analytical approach with respect to safety considerations. *Magn Reson Imaging* 2002;20:65–76.
- [56] Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'Amato T, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:41–5.
- [57] Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009;4:e4824.
- [58] Brusa L, Versace V, Koch G, Iani C, Stanzione P, Bernardi G, et al. Low frequency rTMS of the SMA transiently ameliorates peak-dose LID in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1917–21.
- [59] Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelmann K, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:2732–46.
- [60] Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Olivelli M, Civardi C, Bartalini S, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:366–74.
- [61] Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:173–83.
- [62] Carretero B, Martin MJ, Juan A, Pradana ML, Martin B, Carral M, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med* 2009;10:748–53.
- [63] Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 2010;42:758–64.
- [64] Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398–403.
- [65] Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavo M, Rapisarda V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;383:54–7.
- [66] Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:223–33.
- [67] Chung HK, Tsai CH, Lin YC, Chen JM, Tsou YA, Wang CY, et al. Effectiveness of Theta-Burst Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Chronic Tinnitus. *Audiol Neurootol* 2011;17:112–20.
- [68] Clow A, Lambert S, Evans P, Hucklebridge F, Higuchi K. An investigation into asymmetrical cortical regulation of salivary S-IgA in a conscious man using transcranial magnetic stimulation. *Int J Psychophysiol* 2003;47:57–64.
- [69] Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004;161:515–24.
- [70] Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990;336:1028–30.
- [71] Collado-Corona MA, Mora-Magana I, Cordero GL, Toral-Martinon R, Shkurovich-Zaslavsky M, Ruiz-Garcia M, et al. Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children. *Neurol Res* 2001;23:343–6.
- [72] Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124:126–33.
- [73] Conte A, Gilio F, Iocovelli E, Bettolo CM, Di Bonaventura C, Frasca V, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on spike-and-wave discharges. *Neurosci Res* 2007;57:140–2.
- [74] Cordes J, Thunker J, Agelink MW, Arends M, Mobascher A, Wobrock T, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on clinical global impression in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:32–6.
- [75] Counter SA, Borg E. Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:280–8.
- [76] Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:83–90.
- [77] Cruccu G, Aziz T, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen T, Lefaucheur J, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.
- [78] Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008;211:407–12.
- [79] Daniele O, Brighina F, Piazza A, Giglia G, Scalia S, Fierro B. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia - a preliminary study. *J Neurol* 2003;250:761–2.
- [80] De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011;152:320–6.
- [81] De Jesus D, Gil A, Barbosa L, Lobato M, Da Silva Magalhaes P, Pereira de Souza Favalli G, et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated by clozapine. *Psychiatry Res* 2011;188:203–7.
- [82] De Ridder D. Should rTMS for tinnitus be performed left-sided, ipsilaterally or contralaterally, and is it a treatment or merely investigational? *Eur J Neurol* 2010;17:891–2.
- [83] De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005;26:616–9.
- [84] De Ridder D, De Mulder G, Verstraeten E, Seidman M, Elisevich K, Sunaert S, et al. Auditory cortex stimulation for tinnitus. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:451–62.
- [85] De Ridder D, van der Loo E, Van der Kelen K, Menovsky T, van de Heyning P, Moller A. Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinnitus. *Int J Med Sci* 2007;4:237–41.
- [86] Deblieck C, Thompson B, Iacoboni M, Wu AD. Correlation between motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. *Hum Brain Mapp* 2008;29:662–70.
- [87] Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1574–80.
- [88] Del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118:131–9.
- [89] Deng ZD, Peterchev AV, Lisanby SH. Coil design considerations for deep-brain transcranial magnetic stimulation (dTMS). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008;2008:5675–9.

- [90] Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:397–401.
- [91] Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, et al. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001;138:268–73.
- [92] Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, et al. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res* 2003;25:143–50.
- [93] Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:255–66.
- [94] Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul* 2008;1:345–62.
- [95] Duning T, Rogalewski A, Steinstraeter O, Kugel H, Jansen A, Breitenstein C, et al. Repetitive TMS temporarily alters brain diffusion. *Neurology* 2004;62:2144–6.
- [96] Edwards MJ, Tellelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:827–40.
- [97] Eggermont JJ. Pathophysiology of tinnitus. *Prog Brain Res* 2007;166:19–35.
- [98] Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009;24:357–63.
- [99] Ellis P. The essential guide to effect sizes: an introduction to statistical power, meta-analysis and the interpretation of research results. Cambridge: University Press; 2010.
- [100] Ellison A, Schindler I, Pattison LL, Milner AD. An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS. *Brain* 2004;127:2307–15.
- [101] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010;17:1203–9.
- [102] Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, et al. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2154–8.
- [103] Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:73–81.
- [104] 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;99:161–72.
- [105] Evers S, Bockermann I, Nyhuis PW. The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport* 2001;12:2915–8.
- [106] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525–46.
- [107] Filipovic SR, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, Bhatia K. Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:246–53.
- [108] Filippi MM, Oliveri M, Vernieri F, Pasqualetti P, Rossini PM. Are autonomic signals influencing cortico-spinal motor excitability? A study with transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 2000;881:159–64.
- [109] Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1136–41.
- [110] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1002–8.
- [111] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Oxley T, De Castella A, Daskalakis ZJ, et al. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2004;71:17–26.
- [112] Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NA, de Castella A, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:358–62.
- [113] Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:88–94.
- [114] Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, McQueen S, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimul* 2008;1:27–32.
- [115] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:52–8.
- [116] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2009;26:229–34.
- [117] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1255–62.
- [118] Floel A, Hummel F, Duque J, Knecht S, Cohen LG. Influence of somatosensory input on interhemispheric interactions in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:477–85.
- [119] Foerster A, Schmitz JM, Nouri S, Claus D. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation: heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104:207–12.
- [120] Folmer RL, Carroll JR, Rahim A, Shi Y, Hal Martin W. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006;556:96–101.
- [121] Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 1997;8:2787–91.
- [122] Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1171–4.
- [123] Fregni F, DaSilva D, Potvin K, Ramos-Estebanez C, Cohen D, Pascual-Leone A, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Ann Neurol* 2005;58:971–2.
- [124] Fregni F, Thome-Souza S, Bermanpohl F, Marcolin MA, Herzog A, Pascual-Leone A, 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.
- [125] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive

- transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2115–22.
- [126] Fregni F, Ono CR, Santos CM, Berman F, Buchpiguel C, Barbosa ER, et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology* 2006;66:1629–37.
- [127] Fregni F, Otachi PTM, do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006;60:447–55.
- [128] Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol* 2008;23:79–96.
- [129] 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;113:1249–57.
- [130] Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:546–8.
- [131] Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2006;146:53–7.
- [132] Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 1992;33:504–8.
- [133] George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:172–80.
- [134] 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;154:1752–6.
- [135] George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962–70.
- [136] George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507–16.
- [137] Gerschlager W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449–55.
- [138] Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835–45.
- [139] Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol* 2004;115:1730–9.
- [140] Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol* 2002;59:413–7.
- [141] Gonzalez-Garcia N, Armony JL, Soto J, Trejo D, Alegria MA, Drucker-Colin R. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study. *J Neurol* 2011;258:1268–80.
- [142] Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double-blind sham-controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:464–7.
- [143] Graff-Guerrero A, Gonzales-Olvera J, Ruiz-Garcia M, Avila-Ordóñez U, Vaugier V, Garcia-Reyna JC. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC. *Acta Neurol Scand* 2004;109:290–6.
- [144] Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867–9.
- [145] Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:165–73.
- [146] Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinf M, Karch S, et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2009;65:778–84.
- [147] Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000;47:314–24.
- [148] Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004;34:1157–63.
- [149] Hallett M, Wassermann E, Pascual-Leone A, Valls-Sole J. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:1–304.
- [150] Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2008;586:3927–47.
- [151] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1524–31.
- [152] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci* 2009;287:143–6.
- [153] Hamilton RH, Chryssikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 2010;118:40–50.
- [154] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, Faseyitan O, Norise C, Naeser M, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang* 2010;113:45–50.
- [155] Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001;531:849–59.
- [156] Hansenne M, Laloyaux O, Mardaga S, Ansseau M. Impact of low frequency transcranial magnetic stimulation on event-related brain potentials. *Biol Psychol* 2004;67:331–41.
- [157] Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:320–2.
- [158] Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007;191:441–8.

- [159] Hidding U, Baumer T, Siebner HR, Demiralay C, Buhmann C, Weyh T, et al. MEP latency shift after implantation of deep brain stimulation systems in the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1471–6.
- [160] Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006;122:22–7.
- [161] 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;46:130–2.
- [162] Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:1073–5.
- [163] 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;60:49–56.
- [164] Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005;58:97–104.
- [165] Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:429–34.
- [166] Holler I, Siebner HR, Cunnington R, Gerschlagel W. 5 Hz repetitive TMS increases anticipatory motor activity in the human cortex. *Neurosci Lett* 2006;392:221–5.
- [167] Holtzheimer 3rd PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2004;19:24–30.
- [168] Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:103–9.
- [169] Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 2008;187:207–17.
- [170] Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594–602.
- [171] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
- [172] Hufnagel A, Elger CE. Responses of the epileptic focus to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:86–99.
- [173] Hughes RA, Barnes MP, Baron JC, Brainin M. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. *Eur J Neurol* 2001;8:549–50.
- [174] Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, Fregni F, Byblow WD, Buetefisch CM, et al. Controversy: non-invasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimul* 2008;1:370–82.
- [175] Irlbacher K, Kuhnert J, Roricht S, Meyer BU, Brandt SA. Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Nervenarzt* 2006;77:1196–203.
- [176] Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, et al. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1033–43.
- [177] Ives JR, Rotenberg A, Poma R, Thut G, Pascual-Leone A. Electroencephalographic recording during transcranial magnetic stimulation in humans and animals. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1870–5.
- [178] Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69:222–32.
- [179] Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatidis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:126–30.
- [180] Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P, et al. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry* 2007;12:320.
- [181] Jardri R, Delevoye-Turrell Y, Lucas B, Pins D, Bulot V, Delmaire C, et al. Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2009;47:132–8.
- [182] Jennum P, Winkel H, Fuglsangfrederiksen A, Dam M. EEG changes following repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1994;18:167–73.
- [183] Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G, Thai TM, et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:556–61.
- [184] Jing H, Takigawa M, Okamura H, Doi W, Fukuzako H. Comparisons of event-related potentials after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol* 2001;248:184–92.
- [185] Joo EY, Han SJ, Chung SH, Cho JW, Seo DW, Hong SB. Anti-epileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin Neurophysiol* 2007;118:702–8.
- [186] Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004;55:398–405.
- [187] Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:268–76.
- [188] Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M, Senoo A. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. *Int J Neurosci* 2010;120:60–6.
- [189] Kakuda W, Abo M, Uruma G, Kaito N, Watanabe M. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients. *Brain Inj* 2010;24:1113–7.
- [190] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res* 2011;33:339–45.
- [191] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj* 2011;25:496–502.
- [192] Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001;112:250–8.

- [193] Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1766–71.
- [194] Karlstrom EF, Lundstrom R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics* 2006;27:156–8.
- [195] Katayama T, Rothwell JC. Modulation of somatosensory evoked potentials using transcranial magnetic intermittent theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2506–11.
- [196] Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 2004;19:59–62.
- [197] Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000;12:3713–20.
- [198] Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002;43:101–9.
- [199] Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467–75.
- [200] Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, Ramasubbu R, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl. 1):S44–53.
- [201] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003;10:567–72.
- [202] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:466–8.
- [203] Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833–8.
- [204] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2201–5.
- [205] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1323–30.
- [206] Khedr EM, Rothwell JC, El-Atar A. One-year follow up of patients with chronic tinnitus treated with left temporoparietal rTMS. *Eur J Neurol* 2009;16:404–8.
- [207] Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razeq AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2010;121:30–7.
- [208] Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006;37:1471–6.
- [209] Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe YS, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [¹¹C] raclopride PET study. *Mov Disord* 2008;23:207–11.
- [210] Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, 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;46:1603–13.
- [211] Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T, Shibasaki H. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy – A pilot study. *Seizure* 2005;14:387–92.
- [212] Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon AM, Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:507–13.
- [213] Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46:1451–4.
- [214] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmor S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315–20.
- [215] Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:566–9.
- [216] Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain Res* 2007;166:359–67.
- [217] Kleinjung T, Steffens T, Sand P, Murthum T, Hajak G, Strutz J, et al. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:589–95.
- [218] Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:69–70.
- [219] Koch G, Oliveri M, Brusa L, Stanzione P, Torriero S, Caltagirone C. High-frequency rTMS improves time perception in Parkinson disease. *Neurology* 2004;63:2405–6.
- [220] Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P, et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:623–5.
- [221] Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Versace V, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci* 2011;31:8967–75.
- [222] Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1323–8.
- [223] Kruger B. An update on the external ear resonance in infants and young children. *Ear Hear* 1987;8:333–6.
- [224] Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010;148:368–74.
- [225] Kuhn AA, Trottenberg T, Kupsch A, Meyer BU. Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators. *Clin Neurophysiol* 2002;113:341–5.
- [226] Kumar R, Chen R, Ashby P. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Mov Disord* 1999;14:157–8.
- [227] Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH, et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett* 2011;492:1–4.
- [228] 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;56:634–9.
- [229] Langguth B, Kleinjung T, Landgrebe M, de Ridder D, Hajak G. rTMS for the treatment of tinnitus: the role of neuro-navigation for coil positioning. *Neurophysiol Clin* 2010;40:45–58.
- [230] Lanting CP, De Kleine E, Bartels H, Van Dijk P. Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Otolaryngol* 2008;128:415–21.
- [231] Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, 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;376:177–81.
- [232] Lefaucheur JP. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40:1–5.
- [233] Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12:2963–5.
- [234] Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247–52.
- [235] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:612–6.
- [236] Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Menard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2530–41.
- [237] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1568–74.
- [238] Lefaucheur JP, Brugieres P, Menard-Lefaucheur I, Wendling S, Pommier M, Bellivier F. The value of navigation-guided rTMS for the treatment of depression: an illustrative case. *Neurophysiol Clin* 2007;37:265–71.
- [239] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1044–9.
- [240] Leo RJ, Latif T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain* 2007;8:453–9.
- [241] Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205–16.
- [242] Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2730–44.
- [243] Li X, Nahas Z, Lomarev M, Denlow S, Shastri A, Bohning DE, et al. Prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation does not change local diffusion: a magnetic resonance imaging study in patients with depression. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:128–35.
- [244] Liebetanz D, Fauser S, Michaelis T, Czeh B, Watanabe T, Paulus W, et al. Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain. *J Psychiatr Res* 2003;37:277–86.
- [245] Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:461–5.
- [246] Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *J Rehabil Med* 2010;42:447–52.
- [247] Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373–80.
- [248] Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:119–24.
- [249] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:325–31.
- [250] Lomarev MP, Kim DY, Richardson SP, Voller B, Hallett M. Safety study of high-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2072–5.
- [251] Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiol Clin* 2006;36:145–55.
- [252] Londero A, Lefaucheur JP, Malinvaud D, Brugieres P, Peignard P, Nguyen JP, et al. Magnetic stimulation of the auditory cortex for disabling tinnitus: preliminary results. *Presse Med* 2006;35:200–6.
- [253] Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:946–8.
- [254] Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry* 2000;47:325–31.
- [255] Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001;49:615–23.
- [256] Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33:33–40.
- [257] Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007;37:341–9.
- [258] Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:131–47.
- [259] Loo CK, Sainsbury K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. *Psychol Med* 2010;40:541–6.
- [260] Lorenz I, Muller N, Schlee W, Langguth B, Weisz N. Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol* 2010;104:1497–505.

- [261] Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M, Conte A, Fofi L, Manfredi M, et al. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002;147:186–92.
- [262] Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007;69:827–34.
- [263] Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117:455–71.
- [264] Maeda F, Keenan J, Tormos J, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800–5.
- [265] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:707–15.
- [266] Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 1991;6:53–60.
- [267] Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001;13:225–31.
- [268] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64:1802–4.
- [269] Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:95–100.
- [270] Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:217–27.
- [271] Marcondes R, Fregni F, Pascual-Leone A. Tinnitus and brain activation: insights from transcranial magnetic stimulation. *Ear Nose Throat J* 2006;85:233–4 [6–8].
- [272] Marcondes RA, Sanchez TG, Kii MA, Ono CR, Buchpiguel CA, Langguth B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol* 2010;17:38–44.
- [273] Marg E, Rudiak D. Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci* 1994;71:301–11.
- [274] Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:451–8.
- [275] Matsumiya Y, Yamamoto T, Yarita M, Miyauchi S, Kling JW. Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produce cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:278–87.
- [276] May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinschmitt T, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 2007;17:205–10.
- [277] McDonald WM, Easley K, Byrd EH, Holtzheimer P, Tuohy S, Woodard JL, et al. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:85–94.
- [278] McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DG, Johnstone EC, et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;127:9–17.
- [279] Meehan SK, Dao E, Lindsell MA, Boyd LA. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke. *Neurosci Lett* 2011;500:26–30.
- [280] Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000;41:240–2.
- [281] Mennemeier M, Chelette KC, Allen S, Bartel TB, Triggs W, Kimbrell T, et al. Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus. *Laryngoscope* 2011;121:815–22.
- [282] Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011;152:1478–85.
- [283] Michael N, Gosling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003;17:2462–8.
- [284] Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HR, Rothwell JC. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1906–12.
- [285] Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K, Hattori T. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2005;234:37–9.
- [286] Mogg A, Purvis R, Eranti S, Contell F, Taylor JP, Nicholson T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study. *Schizophr Res* 2007;93:221–8.
- [287] Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008;38:323–33.
- [288] Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S. Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophr Res* 2009;113:77–83.
- [289] Morbidi F, Garulli A, Prattichizzo D, Rizzo C, Manganotti P, Rossi S. Off-line removal of TMS-induced artifacts on human electroencephalography by Kalman filter. *J Neurosci Methods* 2007;162:293–302.
- [290] Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004;126:123–33.
- [291] Mottaghy FM, Gangitano M, Horkan C, Chen Y, Pascual-Leone A, Schlaug G. Repetitive TMS. Temporarily alters brain diffusion. *Neurology* 2003;60:1539–41.
- [292] Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002;22:554–61.
- [293] Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002;59:1789–91.
- [294] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen L. Influence of inter-hemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400–9.
- [295] Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, et al. Subthreshold low-frequency repetitive

- transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005;128:104–15.
- [296] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005;93:95–105.
- [297] Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60:50–2.
- [298] Nahas Z, DeBrux C, Chandler V, Lorberbaum JP, Speer AM, Molloy MA, et al. Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J ECT* 2000;16:380–90.
- [299] Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003;5:40–7.
- [300] Neveu PJ, Barneoud P, Vitiello S, Kelley KW, Le Moal MA. Brain neocortex modulation of mitogen-induced interleukin 2, but not interleukin 1, production. *Immunol Lett* 1989;21:307–10.
- [301] Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics* 2009;6:244–50.
- [302] Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Kozel FA, et al. Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000;12:144–56.
- [303] Norena AJ, Eggermont JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci* 2005;25:699–705.
- [304] Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Skrdlantova L, Klirova M, et al. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:209–13.
- [305] Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Kust J, Karbe H, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008;65:741–7.
- [306] Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Muri RM. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke* 2009;40:2791–6.
- [307] Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul* 2009;2:246–7.
- [308] O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD008208.
- [309] Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:382–8.
- [310] Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 2001;57:1338–40.
- [311] O'Reardon JP, Fontecha JF, Cristancho MA, Newman S. Unexpected reduction in migraine and psychogenic headaches following rTMS treatment for major depression: a report of two cases. *CNS Spectr* 2007;12:921–5.
- [312] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208–16.
- [313] Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, et al. Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005;116:764–8.
- [314] 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;27:638–45.
- [315] Paillere Martinot ML, Galinowski A, Ringuenet D, Gallarda T, Lefaucheur JP, Bellivier F, et al. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:45–59.
- [316] Paillère Martinot ML, Martinot JL, Ringuenet D, Galinowski A, Gallarda T, Bellivier F, et al. Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2710–9.
- [317] Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010;25:2311–7.
- [318] Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:163–73.
- [319] Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* 2010;167:323–8.
- [320] Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, et al. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:647–51.
- [321] Pascual-Leone A, Valls Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847–58.
- [322] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994;44:892–8.
- [323] Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone A. Laterallized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996;46:499–502.
- [324] Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130:2661–70.
- [325] Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001;14:1405–11.
- [326] Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown & Co; 1954.
- [327] Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999;11:1011–36.
- [328] Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737–40.
- [329] Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain* 2010;11:1203–10.
- [330] Piccirillo JF, Garcia KS, Nicklaus J, Pierce K, Burton H, Vlassenko AG, et al. Low-frequency repetitive transcranial

- magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:221–8.
- [331] Pigot M, Loo C, Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1449–55.
- [332] Platz T, Rothwell JC. Brain stimulation and brain repair-rTMS: from animal experiment to clinical trials – what do we know? *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:387–98.
- [333] Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 2004;356:87–90.
- [334] Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2003;53:263–6.
- [335] Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2007;28:238–46.
- [336] Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:152–6.
- [337] Pomeroy VM, Cloud G, Tallis RC, Donaldson C, Nayak V, Miller S. Transcranial magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: a randomized proof-of-principle and feasibility investigation. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:509–17.
- [338] Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:188–91.
- [339] Prasko J, Paskova B, Zalesky R, Novak T, Kopecek M, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:327–32.
- [340] Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, Ustohal L, Kucerova H, Ceskova E. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr Res* 2007;95:151–7.
- [341] Restuccia D, Olivelli M, De Capua A, Bartalini S, Rossi S. Modulation of high-frequency (600 Hz) somatosensory-evoked potentials after rTMS of the primary sensory cortex. *Eur J Neurosci* 2007;26:2349–58.
- [342] Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Munchau A, Gerschlagel W, et al. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 2004;554:483–95.
- [343] Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000;11:4013–5.
- [344] Rollnik JD, Wustefeld S, Dauper J, Karst M, Fink M, Kossev A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *Eur Neurol* 2002;48:6–10.
- [345] Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:667–76.
- [346] Rossi S, Pasqualetti P, Rossini PM, Feige B, Olivelli M, Glocker FX, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on movement-related cortical activity in humans. *Cereb Cortex* 2000;10:802–8.
- [347] Rossi S, Olivelli M, Bartalini S, Galli R, Passero S, Battistini N, et al. Reduction of cortical myoclonus-related epileptic activity following slow-frequency rTMS. A case study. *Neuroreport* 2004;15:293–6.
- [348] Rossi S, De Capua A, Olivelli M, Bartalini S, Falzarano V, Filippone G, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:857–63.
- [349] Rossi S, Cappa S, Rossini P. Higher cognitive functions: memory and reasoning. In: Wassermann E, Epstein C, Jemann U, Walsh V, Paus T, SH L, editors. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 501–16.
- [350] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39.
- [351] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- [352] Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005;137:1–10.
- [353] Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1569–75.
- [354] Rotenberg A, Harrington MG, Birnbaum DS, Madsen JR, Glass IE, Jensen FE, et al. Minimal heating of titanium skull plates during 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2536–8.
- [355] Rotenberg A, Depositario-Cabacar D, Bae EH, Harini C, Pascual-Leone A, Takeoka M. Transient suppression of seizures by repetitive transcranial magnetic stimulation in a case of Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav* 2008;13:260–2.
- [356] Rotenberg A, Bae EH, Muller PA, Riviello JJ, Bourgeois BF, Blum AS, et al. In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;16:353–5.
- [357] Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, Tormos JM, Schachter SC, Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua. *Epilepsy Behav* 2009;14:253–7.
- [358] Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:31–8.
- [359] Rothkegel H, Sommer M, Rammsayer T, Trenkwalder C, Paulus W. Training effects outweigh effects of single-session conventional rTMS and theta burst stimulation in PD patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:373–81.
- [360] Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:226–30.
- [361] 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;57:162–6.
- [362] Ruohonen J, Ilmoniemi R. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wassermann E, Puri B, editors. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002. p. 18–29.
- [363] Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psychiatr Res* 2006;40:147–52.
- [364] Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007;37:1645–9.
- [365] Saittet S, Langlois M, Feddersen B, Minotti L, Vercueil L, Chabardes S, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord* 2009;11:100–12.
- [366] Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Kato A, et al. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 2006;99:57–9.
- [367] Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg* 2007;107:555–9.
- [368] Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 1997;113:24–32.
- [369] Salvador R, Miranda PC, Roth Y, Zangen A. High permeability cores to optimize the stimulation of deeply located brain regions using transcranial magnetic stimulation. *Phys Med Biol* 2009;54:3113–28.
- [370] Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med* 2006;7:115–8.
- [371] Sampson SM, Kung S, McAlpine DE, Sandroni P. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *J ECT* 2011;27:33–7.
- [372] Santiago-Rodriguez E, Cardenas-Morales L, Harmony T, Fernandez-Bouzas A, Porras-Kattz E, Hernandez A. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure* 2008;17:677–83.
- [373] Sarkhel S, Sinha VK, Praharaj SK. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *J Anxiety Disord* 2010;24:535–9.
- [374] Schneider AL, Schneider TL, Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimul* 2008;1:106–11.
- [375] Schonfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, Buchler N, Wunderlich A, Spitzer M, et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 2004;15:1669–73.
- [376] Schonfeldt-Lecuona C, Cardenas-Morales L, Freudenmann RW, Kammer T, Herwig U. Transcranial magnetic stimulation in depression-lessons from the multicentre trials. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:569–76.
- [377] Schrader LM, Stern JM, Fields TA, Nuwer MR, Wilson CL. A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clin Neurophysiol* 2005;116:2501–4.
- [378] Schulze-Bonhage A, Scheufler K, Zentner J, Elger CE. Safety of single and repetitive focal transcranial magnetic stimuli as assessed by intracranial EEG recordings in patients with partial epilepsy. *J Neurol* 1999;246:914–9.
- [379] Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010;40:1789–95.
- [380] Schutter DJ, van Honk J, d'Alfonso AA, Peper JS, Panksepp J. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study in humans. *Neurosci Lett* 2003;336:73–6.
- [381] Sedlackova S, Rektorova I, Srovnalova H, Rektor I. Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009;116:1093–101.
- [382] Sgro J, Stanton P, Emerson R. Theoretical and practical performance of magnetic stimulators and coils. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:279–83.
- [383] Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain* 2011;152:2477–84.
- [384] Sibon I, Strafella AP, Gravel P, Ko JH, Booij L, Soucy JP, et al. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alphaMtrp trapping. *Neuroimage* 2007;34:1658–64.
- [385] Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003;148:1–16.
- [386] Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999;10:589–94.
- [387] Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999;52:529–37.
- [388] Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000;284:147–50.
- [389] Siebner HR, Rossmeyer C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;178:91–4.
- [390] Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlagner W, Rothwell JC, et al. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003;126:2710–25.
- [391] 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;24:3379–85.
- [392] Siebner H, Peller M, Lee L. TMS and positron emission tomography: methods and current advances. In: Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S, editors. *The Oxford Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 549–67.
- [393] Silvanto J, Pascual-Leone A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2008;21:1–10.
- [394] Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112–20.
- [395] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A

- meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71:873–84.
- [396] Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederer KM, Goekoop R, Looijestijn J, et al. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2011;69:450–6.
- [397] Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2002;113:944–50.
- [398] Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, et al. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2006;117:838–44.
- [399] Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med* 2009;41:162–5.
- [400] Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, J DR, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133–41.
- [401] Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21:RC157.
- [402] Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;126:2609–15.
- [403] Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:930–7.
- [404] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, DiFrancesco MW, Banks C, Gilbert DL. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit* 2011;17:CR132–9.
- [405] Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2001;50:22–7.
- [406] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681–6.
- [407] Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008;40:298–303.
- [408] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118:333–42.
- [409] Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:777–98.
- [410] Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999;353:2209.
- [411] Tergau F, Neumann D, Rosenow F, Nitsche MA, Paulus W, Steinhoff B. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:400–5.
- [412] Theilig S, Podubecka J, Bosl K, Wiederer R, Nowak DA. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? *Exp Neurol* 2011;230:149–55.
- [413] Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures. *Neurology* 2002;59:560–2.
- [414] Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1697–708.
- [415] Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr* 2010;22:219–32.
- [416] Thut G, Theoret H, Pfennig A, Ives J, Kampmann F, Northoff G, et al. Differential effects of low-frequency rTMS at the occipital pole on visual-induced alpha desynchronization and visual-evoked potentials. *Neuroimage* 2003;18:334–47.
- [417] Thut G, Ives JR, Kampmann F, Pastor MA, Pascual-Leone A. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *J Neurosci Methods* 2005;141:207–17.
- [418] Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281–9.
- [419] Touge T, Gerschlagel W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 2001;112:2138–45.
- [420] Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE, Cheng J, Bowers D, Goodman WK, et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Res* 2010;178:467–74.
- [421] Tringali S, Perrot X, Collet L, Moulin A. Repetitive transcranial magnetic stimulation: hearing safety considerations. *Brain Stimul* 2011, doi:10.1016/j.brs.2011.06.005.
- [422] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:137–9.
- [423] Tsuji T, Rothwell JC. Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 2002;540:367–76.
- [424] Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Raju TR, Gangadhar BN. Modulation of cardiac autonomic functions in patients with major depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2007;104:231–6.
- [425] Valero-Cabre A, Pascual-Leone A, Rushmore RJ. Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions. *Eur J Neurosci* 2008;27:765–74.
- [426] Vercammen A, Knegeting H, Bruggeman R, Westebroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2009;114:172–9.
- [427] Vernieri F, Maggio P, Tibuzzi F, Filippi MM, Pasqualetti P, Melgari JM, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1188–94.
- [428] Wagner T, Fregni F, Eden U, Ramos-Estebanez C, Grodzinsky A, Zahn M, et al. Transcranial magnetic stimulation and stroke: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2006;30:857–70.
- [429] Wagner T, Eden U, Fregni F, Valero-Cabre A, Ramos-Estebanez C, Pronio-Stelluto V, et al. Transcranial magnetic stimulation and brain atrophy: a computer-based human brain model study. *Exp Brain Res* 2008;186:539–50.
- [430] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive

- Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1–16.
- [431] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367–77.
- [432] Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke* 2011;42:409–15.
- [433] Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 2000;287:37–40.
- [434] Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics* 2008;5:345–61.
- [435] Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:119–30.
- [436] Yoshida T, Yoshino A, Kobayashi Y, Inoue M, Kamakura K, Nomura S. Effects of slow repetitive transcranial magnetic stimulation on heart rate variability according to power spectrum analysis. *J Neurol Sci* 2001;184:77–80.
- [437] Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116:775–9.
- [438] Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 2004;15:253–66.
- [439] Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997;154:1277–84.
- [440] Zwanzger P, Fallgatter AJ, Zavorotnyy M, Padberg F. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation-an alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm* 2009;116:767–75.