

Published in final edited form as:

*Rev Neurol (Paris)*. 2011 April 1; 167(4): 291–316. doi:10.1016/j.neurol.2010.10.013.

## La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience

Antoni Valero-Cabré<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Alvaro Pascual-Leone<sup>4</sup>, and Olivier A. Coubard<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Neuropsychology of focal lesions, UMR S975 CRICM INSERM-Université Pierre et Marie Curie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière; 47 boulevard de l'Hôpital; 75013 Paris; France

<sup>2</sup> Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition, UMR 5105 CNRS & CNRS UMR 7225 CRICM-Université Pierre Mendès France; 1251 avenue Centrale; 38040 Grenoble; France

<sup>3</sup> Laboratory for Cerebral Dynamics, Plasticity and Rehabilitation, Boston University School of Medicine; 700 Albany Street; W-702A Boston, MA; États-Unis

<sup>4</sup> Berenson-Allen Center for Non invasive Magnetic Stimulation, Harvard Medical School-BIDMC; 330 Brookline Avenue, Kirstein Hall; 02215 Boston, MA; États-Unis

<sup>5</sup> The Neuropsychological Laboratory, CNS-Fed; 39 rue Meaux; 75019 Paris; France

### Résumé

**Introduction**—Les méthodes de stimulation cérébrale non invasives telles que la Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT) sont largement utilisées pour établir des inférences causales sur les relations entre cerveau et comportement. Des applications cliniques basées sur la SMT ont également été développées pour traiter des affections neurologiques ou psychiatriques comme la dépression, la dystonie, la douleur, les acouphènes ou les séquelles d'accident vasculaire cérébral.

**État des connaissances**—La SMT fonctionne en induisant de manière non invasive et de manière focale des courants électriques dans des régions corticales, modulant ainsi leur niveau d'activité de façon variable suivant la fréquence, le nombre d'impulsions, les intervalles et la durée de stimulation utilisés. S'agissant du cortex moteur, on sait par exemple que les patterns d'impulsions de SMT à basse fréquence ou ceux délivrées de manière continue tendent à déprimer l'activité locale, tandis que la SMT à haute fréquence et discontinus tend à la potentialiser. Outre ses effets locaux, la SMT peut aussi avoir des effets à distance sur les régions cérébrales, véhiculés par les connexions anatomiques et qui dépendent de l'efficacité et du signe de ces connexions.

**Perspectives**—Dans le domaine de la recherche fondamentale et des applications thérapeutiques, l'utilisation efficace de la SMT requiert, cependant, la compréhension approfondie de ses principes opérationnels, de ses risques, de ses potentialités et de ses limites. Dans cet article, nous présentons les principes par lesquels opèrent les méthodes de stimulation cérébrale non invasive, et en particulier la SMT.

**Conclusion**—À l'issue de sa lecture, le lecteur sera en mesure de discuter de façon critique les études scientifiques et cliniques utilisant la SMT, ainsi que de concevoir des applications SMT

\*Auteur correspondant: Antoni Valero-Cabré, Neuropsychology of focal lesions, UMR S975 CRICM INSERM, Université Pierre et Marie Curie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière; 47 boulevard de l'Hôpital; 75013 Paris; France, Tél.: +331-42-160067, Fax.: +331-42-164195, avalerocabre@gmail.com / avalero@bu.edu.

Conflits d'intérêts: aucun.

**Publisher's Disclaimer:** This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

suivant une hypothèse a priori dans le domaine de la recherche en neuroscience fondamentale et/ou clinique.

## Abstract

Non-invasive brain stimulation methods such as Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) are starting to be widely used to make causality-based inferences about brain-behavior interactions. Moreover, TMS-based clinical applications are under development to treat specific neurological or psychiatric conditions, such as depression, dystonia, pain, tinnitus and the sequels of stroke, among others.

TMS works by inducing non-invasively electric currents in localized cortical regions thus modulating their activity levels according to settings, such as frequency, number of pulses, train and regime duration and intertrain intervals. For instance, it is known for the motor cortex that low frequency or continuous patterns of TMS pulses tend to depress local activity whereas high-frequency and discontinuous TMS patterns tend to enhance it. Additionally, local cortical effects of TMS can result in dramatic patterns in distant brain regions. These distant effects are mediated via anatomical connectivity in a magnitude that depends on the efficiency and sign of such connections.

An efficient use of TMS in both fields requires however, a deep understanding of its operational principles, its risks, its potential and limitations. In this article we will briefly present the principles through which non-invasive brain stimulation methods, and in particular TMS, operate.

Readers will be provided with fundamental information needed to critically discuss TMS studies and design hypothesis-driven TMS applications for cognitive and clinical neuroscience research.

## Keywords

Stimulation magnétique transcrânienne (SMT); Neuromodulation; Neuroscience; Connectivité; Réseaux neuronaux; Plasticité cérébrale; Neurologie; Thérapie

## Keywords

Transcranial magnetic stimulation (TMS); Neuromodulation; Neuroscience; Connectivity; Neural networks; Brain plasticity; Neurology; Therapy

## Panorama

Dans cet article, nous décrirons dans un premier temps les principes opérationnels des méthodes de stimulation cérébrale non invasive et leur action sur les systèmes neuronaux, principalement ceux de la Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT) à impulsion simple ou répétitive. Dans un second temps, nous cernerons les bases physiologiques, les possibilités et les risques de la SMT répétitive en tant qu'outil méthodologique des neurosciences. Une troisième partie sera consacrée à la compréhension des potentialités et des limites de la SMT dans les expériences cognitives visant à explorer les fonctions cérébrales normales ou pathologiques. Enfin, nous exposerons les effets collatéraux potentiels de la SMT auxquels il faut porter une attention particulière, et nous ferons une brève référence aux principes neurobiologiques qui guident son utilisation exploratoire comme outil thérapeutique en neurologie et en psychiatrie. Notre objectif n'est pas de décrire de manière détaillée tous les aspects de la technique (qui peuvent être consultés dans la littérature scientifique), mais de mettre à disposition du lecteur une analyse critique des bases méthodologiques de la SMT ainsi qu'une brève description de ses points forts et de ses points faibles.

## Stimulation cérébrale non invasive: pourquoi et comment avons-nous besoin d'établir des inférences causales pour étudier le cerveau?

Les fonctions cérébrales telles que la planification motrice, la discrimination sensorielle, le langage ou la mémoire, pour ne citer que quelques exemples, sont sous-tendues par des réseaux neuronaux largement distribués constitués de groupes de neurones (les nœuds) liés entre eux par des faisceaux de substance blanche (voies ou connexions) (figure 1). L'information circule de façon dynamique et d'une manière séquentielle et parfois parallèle à l'intérieur de ces réseaux, de telle sorte que chaque nœud contribue à un endroit et à un temps donnés à un aspect spécifique d'un traitement complexe aboutissant au comportement (Walsh et Pascual-Leone, 2003).

Les méthodes traditionnelles en neuroscience cognitive s'appuient sur l'observation et la description des sorties comportementales en réponse à des instructions ou des stimuli sensoriels (e.g., psychophysiques) ou bien sur les corrélations statistiques entre un événement donné (e.g., un stimulus sensoriel) et un pattern d'activation cérébrale évoqué par cette intervention (mesuré, par exemple, par la réponse BOLD en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle – IRMf, ou par les potentiels évoqués en électro- ou magnétoencéphalographie – EEG ou MEG). De telles méthodes ont offert des observations extrêmement intéressantes sur les corrélations probables entre cerveau et fonction. Néanmoins, ces méthodes demeurent incapables d'établir des relations causales, l'étalon or dans le domaine de la recherche scientifique, puisqu'elles ne sont pas en mesure d'« intervenir » et de « manipuler » à volonté l'activité cérébrale elle-même avec une haute résolution temporelle, ni de mesurer le caractère, la direction et la magnitude des effets qui en dériveraient. Par ailleurs, les études de lésions cérébrales qui ont été et sont encore une source inépuisable d'observations en neuropsychologie, restent difficiles à interpréter pour les raisons suivantes:

- elles induisent au travers du réseau des effets à distance considérables et incontrôlables par phénomène de dégénérescence des axones (effet de diaschisis) (Neumann-Haefelin et Witte, 2000; Carmichael et al., 2004);
- elles ne fournissent aucune information sur la dynamique temporelle du traitement de l'information;
- à l'exception de la prescription neurochirurgicale visant l'exérèse des foyers épileptiques ou de tumeurs, les effets des lésions ne sont que rarement comparés aux données pré-morbides et, étant donné la variabilité inter-individuelle de l'étendue lésionnelle, il est difficile de réaliser des études de groupes incluant plusieurs patients (Payne et al., 1996; Lomber, 1999).

Dans ce contexte, les méthodes expérimentales ou cliniques de modulation cérébrale *invasives* (la stimulation cérébrale profonde – en anglais *Deep Brain Stimulation*, *DBS*, la microstimulation ou le refroidissement, en anglais *cooling*) et *non invasives* (la SMT – en anglais *Transcranial Magnetic Stimulation*, *TMS*, et la stimulation électrique transcrânienne par courant direct – en anglais *Transcranial direct current stimulation*, *tDCS*) offrent au neuroscientifique la possibilité d'agir directement sur le fonctionnement de régions cérébrales spécifiques et ainsi d'établir des relations causales entre des localisations cérébrales et leur rôle fonctionnel (Pascual-Leone et al., 2000; Walsh et Cowey, 2000; Robertson et al., 2003; Hallett, 2007; Wagner et al., 2007b). En outre, de telles méthodes peuvent être utilisées pour étudier le fonctionnement cérébral en « interférant » à volonté (celle du chercheur ou médecin) avec le fonctionnement neuronal dans des régions plus ou moins circonscrites. La performance à une tâche donnée sous « interférence » peut être comparée à celle à cette même tâche dans une condition sans stimulation ou avec une

stimulation fictive ou placebo (en anglais *sham*), ou encore à la performance à la tâche une fois que la source de stimulation a cessé. Parmi toutes ces méthodes, la SMT nous offre la possibilité d'interférer de manière causale avec l'activité cérébrale animale ou humaine d'une manière non invasive, indolore, rapidement réversible quand elle est utilisée en sessions isolées, et pourvue d'une résolution spatiale relativement satisfaisante ( $1.5 \text{ cm}^2$ ), et d'une excellente résolution temporelle de l'ordre de quelques millisecondes (Pascual-Leone, 2000; Walsh et Cowey, 2000; Hallett, 2007; Wagner, 2007b).

Afin de maximiser ses possibilités d'intervention causale, mais surtout de compenser ses points faibles en tant que méthode de cartographie cérébrale chez l'humain, la combinaison de la SMT avec des techniques corrélationnelles non invasives est en train d'être exploré activement (Shibasaki, 2008). Concrètement, plusieurs initiatives ont tenté de résoudre les problèmes techniques et d'améliorer sa résolution spatiale au moyen de sa combinaison synchronisée ou simultanée avec l'IRMf (Sack et al., 2002; Bestmann et al., 2004; Bestmann et al., 2005; Ruff et al., 2006), la spectroscopie proche infrarouge – en anglais *Near-Infrared Spectroscopy*, *NIRS* (Mochizuki et al., 2006), la tomographie par émission de positons, TEP (Fox et al., 1997; Paus et al., 1997; Paus et al., 1998; Siebner et al., 1998; Siebner et al., 2001; Strafella et Paus, 2001; Strafella et al., 2001; Chouinard et al., 2003; Lee et al., 2003) ou la tomographie par émission de photons uniques, SPECT (Okabe et al., 2003). Enfin, de récentes études ont tenté de combiner la SMT avec l'enregistrement électroencéphalographique, EEG, à basse ou haute densité (Virtanen et al., 1999; Schurmann et al., 2001; Komssi et al., 2002; Strens et al., 2002; Thut et al., 2003a; Fuggetta et al., 2005; Kahkonen et al., 2005; Thut et al., 2005a) ou magnétoencéphalographique, MEG (Kahkonen, 2005; Anninos et al., 2007). La majorité de ces études sont encore expérimentales, mais vont jouer un rôle important dans la cartographie des fonctions cérébrales dans un avenir proche. Grâce à ces études chez l'homme et leur complémentarité avec des études invasives chez les rongeurs (Wang et al., 1996; Ji et al., 1998; Levkovitz et al., 1999; Keck et al., 2000; Post et al., 2000; Luft et al., 2001; Post et Keck, 2001; Zangen et Hyodo, 2002), le chat (Moliadze et al., 2003; Moliadze et al., 2005; Valero-Cabré et al., 2005; Aydin-Abidin et al., 2006; Valero-Cabré et al., 2006; Allen et al., 2007; de Labra et al., 2007; Valero-Cabré et al., 2007) et le singe (Edgley et al., 1997; Hayashi et al., 2004), nous parvenons à mieux comprendre les mécanismes d'action et à envisager les applications méthodologiques et thérapeutiques de la SMT.

## Qu'est-ce que la SMT ? Pourquoi et comment fonctionne-t-elle comme méthode d'étude du cerveau humain ?

La stimulation magnétique transcrânienne a été décrite comme une méthode efficace de stimulation cérébrale par Barker et collaborateurs en 1985 (Barker et al., 1985). Elle opère selon les principes d'induction magnétique établis par Faraday dans la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle (Wagner, 2007b). Selon ces auteurs, un courant électrique de haute intensité, bref et rapidement variable, est véhiculé à travers une bobine de fil conducteur – le plus souvent du cuivre – appliquée sur une région de l'organisme. Un tel courant génère un champ magnétique de courte durée capable d'induire un courant électrique dans tout tissu excitable. Appliqué sur le crâne, le courant induit au niveau du cortex dépolarise les assemblées de neurones localisés à proximité de la stimulation et génèrent des effets physiologiques ou comportementaux suivant leur fonction. Dans le cerveau humain, l'activité évoquée par la SMT requiert un courant initial de l'ordre de 4–8 kiloampères (kAmp) combiné à un rapide taux de changement du minimum au maximum d'environ 100–200  $\mu\text{s}$ , pour induire un courant de l'ordre de quelques centaines de V/m ( $\sim 7\text{--}15 \text{ mA/cm}^2$ ) (Pascual-Leone, 2001; Wagner, 2007b). La direction du courant induit est perpendiculaire à la surface de la bobine, et son intensité proportionnelle à l'intensité du courant original mais

atténuée par les tissus, l'os, l'air, ainsi que modifiée par le liquide cérébro-spinal ou les altérations structurales du cortex (Wagner et al., 2006; Wagner et al., 2007a; Wagner et al., 2009). L'intensité du courant initial est un paramètre important: plus l'intensité du courant induit est élevée, plus large est l'étendue de la région corticale concernée par la stimulation.

Appliquées au niveau du cortex moteur primaire, les impulsions de SMT activent la voie cortico-spinale et ses circuits associés et induisent des secousses dans les muscles spécifiques dont la représentation est ciblée par la stimulation au niveau cortical (Barker, 1985; Amassian et Cracco, 1987; Amassian et al., 1987; Amassian et al., 1990) (figure 2d). Au niveau du cortex visuel primaire, la SMT génère une sensation de lumières étincelantes (phosphènes) dans des régions spécifiques du champ visuel suivant la représentation rétinotopique des régions du pôle occipital (Amassian et al., 1989; Kammer, 1999; Fernandez et al., 2002; Kammer et al., 2005a; Kammer et al., 2005b; Elkin-Frankston et al., 2010) (figure 2c). Enfin, au niveau des aires corticales associatives en lien avec des fonctions de plus haut niveau d'élaboration cognitive (langage, espace, mémoire, imagerie visuelle, apprentissage, etc.), l'administration d'impulsions de SMT n'induit pas de contractions musculaires ni de sensations, mais perturbe les rythmes normaux de décharge d'encodage neuronal de ces régions, « interférant » ainsi avec le fonctionnement et la communication normale entre les régions interconnectées dans un même réseau. Autrement dit, la SMT altère les activités comportementales auxquelles ces régions participent (Pascual-Leone et al., 1991; Coslett et Monsul, 1994; Pascual-Leone et al., 1994a; Ganis et al., 2000; Mottaghy et al., 2000). Plus récemment, plusieurs études ont montré que dans certaines conditions, la SMT peut avoir non seulement des effets locaux mais aussi des effets à distance véhiculés par la connectivité entre régions au sein d'un même circuit cérébral (Paus et al., 2001; Strafella, 2001; Valero-Cabré et al., 2001; Chouinard, 2003; Valero-Cabré et Pascual-Leone, 2005; Valero-Cabré, 2005; Coubard et Kapoula, 2006; Valero-Cabré, 2007). Ces effets « en réseaux » permettraient d'utiliser les voies de connexions entre régions ou structures pour évoquer des modifications à distance.

## Description des composantes essentielles de l'équipement de stimulation et de leur fonction

L'équipement SMT comprend des *capaciteurs* qui peuvent accumuler des capacités importantes de charge électrique fournie par les blocs d'alimentation; une *unité centrale* destinée à paramétrer le pourcentage de courant et à synchroniser sa charge à un instant déterminé (figure 2b); et (3) la *bobine de stimulation* contenant les bobines de fil permettant de générer le champ magnétique (figure 2a). Quand une impulsion est libérée manuellement ou automatiquement, une commutation électrique est lancée et une proportion donnée de charge accumulée dans les capaciteurs, fonction de l'intensité de la stimulation, est transmise à la bobine, circule le long des bobines de fil et produit un champ magnétique. Au moyen de l'interface informatique, il est possible de paramétrer le déroulement temporel des événements, la répétitivité des impulsions (la fréquence mesurée en hertz ou stimuli de SMT à la seconde), l'intensité (souvent indiquée en pourcentage par rapport à la puissance maximale de l'appareil), et dans certains appareils, le niveau du courant ou densité de charge induite (en mV/m<sup>2</sup>) (Wagner, 2007b). Le courant électrique passant à grande vitesse par les boucles en fil de cuivre produit à chaque impulsion une contraction brusque du fil conducteur qui génère un son sec, bref et aigu – comme un cliquetis – ainsi qu'une légère déformation de la surface du boîtier de la bobine. Au fur et à mesure des impulsions et suivant le niveau d'intensité du courant, les boucles diffusent de la chaleur qui augmente progressivement la température de la bobine.

Il existe des bobines de stimulation de différentes tailles, formes, matériaux et modèles (Ren et al., 1995; Onuki et al., 1998; Hsu et Durand, 2001; Aglio et al., 2002; Epstein et Davey,



2002; Thielscher et Kammer, 2002; Xu et al., 2005; Roth et al., 2007) (figure 2a). Ce sont elles qui déterminent en grand partie la distribution (Roth, 2007; Salinas et al., 2007) et la capacité de pénétration du champ magnétique dans une région cérébrale donnée, son étendue spatiale ou sa résolution spatiale, sa capacité à induire des courants intra-corticaux d'intensité faible ou élevée, sa localisation (Hsu et al., 2003; Thielscher et Kammer, 2004) et, en conséquence, les effets sortants moteurs, sensoriels ou comportementaux (Thickbroom et al., 1998). Les bobines plates circulaires sont fabriquées avec un simple fil de conduction embobiné, et recouvertes d'une gaine plastique de telle sorte que le courant induit se distribue de manière circulaire sous son périmètre. De telles bobines ont un pouvoir de pénétration élevée, mais ne sont pas très sélectives spatialement ( $>4-5 \text{ cm}^2$ ), à moins que seule la bordure de la bobine soit utilisée comme surface de stimulation ( $\sim 1.2-1.5 \text{ cm}^2$ ) (Amassian et al., 1991). Les bobines « figure-en-huit », également appelées bobines doubles ou en forme de papillon (en anglais *figure-of-eight*, *double* ou *butterfly shape coils*), sont faites de deux sondes circulaires jointes l'une à l'autre, chacune d'un diamètre de 25 à 70 mm, de telle sorte que le courant électrique s'ajoute au niveau de leur jonction, assurant un champ magnétique plus focal ( $1.5-2 \text{ cm}^2$ ) mais aussi sensiblement plus faible (Thielscher et Kammer, 2004). De larges bobines figure-en-huit en forme de cloche, c'est-à-dire avec des boucles courbées latéralement, ont été conçues pour atteindre les régions corticales profondes – par exemple la portion du cortex moteur contenant les représentations des muscles de la cuisse et de la jambe (Pascual-Leone, 2001). Des bobines en « H » (en anglais *H-shaped coils*) en phase de développement permettent également de stimuler des régions cérébrales plus profondes (Levkovitz et al., 2007; Roth, 2007).

D'une manière générale, plus la bobine est petite (c'est-à-dire plus étroite est la bobine de fil), plus la stimulation sera sélective spatialement, mais moins puissant et pénétrant sera le champ magnétique induit. Qui plus est, les petites bobines chauffent rapidement quand elles sont utilisées en mode répétitif et pour de longues périodes de temps, et nécessitent d'être remplacées ou refroidies plus fréquemment. Des bobines avec refroidissement par air ou fluides comme l'eau ont été conçues pour venir à bout de ces problèmes de surchauffe, en particulier dans les applications thérapeutiques de la SMT avec de longues périodes de stimulation en continu (Pascual-Leone, 2001).

## Consignes générales de sécurité concernant l'utilisation de la SMT dans les études de neuroscience fondamentale et clinique

La stimulation magnétique transcrânienne est utilisée dans un nombre croissant de laboratoires de neurosciences cognitives et cliniques et services hospitaliers de neurophysiologie clinique, neurologie et psychiatrie à travers le monde depuis près de 20 ans. Une série d'effets collatéraux et indésirables pouvant être induits par la SMT sur des sujets sains a été identifiée (Wassermann, 1998; Machii et al., 2006; Poreisz et al., 2007). Face ces effets potentiels, les recommandations d'utilisation, c'est-à-dire les paramètres de SMT pour lesquels la probabilité d'induire des effets indésirables est minimale ou inexistante, ainsi que les précautions à prendre ont été synthétisés dans une conférence consensuelle au *National Institutes of Health* (NIH) en juin 1996, et approuvés au niveau international par la *International Society for Transcranial Stimulation* et la *International Federation for Clinical Neurophysiology*, ainsi qu'aux Etats-Unis d'Amérique par la *Food and Drug Administration* des EUA (Wassermann, 1998). Ces recommandations ont été récemment réexaminées à la lumière des nouvelles applications et des nouveaux paramètres de stimulation (Rossi et al., 2009).

Les études impliquant la SMT réalisées depuis les recommandations publiées en 1998 (Wassermann, 1998) suggèrent que les considérations suivantes s'agissant des contre-

indications et des précautions à prendre peuvent être faites suivant un consensus parfaitement établi.

### Contre-indication

La seule contre-indication absolue à l'usage de la SMT/SMTr est la présence de matériels métalliques en contact ou à proximité de la bobine de décharge (tels que des implants cochléaires ou un pacemaker). Dans de tels cas, il y a un risque d'induire un dysfonctionnement des dispositifs implantés.

### Conditions d'augmentation du risque

Les conditions d'augmentation du risque ou de risque incertain d'induire une crise d'épilepsie sont:

- Liées au protocole de stimulation:
  - i Tout « nouveau paradigme » (c'est-à-dire, qui n'est pas une méthode classique de SMTr à haute/basse fréquence réalisée avec une bobine figure-en-huit plate et une onde d'impulsion biphasique). Le pré-conditionnement (i.e., l'amorçage), la SMT appliquée sur plus d'une seule région du scalp, et les protocoles prolongés de stimulation répétitive associative appariée (*PAS* en anglais) sont inclus dans cette catégorie.
  - ii Tout protocole de SMTr conventionnelle à haute fréquence avec des paramètres de stimulation (intensité, fréquence, longueur des trains de décharge ou intervalle inter-trains) excédant les limites de sécurité connues et mises à jour dans Rossi et al. (Rossi, 2009).
- Liées à la condition ou à la maladie du patient:
  - iii Histoire personnelle d'épilepsie (les patients non traités avec un ou plusieurs épisodes passés d'épilepsie), ou les patients traités.
  - iv Lésion cérébrale vasculaire, traumatique, tumorale, infectieuse, ou métabolique, même sans histoire d'épilepsie, et sans médication anticonvulsivante.
  - v Administration de drogues qui réduisent potentiellement le seuil épileptique, sans l'administration concomitante de drogues anticonvulsivantes qui protègent potentiellement du risque de crises épileptiques.
  - vi Privation de sommeil, alcoolisme.

### Autres conditions d'augmentation du risque

Les autres conditions d'augmentation du risque ou de risque incertain sont :

- Liées à la condition du patient :
  - i. Électrodes cérébrales implantées (corticales ou en profondeur).
  - ii. Grossesse.
  - iii. Maladie cardiaque sévère ou récente.

## Absence de risque

Pour l'absence de risque, il faut aucune des conditions précédentes et protocole de SMT à impulsion simple ou double ou de SMTr conventionnelle à basse ou haute fréquence avec des paramètres de stimulation (intensité, fréquence, longueur des trains de décharge ou intervalle inter-trains) dans les limites de sécurité connues (Rossi, 2009).

Les recommandations actuelles de sécurité de la SMT ne sont pas conçues pour complaire, limoger ou réduire les responsabilités futures. L'accessibilité de la SMT aux populations humaines ne réduit en aucun cas la responsabilité éthique qui régit son utilisation. À mesure que la SMT et d'autres techniques de neurostimulation non invasive gagnent en popularité, les neuroscientifiques et cliniciens l'utilisent dans une multitude de cas, y compris sur des patients atteints de lésions cérébrales aiguës ou chroniques ou de symptômes neuropsychiatriques. Dans certains cas, tels que les accidents vasculaires aigus, les bénéfices inhérents à l'utilisation de la SMT doivent être soigneusement pesés en regard des conséquences méconnues lors de son utilisation dans un système neuronal compromis et instable. Enfin, si la prévention passe par le respect des recommandations de sécurité (Rossi, 2009), un monitoring EMG (Pascual-Leone et al., 1998) ou l'utilisation de questionnaires tels que le TASS (Keel et al., 2001) sont aussi de précieux atouts dans la prévention des problèmes liés à la TMS.

## Modes d'impulsion: de la SMT à impulsion simple à la SMT répétitive ou de l'interférence ponctuelle à la modulation cérébrale

La bobine SMT est positionnée sur une région déterminée du scalp suivant des coordonnées anatomiques ou fonctionnelles. Ces dernières peuvent dériver d'activations évoquées par la SMT, d'études motrices ou visuelles (Ganis, 2000; Pascual-Leone et Walsh, 2001), ou bien de corrélats anatomo-fonctionnels déterminés utilisant des repères structurels ou fonctionnels (Boroojerdi et al., 1999) d'après des études antérieures d'IRM (Herwig et al., 2001) et d'IRMf (Sparing et al., 2008), en utilisant des méthodes de neuronavigation en temps réel (pour plus de détails, voir Section 7), ou bien le système de références corticales (système 10–20) utilisée dans les études d'EEG (Herwig et al., 2003). Sur les régions motrices, la bobine est généralement orientée postéro-antérieurement, avec un angle latéro-médial d'environ 45°, mais le niveau de rotation idéale varie suivant la région corticale ciblée et l'organisation des ensembles neuronaux et des faisceaux qui en dérivent. Il est important de s'assurer que le centre de la bobine est disposé tangentiellement sur la région du scalp visée. L'intensité de la SMT doit être ajustée à un niveau suffisant pour obtenir l'induction effective de courant dans le tissu neuronal.

Dans les domaines moteur et visuel, cette intensité peut être facilement déterminée en ajustant l'intensité de la SMT à un niveau induisant une activation motrice ou la perception nette de phosphènes. Des mesures normalisées d'intensité telles que le seuil moteur (intensité de SMT produisant un potentiel évoqué moteur -PEM- de 50  $\mu$ V ou la détection visuelle de mouvement dans la moitié des essais, généralement 5 sur 10 essais ou 3 sur 6 essais) (Rossini et al., 1994) ou le seuil de phosphène (intensité de SMT produisant la perception de phosphènes dans la moitié des essais) sont largement utilisées pour comparer les participants entre eux et les études entre elles. Dans les autres régions cérébrales, aucune réponse physiologique objective et bien localisée ne pouvant être facilement enregistrée, l'intensité de la SMT doit engendrer un changement comportemental significatif dans la performance à une tâche cognitive donnée et dans laquelle la région corticale stimulée est supposée impliquée. On peut distinguer des effets de la SMT qui ne durent que pendant l'application de la stimulation (effets « en temps réel »), des effets qui perdurent après l'arrêt de la stimulation (effets « prolongés »), et des effets qui apparaissent ou se majorent à



distance de l'arrêt de la stimulation (effets « différés »). De plus, différents modèles de SMT peuvent être envisagés en suivant le nombre et durée des impulsions, l'intervalle temporel entre les impulsions ou groupes d'impulsions (en anglais *clusters*), et en conséquence sa fréquence de décharge. Ces paramètres définissent trois principaux modes de stimulation.

### SMT à impulsion simple (SMTs)

Elle consiste en la décharge d'impulsions uniques avec un intervalle entre les impulsions d'au moins 4 secondes (5–8 secondes pour être dans une zone de sécurité), de sorte que ses effets individuels ne s'ajoutent pas les uns aux autres (effets cumulés). Comme précédemment mentionné, les impulsions simples de SMT induisent de brefs courants intracorticaux qui dépolarisent les neurones, produisant ainsi des effets objectivables tels qu'une activité motrice évoquée dans les régions motrices primaires (voir figures 2d), une activité évoquée visuelle tels que des phosphènes (figure 2c), ou de brèves perturbations dans des tâches cognitives, telles que des variations de performances (Pascual-Leone, 2001). La durée de la phase complète de l'impulsion est de l'ordre de 250 à 750  $\mu$ s. Après leur dépolarisation par la SMTs, les neurones récupèrent rapidement de l'interférence, une fois passée leur période réfractaire (Moliadze, 2003). Les impulsions simples sont utilisées à des fins diagnostiques pour déterminer des altérations de la conduction (latence et efficacité) cortico-spinale (Chen et al., 2008; Lamy et al., 2009) ou à des fins de recherche pour établir la cartographie des changements de l'excitabilité corticale (seuils moteur ou de phosphènes) ainsi que la distribution spatiale et l'organisation somatotopique ou rétinotopique des représentations corticales motrices (Levy et al., 1991) (figure 3A) et visuelles (Kammer, 1999; Fernandez, 2002) (figure 3B). Les mêmes paramètres peuvent être utilisés pour évaluer des changements produits par l'activité physique (Ziemann et al., 2001), la privation de lumière (Boroojerdi et al., 2000), la prise de drogues psychoactives (Ziemann et al., 1998; Oliveri et Calvo, 2003; Ziemann, 2004), la paralysie ou la cécité consécutives à une lésion cérébrale (Kew et al., 1994; Cowey et Walsh, 2000), ou l'impact de séances de SMT répétitive (Pascual-Leone et al., 1994b; Maeda et al., 2000b; Gangitano et al., 2002), pour ne citer que quelques exemples.

### SMT à impulsion double (SMTd)

Elle consiste en la décharge d'une Stimulation Test (ST, en anglais *test stimulus*) précédée d'une Stimulation Conditionnante (SC, en anglais *conditioning stimulus*), séparées d'un intervalle inter-stimuli (IIS) donné. En général, la ST est fixée à une intensité au-dessus du seuil pour avoir un effet suffisant, tandis que la SC est subliminaire. Quand l'intervalle inter-stimuli est court (<6–7 ms), les neurones sont encore en train de récupérer des effets de la SC, de sorte que la ST devient insuffisamment efficace pour produire un effet d'activation sur une proportion significative de neurones. Au contraire, quand l'intervalle inter-stimuli est long (>6–7 ms et jusqu'à un maximum de 10–12 ms), la SC inaugure les effets de la ST augmentant l'ampleur de ses effets de dépolarisation (Nakamura et al., 1997; Moliadze, 2005). De telles mesures sont toujours normalisées en regard des effets de la ST administrée seule, et permettent l'exploration de phénomènes intra-corticaux inhibiteurs (intervalles courts, véhiculés surtout par l'activité de l'acide gamma-amino butyrique - GABA) versus excitateurs (intervalles longs, véhiculés plutôt par l'activité glutamatergique) (Sohn et al., 2001; Ziemann et al., 2002; Ziemann, 2004; Di Lazzaro et al., 2006; Lang et al., 2006). Une autre interprétation des effets de la SMTd est que la SC active différents circuits interneuronaux modulant l'activité corticale générée par la ST, suivant les paramètres de conduction et de longueur des circuits. Ainsi, la SC serait excitatrice sur l'effet de la ST pour de longs IIS vs. inhibitrice pour de plus courts IIS, suggérant que ces effets sont sous-tendus par des circuits interneuronaux excitateurs vs. inhibiteurs, les premiers ayant un seuil plus élevés que les derniers (Ilic et al., 2002). Il est important de noter que les mécanismes de la SMTd sont les mieux connus pour les régions motrices (Romero et al., 2002), avec des

applications diagnostiques en neurologie pour déterminer des états anormaux de basse ou haute excitabilité causés par des altérations cérébrales localisées ou diffuses (Chen, 2008). Pour d'autres régions telles que les régions visuelles (Pascual-Leone et Walsh, 2001; Sparing et al., 2005) et des régions non-motrices et non-visuelles primaires, la SMT à impulsion double a aussi été utilisée pour produire des inhibitions ou excitations de courte durée, et donc perturber très brièvement la réalisation de tâches cognitives portant, par exemple, sur la conscientisation et la localisation de cibles visuelles (Koch et al., 2005; Fierro et al., 2006) ou tactiles (Oliveri et al., 2000). Enfin, les impulsions doubles peuvent être déchargées à intervalles de temps variables sur des régions cérébrales différentes afin de déterminer la présence ou l'absence de connectivité entre elles et le temps de conduction. La distance, la direction et l'efficacité fonctionnelle de ces interactions peuvent être estimés en fonction des changements qu'une SC sur la région cérébrale A (par exemple, motrice ou visuelle) exerce sur la sortie électrophysiologique (amplitude d'une réponse motrice évoquée) (Baumer et al., 2006), sensorielle (l'intensité ou le seuil de phosphènes ou l'acuité visuelle) (Pascual-Leone et Walsh, 2001) ou comportementale d'une région cérébrale B.

### **SMT à impulsion répétitive (SMTr)**

La SMTr correspond à n'importe quelle combinaison de plus de deux impulsions délivrées avec un intervalle de 2 secondes ou moins (fréquence de 0.5 à 1 Hz). Cela comprend l'administration de courtes rafales ou trains de 3 ou 4 impulsions à haute fréquence (10–20 Hz, c'est-à-dire avec un intervalle entre impulsions autour de 50 ms) et de longues périodes d'impulsions (jusqu'à 20–30 minutes) à une fréquence donnée, en continu ou pas et avec des intervalles de repos entre décharges. Les possibilités de configuration de SMTr suivant la fréquence, la durée, le nombre d'impulsions, le nombre et la durée intervalles entre trains d'impulsions, sont illimitées. Le choix des paramètres est strictement déterminé par leur sûreté ainsi que par leur efficacité en fonction des critères consensuels internationaux (Wassermann, 1998) fondés sur des mises à jour de cas publiés régulièrement (Machii, 2006; Poreisz, 2007). La SMT répétitive peut produire deux types d'effets sur l'activité cognitive des régions cibles et de ses réseaux associés:

**Effets en temps réel (en anglais on-line effect/impact)**—Ils sont produits par l'interférence directe de la stimulation avec les patrons de décharge neuronale. Ils résultent de l'induction de dépolarisations cumulées, donc de périodes réfractaires, dans les assemblées de neurones ciblées par la stimulation. La décharge, le codage et les rythmes de communication interneuronaux habituels sont perturbés de même que les fonctions cognitives qu'ils sous-tendent, entraînant des modifications dans la performance comportementale. En général, les fonctions sont d'autant plus perturbées voire suspendues que la fréquence de stimulation est élevée (Moliadze, 2003; Valero-Cabré, 2005).

**Effets prolongés ou post-effets à court terme (en anglais off-line effect/impact or after-effects)**—Une fois que l'administration d'une rafale d'impulsions de SMT est terminée, l'activité corticale demeure perturbée pendant une courte période de temps (environ 50–75% du temps de stimulation) (Romero, 2002; Aydin-Abidin, 2006; Valero-Cabré, 2006; Allen, 2007) selon la région visée et les paramètres de stimulation (figure 4). Les fonctions motrices, sensorielles ou cognitives (mémoire, apprentissage, langage, attention etc.) testées pendant cette période peuvent être perturbées. L'ampleur de cette perturbation prolongée et de ses effets en réseau sont, cependant, toujours moindres que ceux observés en temps réel (Aydin-Abidin, 2006; Valero-Cabré, 2006; Valero-Cabré, 2007). Suivant la fréquence de décharge, la SMTr peut être qualifiée de SMTr lente (basse fréquence: 1 Hz ou moins) ou rapide (haute fréquence: >1 Hz, habituellement au moins égal ou >5 Hz) (Siebner et Rothwell, 2003; Aydin-Abidin, 2006). Les deux configurations interfèrent avec les fonctions cérébrales en temps réel, la SMTr rapide étant la plus efficace

pour supprimer la possibilité de réponse des régions ciblées. Pendant la période qui commence après la fin des rafales de stimulation, les régimes de stimulation à basse fréquence et continus (d'au moins >300–900 impulsions) (Maeda et al., 2000a; Gerschlag et al., 2001; Thut, 2003a; Valero-Cabré, 2007) tendent à produire une inhibition persistante, c'est-à-dire une réduction de l'excitabilité des régions ciblées du cortex, amoindrissant leur niveau d'activité ou rendant silencieuse leur contribution au traitement cognitif dans lequel elles sont impliquées (Chen et al., 1997; Maeda, 2000a; Gangitano, 2002; Romero, 2002; Valero-Cabré, 2007) (figure 4A, 3C). Au contraire, la stimulation à haute fréquence et discontinue peut produire une augmentation persistante de l'excitabilité ou activité corticale (Maeda, 2000a; Gangitano, 2002; Maeda et al., 2002; Fierro et al., 2005; Rounis et al., 2005; Valero-Cabré, 2007) (figure 4B). Ceci est vrai pour le cortex moteur, mais des études sont requises pour déterminer si les propriétés inhibitrices/excitatrices de la SMT s'appliquent à d'autres régions cérébrales. Des études très récentes ont signalé l'importance des intervalles libres qui séparent les rafales de SMT dans un régime de stimulation à haute fréquence. En évaluant l'utilisation de triplets d'impulsions SMT à très haute fréquence (50 Hz), répétées à une fréquence de 5 Hz (régime nommé *theta burst*), ils ont montré la possibilité d'obtenir des effets de très longue durée, dont la direction (inhibition ou excitation) dépend de la présence et de la durée des intervalles entre rafales (Huang et Rothwell, 2004; Huang et al., 2005; Franca et al., 2006). D'autres innovations liées aux combinaisons de paramètres de SMT seule (Iyer et al., 2003; Fitzgerald et al., 2007) ou mélangée avec d'autres méthodes de neurostimulation corticale, par exemple la stimulation par courant direct (*direct current stimulation, tDCS*) (Siebner et al., 2004) ou la stimulation des voies périhérisques afférentes comme dans la stimulation appariée associative (*Paired Associative Stimulation, PAS*) (Rusmann et al., 2009) restent au stade d'exploration mais offrent des résultats très prometteurs.

L'utilisation de différentes configurations de SMT (pendant ou après la stimulation) nous permet de modifier les niveaux d'activité régionaux et d'interférer avec le codage bioélectrique entre neurones – en diminuant la ratio signal/bruit – des régions cérébrales ciblées, et ainsi d'étudier de façon causale l'impact d'une telle interférence dans une tâche spécifique. Cette approche a été désignée sous le terme de « lésion virtuelle » (Pascual-Leone et al., 1999; Walsh et Rushworth, 1999; Pascual-Leone, 2000). Malgré le caractère controversé de son interprétation neurophysiologique (Silvanto et Muggleton, 2008), une telle procédure réversible tire le bénéfice de pouvoir mesurer les niveaux de performance cognitive pendant la ligne de base préalable à la SMT et de la comparer à celle-ci après la fin de l'intervention SMT, une fois récupérées complètement les altérations de l'activité cérébrale. Ces méthodologies permettent de faire de chaque sujet son propre sujet contrôle, éliminant ainsi le problème de la variabilité interindividuelle inhérente aux groupes témoins et contrôles indépendants.

**Effets prolongés ou post-effets à long terme ou effets thérapeutiques—**Tous les effets de neuromodulation décrits jusqu'ici montrent une durée très limitée qui ne permet pas d'envisager des changements à long terme. En revanche, la répétition périodique de séances de stimulation, séparées habituellement de moins de 24 heures, avec un pattern identique, c'est à dire induisant une modulation de l'activité corticale dans une seule direction (inhibition ou excitation), permettent de générer des effets à plus long terme (Maeda et al, 2002 ; Maeda et al, 2000, Baumer et al, 2003). En somme, la courte durée, la réversibilité et le non-cumul des effets de séances isolées de SMT à impulsion simple ou de courtes rafales de SMT répétitive favorisent l'utilisation de la SMT causale dans des études de cartographie cérébrale, tandis que la longue durée et le cumul d'effets au cours de multiples séances de SMT répétitive sont conseillés pour générer des effets thérapeutiques. Autrement dit, chacune des stimulations sur une région corticale donnée génère des effets en temps réel (*on line*) ainsi que des effets en temps différé (*off line*) sur la performance

comportementale dans une tâche déterminée. La répétition des séances sur une courte période (<24 heures) entraîne une accumulation dans le temps des phénomènes électrophysiologiques, métaboliques, et comportementaux, aboutissant à une augmentation de la magnitude des effets locaux sur la région ciblée et son réseau associé (May et al, 2007) (Valero-Cabré et al., 2008). Sur la base de ce principe, des effets brefs et de faible intensité lors de séances individuelles de SMTr peuvent générer des changements à long terme, thérapeutiques ou non. La courte durée, la réversibilité et le non cumul des effets de séances isolées de SMT à impulsion simple ou de courtes rafales de SMT répétitive favorisent l'utilisation de la SMT causale dans des études de cartographie cérébrale (Valero-Cabré, 2008). La longue durée et le cumul des effets au cours de multiples séances de SMT répétitive favorisent son utilisation à des fins thérapeutiques (voir section 11).

## Modèles d'études de SMT et critères de choix des paradigmes dans les études de physiologie et pathologie cérébrales

Les différents modèles d'études SMT visent à répondre à une configuration commune: un ensemble de mesures (une tâche cognitive, l'excitabilité motrice ou visuelle ou tout autre corrélat de l'activité neuronale, par exemple) est comparé dans les conditions avec et sans les effets d'interférence induits par la SMT délivrée sur une région corticale spécifique. Étant donné le caractère réversible de la SMT répétitive sur les systèmes neuronaux, le même ensemble de mesures réalisé pendant la ligne de base, sous l'effet de la SMT pendant ou après la stimulation, et après la récupération peuvent être comparés statistiquement dans un design classique avant et après intervention (en anglais *Pre-post design*) et récupération (configuration A-B-A). La même population de participants devient sa propre population de référence, de sorte que le biais potentiel induit par la variabilité interindividuelle lors de la comparaison à un groupe de participants contrôles indépendant est limité voire inexistant. Deux grandes types d'études utilisent la SMT pour déterminer les rapports de causalité entre des régions corticales ciblées à travers le crâne au moyen de la mesure d'activités cognitives ou de signaux physiologiques mesurables (Robertson, 2003).

### Études avec évaluation pendant la SMT (en anglais *on-line studies*)

Un ensemble de mesures physiologiques ou comportementales est réalisé tandis que le participant est en train d'être stimulé simultanément par la SMT. La stimulation interfère avec les capacités normales d'encodage neuronal. Normalement, la SMTr à haute fréquence (décharges de 5–20 Hz) est administrée pendant les phases cruciales de la contribution d'une région à une tâche. Par exemple, une aphasie de production ou motrice (c'est-à-dire, une perte de la capacité à produire oralement du langage) peut être évoquée de manière transitoire et réversible en stimulant continuellement par SMT répétitive la région de Broca à haute fréquence (20–25 Hz) tandis que le participant réalise une tâche de dénomination d'images (Pascual-Leone, 1991). De la même manière, la SMT répétitive peut perturber la perception et la localisation visuelles (Pascual-Leone, 1994a) et tactiles (Hamilton et al., 2000; Merabet et al., 2004). Les mesures d'évaluation dans la même tâche, avec une distribution aléatoire ou pseudo-aléatoire des essais, issues des périodes pré-SMTr, pendant la SMTr en temps réel, et juste après la récupération sont ainsi comparées (figure 5B). Pour mémoire, les effets collatéraux de la SMT induits par le bruit de cliquetis et la sensation de tapotement sur le cuir chevelu doivent être contrôlés, puisqu'ils coïncident pleinement sur le plan temporel avec les mesures ou la tâche cognitive évaluée.

Les études chronométriques constituent une modalité importante d'études SMT « on line » dans lesquelles on tire avantage de l'excellente résolution temporelle de la SMT à impulsion simple (1 ms) pour disséquer le décours temporel et déterminer le moment exact où la contribution de telle région dans une tâche est cruciale. A cette fin, on attribue aléatoirement

un ensemble d'impulsions simples ou de rafales d'impulsions à haute fréquence de courte durée à des moments différents, précédant ou suivant un événement donné (e.g., la présentation d'un stimulus visuel sur un écran ou l'ordre d'exécution d'une manoeuvre motrice). Seules les impulsions de SMT administrées aux moments exacts ou aux intervalles de temps cruciaux (fenêtres temporelles) de la contribution de telles régions cérébrales à la tâche provoqueront une altération de la performance. Cette contribution sera mise en évidence par un taux d'erreur accru ou des temps de réaction plus longs, en comparaison aux intervalles de temps qui, eux, ne montreront pas le même effet (figure 5B). Les fenêtres temporelles pour lesquelles on n'attend pas d'impact sur la réalisation de la tâche agissent comme conditions contrôles encadrées (en anglais *embedded control conditions*) des effets collatéraux de la SMT et de la tâche; ceci compte tenu que la même région du cerveau impliquée dans la même tâche reçoit des impulsions de SMT de la même intensité (Beckers et Homberg, 1991; Juan et Walsh, 2003; Mottaghy et al., 2003a; Walsh et Pascual-Leone, 2003; Chambers et al., 2004; Sack et al., 2005; Porro et al., 2007). Ceci est vrai à moins que l'on soupçonne que les effets collatéraux de la SMT –cliquetis et tapotement du cuir chevelu– puissent générer des interférences sur la tâche évaluée uniquement aux mêmes fenêtres temporelles auxquels les impulsions de SMT se montrent effectives.

### Études avec évaluation avant/après la SMT (en anglais *off-line studies*)

Dans ce cas, un ensemble de mesures est réalisé avant la SMT et pendant la période limitée de temps qui suit la fin des impulsions (effets postérieurs à la stimulation, en anglais *after-effects*). Les mêmes mesures sont également réalisées si possible pendant la période de récupération suivant celle des effets immédiatement après la stimulation, pour montrer qu'en son absence la performance rentre de nouveau dans la normalité (figure 5B). Il faut compter sur le fait que les effets d'interférence de la SMT après la stimulation diminuent rapidement et de manière parfois imprévisibles au cours du temps (variant avec la région ciblée, les paramètres de SMT et le participant). En conséquence, il est nécessaire d'évaluer les participants dès la fin des impulsions, dans une période de temps relativement courte pour achever les enregistrements. Puisque la SMT n'est pas administrée en même temps que l'exécution de la mesure, ses effets collatéraux (cliquetis et tapotement) n'ont pas besoin, en principe, d'être comparés à des conditions contrôles. Ce type d'études est couramment utilisé comme l'approche initiale en essayant de trouver des indices initiaux de rapports causaux entre régions cérébrales et fonctions comportementales, tout en admettant les biais causés par les effets collatéraux de la SMT (Pascual-Leone, 1994b; Pascual-Leone et al., 1996a; Kosslyn et al., 1999; Mottaghy, 2000; Hilgetag et al., 2001; Muellbacher et al., 2002; Mottaghy et al., 2003b; Thut et al., 2005b). Ceci est vrai à moins que les effets collatéraux de la SMT puissent générer des interférences de longue durée sur la tâche évaluée en l'absence de stimulation. Néanmoins, des expériences indépendantes sont quelquefois requises pour mettre en évidence le rôle de la fatigue potentielle du participant ou l'apprentissage de la tâche pendant la durée de la session, particulièrement si les séances d'évaluation sont longues et les tâches difficiles à réaliser.

Un exemple démonstratif d'une étude utilisant la SMT dans ses trois modalités, *on-line*, *off-line* et *chronométrique* est présenté en détails sur la figure 5. Imaginons que l'objectif soit d'étudier les régions cérébrales impliquées de façon causale dans une tâche de détection et de localisation de cibles présentées sur le champ visuel gauche ou droit de manière unilatérale ou bilatérale. Une sonde de SMT est placée sur la région du crâne correspondant à l'aire cérébrale pariétale droite. Afin de bien localiser la sonde de SMT sur la région d'intérêt potentiel pour cette fonction, l'utilisation d'un système de neuronavigation en temps réel est recommandée (pour plus de détails sur la neuronavigation, voir figure 6). Il y a trois modèles d'étude possibles. Dans l'étude *online*, des impulsions à haute fréquence sont délivrés à chaque essai sur cette région, de façon continue pendant la période précédant et suivant la



présentation de la cible. Dans l'étude *off-line*, la performance des sujets est évaluée sur un nombre significatif d'essais de la même tâche de détection immédiatement avant et après la période de SMT. Enfin dans l'étude *chronométrique*, des impulsions simples ou de courtes rafales d'impulsions sont délivrées sur la même région à des intervalles de temps distincts (figure 5B, 5C and 5D).

## Conditions placebo pour les interventions de SMT en études expérimentales

Malheureusement, l'administration de SMT s'accompagne d'un cliquetis, bref mais intense, capable d'activer la cochlée par la voie auditive et osseuse, malgré l'utilisation de bouchons et casques de protection (Siebner et al., 1999). La SMT génère aussi une légère sensation de tapotement sur le scalp à l'endroit de la stimulation. Ces deux artefacts sont dus au choc des boucles de fils de cuivre entre elles et contre la gaine de plastique de la bobine, en réponse au passage des courants de haute intensité et de courte durée. En conséquence, même s'ils sont atténués par les précautions d'usage, ces effets sensoriels auditif et tactile doivent être contrôlés, particulièrement s'ils risquent de distraire l'attention des participants lors de l'exécution ou la prise des mesures, ou si tout simplement, ils interfèrent avec l'activité normale des systèmes cérébraux qui sont en train d'être testés. Qui plus est, la magnitude du champ magnétique créé par la SMT est susceptible d'induire des interférences électriques gênantes avec les dispositifs de présentation des stimuli (écrans) ou des équipements de mesure de l'activité cérébrale (EEG, MEG, EMG, IRMf) basées sur l'enregistrement de signaux bioélectriques ou qui utilisent des gradients magnétiques pour enregistrer des signaux d'activité cérébrale. En vue de limiter et contrôler l'influence potentielle de tels effets collatéraux, une grande majorité d'études ont opté pour l'utilisation d'une condition de SMT placebo ou simulée (en anglais *sham*). Cette opération, consiste à mener la même l'expérience en utilisant une bobine de *simulation* SMT disponible commercialement (Ruohonen et al., 2000), en utilisant une bobine normale avec un des côtés positionnés perpendiculairement (90°) à la surface du crâne (Lisanby et al., 2001) de telle sorte que le champ magnétique émis par la surface plane est déchargé hors du crâne (Kosslyn, 1999; Hilgetag, 2001; Thut, 2005b; Basso et al., 2006; Valero-Cabré, 2006) ou moins habituellement avec combinaison d'impulsions SMT placebo et de stimulation électrique du scalp afin d'émuler les sensations tactiles des impulsions sur la région ciblée. De nouveaux modèles de bobines et méthodes de SMT *sham* continuent d'être développés pour améliorer leurs prestations (Loo et al., 2000; Sommer et al., 2006; Rossi et al., 2007).

L'émulation de sensations sonores et tactiles identiques à celles générées par la SMT réelle demeure un problème technique, mais qui est encore en train d'être résolu de manière satisfaisante par les fabricants. Depuis longtemps, de nombreuses études qui utilisent la SMT en vue d'explorer les fonctions cognitives (généralement très sensibles aux effets de distraction et aux biais attentionnels générés par les cliquetis ou des sensations de tapotement associés aux impulsions de SMT) ont développé des solutions non instrumentales, afin d'écarter l'influence de ces phénomènes sensoriels collatéraux des impulsions SMT sur les tâches et effets étudiés (Robertson, 2003). Ces alternatives de procédure peuvent consister à démontrer la spécificité d'une intervention SMT sur une région corticale, en montrant au moyen d'une condition contrôle que les mêmes paramètres de stimulation sur la même région ne sont pas capables de provoquer des altérations sur une tâche alternative, mais équivalente en difficulté. La problématique de cette approche consiste à vérifier que la tâche contrôle serait sensible à la SMT de la même manière que la tâche originale, indépendamment de la région visée par la SMT qui reste la même dans les deux cas. Une solution alternative consiste à choisir une région éloignée d'au moins 1.5 à 2 centimètres (c'est-à-dire au moins la distance correspondante à la résolution spatiale de la SMT sur le cerveau humain dans les conditions de stimulation standard) de celle qui a été



impliquée dans le traitement de la tâche. La SMT est alors appliquée sur cette région dans les mêmes conditions et en utilisant les mêmes paramètres que pour la région originalement choisie. Cette intervention ne doit pas montrer d'effets significatifs, ou au moins d'une magnitude comparable sur la même mesure d'évaluation (physiologique ou comportementale) que celle qui a produit initialement un impact mesurable (Gobel et al., 2001; Chambers, 2004). Le point faible de cette approche porte sur la difficulté à démontrer que la région contrôle est sensible à la SMT de la même manière que l'aire visée à l'origine, compte tenu des différences d'excitabilité corticale entre régions corticales en fonction de leurs caractéristiques anatomiques et neurochimiques (Boroojerdi et al., 2002). Finalement, suivant des modèles d'études apparus en neuropsychologie cognitive, les études de double dissociation comportementale (Shallice, 1988) permettent d'éviter les inconvénients des deux dernières approches, en les combinant l'une avec l'autre. Elle consiste à comparer deux régions corticales indépendantes (par exemple, une région A et une région B), au moyen de deux tâches comportementales différentes de difficulté équivalente (tâche X et tâche Y), de sorte que le même régime de SMT a un effet dans la tâche X et non dans la tâche Y appliquée sur la région A. A contrario, la même intervention de SMT sur la région B ne modifie que la tâche Y et non la tâche X (Matthews et al., 2001; Ellison et al., 2004; Pourtois et al., 2004; Silvanto et al., 2005; Nakamura et al., 2006).

## **Neurobiologie de la SMT: critères pertinents pour le design et l'interprétation des études de stimulation non invasive**

Cinq constats essentiels sont importants pour mieux comprendre et interpréter correctement les données de la SMT ou SMTr dans les études de recherche fondamentale et clinique.

### **CONSTAT 1: Atténuation du champ magnétique avec la distance**

La SMT fait preuve de limitations importantes en termes de profondeur des tissus cérébraux qu'elle peut atteindre. En fait, les études d'imagerie en haute résolution spatiale chez l'animal indiquent que l'impact de la SMT est principalement restreint à des portions superficielles du cortex et perd en intensité lorsqu'il s'agit de cibler des aires corticales localisées dans la profondeur des sillons (Valero-Cabré, 2005; Valero-Cabré, 2007; Wagner, 2007b). Ces limitations sont dues au fait que le champ magnétique est fortement atténué en fonction de la distance ou la profondeur (Wagner et al., 2004a; Valero-Cabré, 2005). Qui plus est, d'autres éléments comme les interfases entre tissus, l'accumulation ou la circulation du liquide cérébro-spinal, la structure anatomique ou ses altérations (Wagner et al., 2004b; Wagner, 2006; Wagner et al., 2008; Wagner, 2009), et les caractéristiques cyto- et chémo-architecturales du cortex, pourraient jouer un rôle covariant dans la sensibilité d'une région donnée à la stimulation. De telles limitations peuvent être partiellement surmontées en utilisant des bobines de formes spéciales – par exemple des bobines en cloche pour viser des parties plus profondes du cortex moteur – ou éventuellement une combinaison de différentes sources de SMT infraliminaires convergeant vers une profondeur corticale donnée (Heller et van Hulsteyn, 1992; Onuki, 1998). L'utilisation de la SMT combinée à des méthodes d'imagerie cérébrale non invasive chez l'homme (IRMf) (Baudewig et al., 2001; Bestmann et al., 2003; Ruff, 2006; Sack et al., 2007), ainsi que les modèles computationnels pour faire des prédictions sur la distribution du champ magnétique et des courants induits (Thielscher et Kammer, 2002; Wagner, 2007b), dans le contexte local et global d'une région anatomique et de ses réseaux associés, aideront probablement à fournir dans un avenir prochain de solides corrélats d'une telle efficacité.

## CONSTAT 2: Interprétation des effets locaux et en réseau des impulsions SMT et plasticité réactive et compensatoire à la suite des régimes de stimulation

Selon des travaux récents chez l'animal (Valero-Cabré, 2005; Valero-Cabré, 2006; de Labra, 2007; Valero-Cabré, 2007) et l'homme (Paus, 1997; Strafella, 2001; Chouinard, 2003; Meunier et al., 2007), les perturbations corticales locales induisent des effets à distance sur d'autres régions cérébrales qui sont véhiculés par la connectivité. Ceci suggère que la SMT et la SMTr génèrent des effets non seulement locaux, mais également en termes de réseau. Ces effets en réseau véhiculés par les chaînes synaptiques dépendent (1) du signe inhibiteur ou excitateur des connexions, (2) de la richesse d'un ensemble donné de connexions, et (3) de l'importance et de l'étendue de l'effet local dans la région corticale visée, car les effets de la SMT perdent en intensité à travers les chaînes multi-synaptiques et la distance (Valero-Cabré, 2005; Valero-Cabré, 2007). Ainsi, Valero-Cabré et al. (Valero-Cabré, 2007) ont montré chez l'animal que les effets de la SMT pendant la stimulation du cortex visuo-pariétal (*on-line*) intéressaient le réseau de la région stimulée (les régions corticales et sous-corticales étroitement liées à la région stimulée, telles que le colliculus supérieur, le pulvinar et le complexe latéral postérieur du thalamus), tandis que les effets après la SMT (*off-line*) n'intéressaient peu ou pas le réseau de la région stimulée, suivant la fréquence de la stimulation. Ces phénomènes connus indiquent que l'interprétation des relations cerveau-fonction doit être faite avec beaucoup de précautions en prenant en compte la complexité des réseaux, et pas seulement les aires considérées individuellement. Ceci indique aussi que la modulation de régions cérébrales profondes à des fins scientifiques ou cliniques peut être accomplie de manière non invasive au travers d'effets véhiculés par la connectivité transynaptique, d'autant qu'elle est bien connue chez l'humain au moyen d'études anatomiques chez le singe ou plus récemment, grâce à des études de tractographie par diffusion. Le développement d'impulsions SMT en combinaison avec des techniques de neuroimagerie (Esser et al., 2006), la TEP et la SPECT (Okabe, 2003; Siebner et al., 2003), et l'IRMf (Baudewig, 2001; Bestmann, 2003; Ruff, 2006; Sack, 2007), pourra certainement aider à visualiser – en termes de variations du flux sanguin – l'étendue réelle de tels effets en réseaux et permettre de lever l'ambiguïté de certaines interprétations des relations cerveau-fonction. Le développement de la combinaison de ces deux méthodes devrait permettre de réduire dans un avenir proche cette ambiguïté dans l'interprétation de résultats (figure 7).

Bien que l'impact de la SMTr semble très restreint dans le temps, particulièrement lorsqu'elle est utilisée en trains courts dans des paradigmes en temps réel, il existe des preuves qu'un réseau cérébral stimulé peut très rapidement réagir à une telle modulation, ou subir des modifications plastiques pour compenser ses effets (Pascual-Leone et al., 2005). Ceci a été vérifié par le fait que de fortes variations de flux sanguin cortical, selon des enregistrements d'IRMf (Lee, 2003) ou des signaux évoqués moteurs (Huang, 2005) induits par la SMTr dans les régions motrices, n'aboutissaient pas à des déficits comportementaux dans des tâches de séquence motrice, mais coïncidaient avec l'émergence d'une activité recrutée dans le cortex avoisinant, pré-moteur, non ciblé. De tels effets indiquent que, ce qui est mesuré comme un impact potentiel de la SMT, en particulier lors des paradigmes après stimulation, correspond aux perturbations générées par la SMT mais aussi aux compensations mises en place par le système en réponse à ces perturbations. Les modèles d'études de SMT en temps réel ou chronométriques avec des impulsions simples ou rafales de courte durée, dans lesquels l'activité cérébrale sous-tendant le comportement est perturbée par les impulsions, offrent une fenêtre temporelle plus limitée à ce genre de phénomènes.

## CONSTAT 3: Fondements neurophysiologiques des effets provoqués par la SMT

Bien que les bases neurales des effets prolongés de la SMT répétitive ne soient pas très bien connus, les effets consécutifs à la stimulation à haute et basse fréquence produisent des

ressemblances remarquables avec les phénomènes induits chez l'animal par la stimulation électrique à basse ou haute fréquence, et désignés comme Potentialisation à Long Terme (en anglais LTP) et Dépression à Long Terme (LTD) (Wang, 1996; Levkovitz, 1999; Cooke et Bliss, 2006). Même si la correspondance est commode (Pascual-Leone, 1994b; Chen, 1997; Esser, 2006), aucune étude n'a jamais démontré que de véritables effets de LTP et la LTD sous-tendaient ces phénomènes chez l'humain. Les arguments les plus solides en faveur d'une telle hypothèse viennent de l'observation que les paradigmes ayant montré un effet potentialisateur des phénomènes normaux de LTP et LTD dans les études chez l'animal, telle que l'utilisation de décharges *thêta* (impulsions à 5–7 Hz) précédant des régimes inhibiteurs à basse fréquence, 1 Hz, ont démontré qu'ils induisaient des effets potentialisateurs dans le cortex moteur humain (Iyer, 2003). De la même manière, l'utilisation sur le cortex moteur ou pariétale de régimes de stimulation dérivées de manipulations aboutissant à des effets de LTP ou LTD chez l'animal, ont montré des phénomènes similaires chez l'humain (Huang, 2005; Valero-Cabré, 2008). En plus des mécanismes de modulation plastique des rythmes de codage, des observations plus récentes nous obligent à considérer la possibilité que les impulsions ou régimes de SMT répétitive peuvent générer localement des modifications de l'activité corticale rythmique spontanée et de sa synchronisation avec les rythmes de décharge neuronale (Paus, 2001; Thut, 2003a; Allen, 2007; Brignani et al., 2007), la cohérence des décharges EEG entre régions corticales (Strens, 2002; Fuggetta, 2005; Fuggetta et al., 2008), la génération ou la modification des rythmes d'oscillation cortico-corticaux (Van Der Werf et Paus, 2006) et thalamo-corticaux (Van Der Werf et al., 2006). Enfin, des effets cellulaires de la SMT ont été rapportés tels qu'une modification des taux d'ARNm (Muller et al., 2000; Ikeda et al., 2005) et une activation de c-fos (Hausmann et al., 2000). C'est à travers la connaissance détaillée de ces aspects et de la manipulation ultérieure de ces phénomènes que nous pourrions mieux apprendre à optimiser la magnitude et la durée des effets de la SMT en fonction de nos besoins.

#### CONSTAT 4: Les effets de la SMT dépendent de l'état d'activité cérébrale

De récentes études indiquent que les effets physiologiques et comportementaux d'activation ou d'interférence en temps réel ou prolongés produits par les impulsions de SMT dépendent du niveau d'activité du cerveau au moment de la stimulation. Par exemple, chez l'humain, les régions corticales visuelles qui sont transitoirement dépourvues de leurs entrées sensorielles sont plus enclines à augmenter leur niveau d'excitabilité en réponse à la SMT répétitive à haute fréquence (avec des effets excitateurs) que quand elles sont évaluées en condition de vision photopique normale. Par contre, elles ne répondent pas avec des effets inverses après une stimulation à basse fréquence (Fierro, 2005). De la même manière, les neurones d'une région cérébrale qui pendant l'exécution d'une activité ne sont pas directement impliqués ou restent en état d'inhibition relative, sont les plus propices à être activés par la SMT et à contribuer à diminuer le rapport signal/bruit dans la communication interneuronale, par rapport à ceux qui sont directement engagés dans une tâche (Silvanto et al., 2007a; Silvanto et al., 2007b). Autrement dit, ce serait donc toujours les attributs codés par les neurones les moins actifs qui seraient les plus modifiés (augmentés ou diminués) par la SMT, et ceux qui contribuent largement à générer les perturbations comportementales d'ordre sensoriel, moteur ou cognitif et attentionnel consécutives à la stimulation. La raison est que la probabilité d'activer par SMT une région formée de groupes de neurones dont une grande partie est déjà activée ou dépolarisée est très mince par rapport à des régions où les neurones sont en état de repos. Ainsi, la probabilité de diminuer avec la SMT à basse fréquence les niveaux d'excitabilité des régions qui sont déjà en état d'inhibition est beaucoup plus réduite en regard de régions déjà activées. La directionnalité des réponses SMT peut aussi être influencée par l'état de l'activité cérébrale « conditionné » au moyen d'une stimulation électrique. Ainsi, Siebner et al. (Siebner, 2004) ont montré que la SMTr

du cortex moteur primaire réduisait vs. augmentait l'excitabilité corticospinale pendant quelques minutes suivant que la SMTr était précédée d'un conditionnement facilitateur vs. inhibiteur obtenu au moyen de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS). Sur la base de ces principes, l'utilisation de régimes ou tâches d'activation physique ou cognitive exécutées avant, pendant ou après l'administration de SMT pourrait nous permettre d'incrémenter ses effets, focaliser son action, et orienter les effets sur des populations neuronales spécifiques en fonction des besoins scientifiques ou thérapeutiques (Silvanto et Muggleton, 2007; Silvanto et Muggleton, 2008).

## Perspectives thérapeutiques de la SMT en neurologie: quelques exemples en bref

La SMT est considérée comme un outil capable de modifier de manière focale la fonctionnalité, en termes d'excitabilité électrique, ainsi que l'activité métabolique et éventuellement neurochimique des régions corticales ciblées et de ses réseaux associés. Grâce à ces possibilités, la SMT a été utilisée comme potentiel outil thérapeutique dans trois catégories de syndromes: (1) les séquelles chroniques de lésions cérébrales focales d'origine vasculaire ou traumatique, (2) les altérations neurologiques liées à une perturbation des mécanismes de contrôle des phénomènes de plasticité dépendant du niveau d'activité et les mécanismes homéostatiques qui soutiennent la stabilité des représentations cérébrales, et (3) les syndromes neuropsychiatriques liés à l'altération de l'activité bioélectrique, hormonale ou neurochimique cérébrale (Fregni et Pascual-Leone, 2007). En premier lieu, il faut admettre que les effets thérapeutiques de certains de ces traitements, en particulier ceux relatifs au dernier des trois groupes, restent très controversés compte tenu de l'absence d'hypothèses mécanistiques pleinement validées et consolidées (Ridding et Rothwell, 2007b; Ridding et Rothwell, 2007a). Pour cette raison, nous préférons nous centrer dans cette dernière section sur la thérapeutique des syndromes dérivés de lésions cérébrales focales et les applications potentielles de la SMTr.

Les lésions cérébrales ne provoquent pas seulement des dégâts locaux, mais elles entraînent aussi une désorganisation des voies et des interactions en réseau entre régions endommagées et celles qui restent préservées (Carmichael, 2004). Dans ce contexte, le cadre des séquelles et des fonctions préservées (les symptômes neurologiques) présent chez le patient cérébro-lésé dépend de l'importance du rôle neurophysiologique et comportementale des régions détruites; des altérations anatomiques générées à distance par la dégénérescence antérograde des voies axonales, la redistribution du flux hémodynamique, et la perte d'entrées d'activités pré-synaptiques en provenance des régions lésées; enfin de l'émergence de compensations basées sur la réorganisation fonctionnelle ou anatomique des régions et réseaux intacts, parfois capables de prendre en charge les fonctions des régions endommagées de façon irréversible.

Souvent, la réalité clinique montre que les réseaux cérébraux intacts réagissent de manière spontanée à une lésion focale, d'ordre vasculaire ou traumatique, et parviennent à récupérer au cours du temps une partie des pertes comportementales (Nudo et Friel, 1999; Taub et al., 2002; Pascual-Leone, 2005). Des études sur les aspects fondamentaux des mécanismes sous-tendant la récupération spontanée ou induite ont montré que les régions qui reprennent en charge la fonction perdue sont généralement des aires cérébrales avec des caractéristiques cytoarchitecturales, neurochimiques, et neurophysiologiques similaires aux régions lésées, et partagent avec elles un cadre similaire de connections afférentes et efférentes, avec des nœuds corticaux ou sous-corticaux du même réseau. Cependant, très souvent, ces régions voisines n'exercent pas leur rôle de compensation, bien qu'épargnées par la lésion, car elles souffrent d'un niveau insuffisant d'activité afférente évoquée et tombent dans un état d'hypoactivité (Nudo et Milliken, 1996; Nudo et al., 1996a; Nudo et al., 1996b), ou bien

parce qu'elles souffrent de l'inhibition exacerbée de la part de régions intactes du même hémisphère ou de l'hémisphère controlatéral (Kinsbourne, 1977; Vuilleumier et al., 1996; Payne et al., 2003). Ainsi des lésions vasculaires des aires motrices de singes et soumises à une rééducation passive – pas effective – entraînent une perte neuronale secondaire dans les régions périlésionnelles résultant en une moindre récupération. Par contre, une rééducation active pratiquée immédiatement après la lésion facilite le maintien d'activité des régions périlésionnelles, les rendant plus aptes à prendre en charge la fonction invalidée par la lésion (Nudo et Milliken, 1996; Nudo, 1996a; Nudo, 1996b). D'autres interventions ont montré une réduction de la sur-inhibition exercée par les régions intactes – en provenance la plupart du temps de l'hémisphère cérébral controlatéral – à la base des récupérations spontanées ou induites, par exemple, de la mobilité de la main (Taub et al., 1993; Taub, 2002), du traitement visuo-spatial (Sprague, 1966; Payne, 1996; Vuilleumier, 1996; Payne, 2003; Weddell, 2004; Corbetta et al., 2005; Rushmore et al., 2006; He et al., 2007), ou de la production du langage (Fridriksson et al., 2006; Meinzer et al., 2007).

Cependant, la réalité clinique montre que la plupart du temps, la plasticité spontanée même assistée de la rééducation traditionnelle n'arrive pas à des résultats de récupération suffisants ou satisfaisants. C'est dans ce contexte que la SMTr a été évaluée pour potentialiser les effets de ces phénomènes naturels de plasticité et permettre d'aboutir à des niveaux d'améliorations cliniques supplémentaires. Deux approches ont été testées: 1) la SMTr à haute fréquence a été utilisée sur des régions voisines de la lésion pour en augmenter leur niveau d'excitabilité (Khedr et al., 2005; Talelli et al., 2007); 2) dans le même temps, les régions homotopiques de l'hémisphère ipsilatéral ou contralatéral ont été ciblées avec la SMTr à basse fréquence dans le but de réduire leur niveau intrinsèque d'activité et, en conséquence, l'inhibition qu'elles exercent sur les régions périlésionnelles susceptibles de prendre en charge les fonctions motrices (Mansur et al., 2005; Takeuchi et al., 2005; Kim et al., 2006; Lefaucheur, 2006b; Talelli, 2007), visuo-attentionnelles (Brighina et al., 2003; Shindo et al., 2006; Valero-Cabré et Payne, 2006) ou langagières (Martin et al., 2004; Naeser et al., 2005).

D'autres pathologies du système nerveux central potentiellement « traitables » avec la SMT ne sont pas produites par des atteintes cérébrales focales, mais causées par une déstructuration des mécanismes de *plasticité homéostatique*, par exemple dans le cas de la dystonie (Quartarone et al., 2003; Quartarone et al., 2006), des acouphènes (Eggermont et Roberts, 2004) ou de la douleur neuropathique d'origine centrale ou périphérique (Lefaucheur, 2006c; Garcia-Larrea et Peyron, 2007). Ces propriétés permettent de répondre de manière flexible à des changements de niveaux d'information afférente, et en même temps, de réguler la maintenance d'un équilibre entre l'extension et la sensibilité des représentations corticales de chaque région motrice ou sensorielle (auditive, visuelle ou somesthésique) individuelle. Dans ces cas, des séances de SMTr, habituellement à basse fréquence, ont été utilisées pour cibler des régions corticales auditives (Eichhammer et al., 2007; Kleinjung et al., 2007), en vue de réduire l'augmentation anormale de l'excitabilité et, par la même, l'extension de certaines représentations dues à un excès de plasticité dépendant d'entrées d'activité anormales.

De manière similaire, il existe aussi des hypothèses explicatives pour certaines pathologies neurologiques – par exemple, la maladie de Parkinson (Strafella et al., 2005; Wu, 2007) (Lefaucheur, 2006a), l'épilepsie, la douleur, les migraines (Pietrobon, 2005); ou neuropsychiatriques comme la dépression (Post et Keck, 2001), le trouble bipolaire, le trouble obsessionnel compulsif, les addictions de tous ordres, et les hallucinations visuelles ou somesthésiques de la schizophrénie (Blanke et al., 2005). Ces conditions pathologiques montrent des altérations (augmentation, perte) au niveau de l'excitabilité ou du métabolisme de régions cérébrales spécifiques, véhiculées par un excès ou un manque de la production



d'hormones de la voie corticostéroïde, ou d'un défaut de la neurotransmission dopaminergique ou sérotoninergique dans des régions profondes du cerveau. Dans ces cas, on propose l'utilisation de la SMTr à haute ou basse fréquence sur des régions du cortex considérées comme « clés » dans ces maladies ou troubles, telles que le cortex préfrontal dorsolatéral pour moduler son niveau d'activité (Pascual-Leone et al., 1996b; Brighina et al., 2002; Ambrosini et al., 2003; Kanda et al., 2003; Cantello et al., 2007) et ainsi augmenter ou réduire à volonté la production et la libération de neurotransmetteurs au niveau local ou via la connectivité avec des régions sous-corticales lointaines (Post et al., 1999; Post, 2000; Strafella et Paus, 2001; Strafella, 2005).

Compte tenu de la courte durée des effets de la SMTr et afin de promouvoir une rémission des symptômes valable et à long terme, les études impliquent des régimes journaliers de SMTr pendant au moins plusieurs jours. Quelques études chez des sujets dépourvus de pathologie ainsi que l'observation de patients ont montré déjà que plusieurs séances de SMTr à intervalles inférieurs à 24 h pourraient générer des effets cumulés qui, au-delà d'un certain nombre de séances, persistent en l'absence de stimulation (Maeda, 2000b; Maeda, 2002; Baumer et al., 2003; May et al., 2007; Valero-Cabré, 2008). Cependant, la durée totale et les intervalles optimaux entre séances de SMTr en fonction des régions cérébrales, ainsi que la combinaison avec des méthodes plus traditionnelles de rééducation physique ou cognitive, restent à explorer.

## Conclusion

Par sa capacité à « sculpter » les patterns d'excitabilité et métabolique des régions et des réseaux cérébraux et à interférer avec les processus cognitifs, la SMT est devenu un outil essentiel en neuroscience fondamentale et clinique. En neuroscience fondamentale, la SMT combinée à d'autres techniques de neuroimagerie contribue à établir une cartographie des relations causales entre l'activité psychologique et la condition cérébrale, et à mieux comprendre la dynamique temporelle des interactions entre les régions cérébrales. Utilisée dans un contexte clinique, le riche panel des paradigmes et des régimes de la SMT répétitive permet de manipuler de manière sélective l'organisation des réseaux neuronaux, et de partir à la découverte de nouvelles méthodes thérapeutiques pour les patients cérébrolésés ainsi qu'à l'optimisation de l'activité cognitive du sujet sain. Fort de son succès et de sa sécurité croissante suivant les recommandations internationales d'utilisation, la SMT offre des perspectives infinies dans le domaine de la recherche fondamentale, et en matière d'évaluation clinique et d'applications thérapeutiques. En particulier, la manipulation des réseaux neuronaux et des interactions biophysiques entre le tissu neuronal et les patterns de courant électrique constant ou changeant inaugure une nouvelle phase de développement et de l'exploitation de la plasticité cérébrale.

## Acknowledgments

Les auteurs remercient J. Rushmore, C. Hilgetag, J. Silvanto et L. Afifi pour les discussions stimulantes au cours de ces dernières années sur certains aspects de cet article, l'équipe d'Alvaro Pascual-Leone (Département de Neurologie, Université de Harvard-BIDMC) pour avoir participé si généreusement depuis novembre 2000 à la formation d'A. Valero-Cabré en matière de SMT et de plasticité cérébrale, ainsi que M. Urbanski pour ses commentaires sur des versions préliminaires du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- Aglio LS, Kraus KH, Desai S, Romero R, Ramirez M, Levy WJ, et al. Efficacious use of a cap shaped coil for transcranial magnetic stimulation of descending motor paths. *Clin Electroencephalogr.* 2002; 331:21–9. [PubMed: 11795208]



- Allen EA, Pasley BN, Duong T, Freeman RD. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences. *Science*. 2007; 317:5846:1918–21. [PubMed: 17901333]
- Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery*. 1987; 201:148–55. [PubMed: 3808256]
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1991; 43:3–28. [PubMed: 1773769]
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989; 746:458–62. [PubMed: 2480226]
- Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990; 775:390–401. [PubMed: 1697531]
- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*. 1987; 201:74–93. [PubMed: 3543727]
- Ambrosini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia*. 2003; 23 (Suppl 1):13–31. [PubMed: 12699456]
- Anninos P, Adamopoulos A, Kotini A, Tsagas N, Tamiolakis D, Prassopoulos P. MEG evaluation of Parkinson's diseased patients after external magnetic stimulation. *Acta Neurol Belg*. 2007; 1071:5–10. [PubMed: 17569226]
- Aydin-Abidin S, Moliadze V, Eysel UT, Funke K. Effects of repetitive TMS on visually evoked potentials and EEG in the anaesthetized cat: dependence on stimulus frequency and train duration. *J Physiol*. 2006; 574(Pt 2):443–55. [PubMed: 16690713]
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 18437:1106–7. [PubMed: 2860322]
- Basso D, Lotze M, Vitale L, Ferreri F, Bisiacchi P, Olivetti Belardinelli M, et al. The role of prefrontal cortex in visuo-spatial planning: A repetitive TMS study. *Exp Brain Res*. 2006; 1713:411–5. [PubMed: 16710684]
- Baudewig J, Siebner HR, Bestmann S, Tergau F, Tings T, Paulus W, et al. Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroreport*. 2001; 1216:3543–8. [PubMed: 11733708]
- Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol*. 2006; 572(Pt 3):857–68. [PubMed: 16497712]
- Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, et al. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage*. 2003; 201:550–60. [PubMed: 14527615]
- Beckers G, Homberg V. Impairment of visual perception and visual short term memory scanning by transcranial magnetic stimulation of occipital cortex. *Exp Brain Res*. 1991; 872:421–32. [PubMed: 1769392]
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage*. 2003; 203:1685–96. [PubMed: 14642478]
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci*. 2004; 197:1950–62. [PubMed: 15078569]
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage*. 2005; 281:22–9. [PubMed: 16002305]
- Blanke O, Mohr C, Michel CM, Pascual-Leone A, Brugger P, Seeck M, et al. Linking out-of-body experience and self processing to mental own-body imagery at the temporoparietal junction. *J Neurosci*. 2005; 253:550–7. [PubMed: 15659590]

- Boroojerdi 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; 105:529–34. [PubMed: 10847602]
- Boroojerdi B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Topper R. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol*. 1999; 1104:699–704. [PubMed: 10378741]
- Boroojerdi B, Meister IG, Foltys H, Sparing R, Cohen LG, Topper R. Visual and motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol*. 2002; 1139:1501–4. [PubMed: 12169333]
- Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, et al. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett*. 2003; 3362:131–3. [PubMed: 12499057]
- Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2002; 1452:177–81. [PubMed: 12110957]
- Brignani D, Manganotti P, Rossini PM, Miniussi C. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2007
- 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; 482:366–74. [PubMed: 17295632]
- Carmichael ST, Tatsukawa K, Katsman D, Tsuyuguchi N, Kornblum HI. Evolution of diaschisis in a focal stroke model. *Stroke*. 2004; 353:758–63. [PubMed: 14963280]
- Chambers CD, Payne JM, Stokes MG, Mattingley JB. Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nat Neurosci*. 2004; 73:217–8. [PubMed: 14983182]
- 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; 485:1398–403. [PubMed: 9153480]
- Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2008; 1193:504–32. [PubMed: 18063409]
- Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus T. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol*. 2003; 902:1071–83. [PubMed: 12702714]
- Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006; 129(Pt 7):1659–73. [PubMed: 16672292]
- Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci*. 2005; 811:1603–10. [PubMed: 16234807]
- Coslett HB, Monsul N. Reading with the right hemisphere: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang*. 1994; 462:198–211. [PubMed: 8137142]
- Coubard OA, Kapoula Z. Dorsolateral prefrontal cortex prevents short-latency saccade and vergence: a TMS study. *Cereb Cortex*. 2006; 163:425–36. [PubMed: 15958779]
- Cowey A, Walsh V. Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport*. 2000; 1114:3269–73. [PubMed: 11043562]
- Dambeck N, Sparing R, Meister IG, Wienemann M, Weidemann J, Topper R, et al. Interhemispheric imbalance during visuospatial attention investigated by unilateral and bilateral TMS over human parietal cortices. *Brain Res*. 2006; 10721:194–9. [PubMed: 16426588]
- de Labra C, Rivadulla C, Grieve K, Marino J, Espinosa N, Cudeiro J. Changes in visual responses in the feline dLGN: selective thalamic suppression induced by transcranial magnetic stimulation of V1. *Cereb Cortex*. 2007; 176:1376–85. [PubMed: 16908494]
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Ranieri F, Ricci V, Profice P, et al. GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 2006; 575(Pt 3):721–6. [PubMed: 16809358]

- Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anesthetized monkey. *Brain*. 1997; 120 ( Pt 5):839–53. [PubMed: 9183254]
- Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci*. 2004; 2711:676–82. [PubMed: 15474168]
- Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects. *Prog Brain Res*. 2007; 166:369–75. [PubMed: 17956801]
- Elkin-Frankston S, Fried PJ, Pascual-Leone A, Rushmore RJ 3rd, Valero-Cabré A. A novel approach for documenting phosphenes induced by transcranial magnetic stimulation. *J Vis Exp*. 2010:38.
- 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(Pt 10):2307–15. [PubMed: 15292055]
- Epstein CM, Davey KR. Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2002; 194:376–81. [PubMed: 12436092]
- Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull*. 2006; 691:86–94. [PubMed: 16464689]
- Fernandez E, Alfaro A, Tormos JM, Climent R, Martinez M, Vilanova H, et al. Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2002; 102:115–24. [PubMed: 12431711]
- Fierro B, Brighina F, Giglia G, Palermo A, Francolini M, Scalia S. Paired pulse TMS over the right posterior parietal cortex modulates visuospatial perception. *J Neurol Sci*. 2006; 2472:144–8. [PubMed: 16730028]
- Fierro B, Brighina F, Vitello G, Piazza A, Scalia S, Giglia G, et al. Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J Physiol*. 2005; 565(Pt 2):659–65. [PubMed: 15760946]
- Fitzgerald PB, Fountain S, Hoy K, Maller J, Enticott P, Laycock R, et al. A comparative study of the effects of repetitive paired transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability. *J Neurosci Methods*. 2007; 1652:265–9. [PubMed: 17628691]
- 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; 812:2787–91. [PubMed: 9295118]
- Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol*. 2006; 1178:1808–13. [PubMed: 16797230]
- Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 37:383–93. [PubMed: 17611487]
- Fridriksson J, Morrow-Odom L, Moser D, Fridriksson A, Baylis G. Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *Neuroimage*. 2006; 323:1403–12. [PubMed: 16766207]
- Fuggetta G, Fiaschi A, Manganotti P. Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: a combined EEG and TMS study. *Neuroimage*. 2005; 274:896–908. [PubMed: 16054397]
- Fuggetta G, Pavone EF, Fiaschi A, Manganotti P. Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: A combined EEG and TMS study. *Hum Brain Mapp*. 2008; 291:1–13. [PubMed: 17318833]
- Gangitano M, Valero-Cabré 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; 1138:1249–57. [PubMed: 12140004]
- Ganis G, Keenan JP, Kosslyn SM, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex affects mental rotation. *Cereb Cortex*. 2000; 102:175–80. [PubMed: 10667985]
- Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*. 2007; 37 (Suppl 1):S71–9. [PubMed: 17644413]
- Gerschlagel W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology*. 2001; 573:449–55. [PubMed: 11502912]

- Gobel S, Walsh V, Rushworth MF. The mental number line and the human angular gyrus. *Neuroimage*. 2001; 146:1278–89. [PubMed: 11707084]
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007; 552:187–99. [PubMed: 17640522]
- Hamilton R, Keenan JP, Catala M, Pascual-Leone A. Alexia for Braille following bilateral occipital stroke in an early blind woman. *Neuroreport*. 2000; 112:237–40. [PubMed: 10674462]
- Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000; 762:355–62. [PubMed: 10762712]
- Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Nonaka Y, Watabe H, et al. Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation [correction]. *Ann Neurol*. 2004; 561:77–85. [PubMed: 15236404]
- He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, Epstein A, Shulman GL, Corbetta M. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*. 2007; 536:905–18. [PubMed: 17359924]
- Heller L, van Hulsteyn DB. Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophys J*. 1992; 631:129–38. [PubMed: 1420862]
- Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C. Using the international 10–20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*. 2003; 162:95–9. [PubMed: 14977202]
- Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhäusen C, Thielscher A, Walter H, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res*. 2001; 1082:123–31. [PubMed: 11738546]
- Hilgetag CC, Theoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced ‘virtual lesions’ of human parietal cortex. *Nat Neurosci*. 2001; 49:953–7. [PubMed: 11528429]
- Hsu KH, Durand DM. A 3-D differential coil design for localized magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001; 4810:1162–8. [PubMed: 11585040]
- Hsu KH, Nagarajan SS, Durand DM. Analysis of efficiency of magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003; 5011:1276–85. [PubMed: 14619998]
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005; 452:201–6. [PubMed: 15664172]
- Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2004; 1155:1069–75. [PubMed: 15066532]
- Ikeda T, Kurosawa M, Uchikawa C, Kitayama S, Nukina N. Modulation of monoamine transporter expression and function by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 3271:218–24. [PubMed: 15629452]
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol*. 2002; 545(Pt 1):153–67. [PubMed: 12433957]
- Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2003; 2334:10867–72. [PubMed: 14645480]
- Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD, Epstein CM, Qiu D, Huang JC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 9526:15635–40. [PubMed: 9861022]
- Juan CH, Walsh V. Feedback to V1: a reverse hierarchy in vision. *Exp Brain Res*. 2003; 1502:259–63. [PubMed: 12682809]
- Kahkonen S. MEG and TMS combined with EEG for mapping alcohol effects. *Alcohol*. 2005; 373:129–33. [PubMed: 16713500]
- Kahkonen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ. Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG responses in humans. *Neuroimage*. 2005; 244:955–60. [PubMed: 15670672]

- Kammer T. Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. *Neuropsychologia*. 1999; 372:191–8. [PubMed: 10080376]
- Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res*. 2005a; 1601:129–40.
- Kammer T, Puls K, Strasburger H, Hill NJ, Wichmann FA. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression. *Exp Brain Res*. 2005b; 1601:118–28.
- Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol*. 2003; 1145:860–6. [PubMed: 12738431]
- 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; 1210:3713–20. [PubMed: 11029641]
- Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2001; 1124:720. [PubMed: 11332408]
- Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, et al. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol*. 1994; 725:2517–24. [PubMed: 7884476]
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005; 653:466–8. [PubMed: 16087918]
- 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
- Kinsbourne M. Hemi-neglect and hemisphere rivalry. *Adv Neurol*. 1977; 18:41–9. [PubMed: 920524]
- Klejung 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. [PubMed: 17956800]
- Koch G, Oliveri M, Torriero S, Caltagirone C. Modulation of excitatory and inhibitory circuits for visual awareness in the human right parietal cortex. *Exp Brain Res*. 2005; 1604:510–6. [PubMed: 15480601]
- Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, Kesaniemi M, Soinne L, Nikouline VV, et al. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2002; 1132:175–84. [PubMed: 11856623]
- Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science*. 1999; 2845411:167–70. [PubMed: 10102821]
- Lamy JC, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. *Brain*. 2009; 132(Pt 3):734–48. [PubMed: 19036767]
- Lang N, Sueske E, Hasan A, Paulus W, Tergau F. Pregabalin exerts oppositional effects on different inhibitory circuits in human motor cortex: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia*. 2006; 475:813–9. [PubMed: 16686645]
- Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Rizzo V, Rothwell JC, Frackowiak RS, et al. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2003; 2312:5308–18. [PubMed: 12832556]
- Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): insights into the treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2006a; 363:125–33.
- Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*. 2006b; 363:105–15.
- Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin*. 2006c; 363:117–24.
- Levkovitz Y, Marx J, Grisaru N, Segal M. Long-term effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci*. 1999; 198:3198–203. [PubMed: 10191332]



- 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(12):2730–44. [PubMed: 17977787]
- Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, Jungreis C. Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991; 43:51–75. [PubMed: 1773777]
- Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry.* 2001; 49(5):460–3. [PubMed: 11274658]
- Lomber SG. The advantages and limitations of permanent or reversible deactivation techniques in the assessment of neural function. *J Neurosci Methods.* 1999; 86(2):109–17. [PubMed: 10065980]
- Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDermont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some “sham” forms active? *Biol Psychiatry.* 2000; 47(4):325–31. [PubMed: 10686267]
- Luft AR, Kaelin-Lang A, Hauser TK, Cohen LG, Thakor NV, Hanley DF. Transcranial magnetic stimulation in the rat. *Exp Brain Res.* 2001; 140(1):112–21. [PubMed: 11500803]
- 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(2):455–71. [PubMed: 16387549]
- Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol.* 2002; 113(3):376–82. [PubMed: 11897538]
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res.* 2000a; 133(4):425–30.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000b; 111(5):800–5.
- 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(10):1802–4. [PubMed: 15911819]
- Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang.* 2004; 25(2):181–91. [PubMed: 15118944]
- Matthews N, Luber B, Qian N, Lisanby SH. Transcranial magnetic stimulation differentially affects speed and direction judgments. *Exp Brain Res.* 2001; 140(4):397–406. [PubMed: 11685392]
- May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex.* 2007; 17(1):205–10. [PubMed: 16481564]
- Meinzer M, Flaisch T, Breitenstein C, Wienbruch C, Elbert T, Rockstroh B. Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *Neuroimage.* 2007
- Merabet L, Thut G, Murray B, Andrews J, Hsiao S, Pascual-Leone A. Feeling by sight or seeing by touch? *Neuron.* 2004; 42(1):173–9. [PubMed: 15066274]
- Meunier S, Rusmann H, Simonetta-Moreau M, Hallett M. Changes in spinal excitability after PAS. *J Neurophysiol.* 2007; 97(4):3131–5. [PubMed: 17251364]
- Mochizuki H, Ugawa Y, Terao Y, Sakai KL. Cortical hemoglobin-concentration changes under the coil induced by single-pulse TMS in humans: a simultaneous recording with near-infrared spectroscopy. *Exp Brain Res.* 2006; 169(3):302–10. [PubMed: 16328307]
- Moliadze V, Giannikopoulos D, Eysel UT, Funke K. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol applied to visual cortex of anaesthetized cat: effects on visually evoked single-unit activity. *J Physiol.* 2005; 566(Pt 3):955–65. [PubMed: 15919717]
- Moliadze V, Zhao Y, Eysel U, Funke K. Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *J Physiol.* 2003; 553(Pt 2):665–79. [PubMed: 12963791]



- Mottaghy FM, Gangitano M, Krause BJ, Pascual-Leone A. Chronometry of parietal and prefrontal activations in verbal working memory revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 2003a; 183:565–75.
- Mottaghy FM, Krause BJ, Kemna LJ, Topper R, Tellmann L, Beu M, et al. Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*. 2000; 2803:167–70. [PubMed: 10675787]
- Mottaghy FM, Pascual-Leone A, Kemna LJ, Topper R, Herzog H, Muller-Gartner HW, et al. Modulation of a brain-behavior relationship in verbal working memory by rTMS. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003b; 153:241–9.
- Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, et al. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*. 2002; 4156872:640–4. [PubMed: 11807497]
- Muller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 232:205–15. [PubMed: 10882847]
- 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; 931:95–105. [PubMed: 15766771]
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*. 1997; 498 ( Pt 3):817–23. [PubMed: 9051592]
- Nakamura K, Hara N, Kouider S, Takayama Y, Hanajima R, Sakai K, et al. Task-guided selection of the dual neural pathways for reading. *Neuron*. 2006; 523:557–64. [PubMed: 17088220]
- Neumann-Haefelin T, Witte OW. Perinfarct and remote excitability changes after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 201:45–52. [PubMed: 10616792]
- Nudo RJ, Friel KM. Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation. *Rev Neurol (Paris)*. 1999; 1559:713–7. [PubMed: 10528355]
- Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol*. 1996; 755:2144–9. [PubMed: 8734610]
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*. 1996a; 162:785–807.
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996b; 2725269:1791–4.
- Okabe S, Hanajima R, Ohnishi T, Nishikawa M, Imabayashi E, Takano H, et al. Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2003; 1143:450–7. [PubMed: 12705425]
- Oliveri M, Calvo G. Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 748:1136–8. [PubMed: 12876254]
- Oliveri M, Rossini PM, Filippi MM, Traversa R, Cicinelli P, Palmieri MG, et al. Time-dependent activation of parieto-frontal networks for directing attention to tactile space. A study with paired transcranial magnetic stimulation pulses in right-brain-damaged patients with extinction. *Brain*. 2000; 123 ( Pt 9):1939–47. [PubMed: 10960057]
- Onuki T, Wakao S, Miyokawa T, Nishimura Y. Design Optimization of Stimulation Coil System for Nerve Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998 July.34
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005; 28:377–401. [PubMed: 16022601]
- Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999; 3541387:1229–38. [PubMed: 10466148]
- Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*. 1996a; 462:499–502.

- Pascual-Leone, ADN.; Wassermann, EM.; Rothwell, J.; Puri, BK. Handbook of transcranial magnetic stimulation. London: Arnold Press; 2001.
- Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991; 415:697–702. [PubMed: 2027485]
- Pascual-Leone A, Gomez-Tortosa E, Grafman J, Alway D, Nichelli P, Hallett M. Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. *Neurology*. 1994a; 443(Pt 1):494–8.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996b; 3489022:233–7.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998; 154:333–43. [PubMed: 9736467]
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994b; 117 ( Pt 4):847–58. [PubMed: 7922470]
- Pascual-Leone A, Walsh V. Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science*. 2001; 2925516:510–2. [PubMed: 11313497]
- Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000; 102:232–7. [PubMed: 10753803]
- 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; 148:1405–11. [PubMed: 11703468]
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 1997; 179:3178–84. [PubMed: 9096152]
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol*. 1998; 792:1102–7. [PubMed: 9463466]
- Payne BR, Lomber SG, Rushmore RJ, Pascual-Leone A. Cancellation of visuoparietal lesion-induced spatial neglect. *Exp Brain Res*. 2003; 1503:395–8. [PubMed: 12698319]
- Payne BR, Lomber SG, Villa AE, Bullier J. Reversible deactivation of cerebral network components. *Trends Neurosci*. 1996; 1912:535–42. [PubMed: 8961482]
- Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist*. 2005; 114:373–86. [PubMed: 16061523]
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007;724–6. 208–14.
- Porro CA, Martinig M, Facchin P, Maieron M, Jones AK, Fadiga L. Parietal cortex involvement in the localization of tactile and noxious mechanical stimuli: a transcranial magnetic stimulation study. *Behav Brain Res*. 2007; 1782:183–9. [PubMed: 17239452]
- Post A, Crochemore C, Uhr M, Holsboer F, Behl C. Differential induction of NF-kappaB activity and neural cell death by antidepressants in vitro. *Eur J Neurosci*. 2000; 1212:4331–7. [PubMed: 11122343]
- Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res*. 2001; 354:193–215. [PubMed: 11578638]
- Post A, Muller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci*. 1999; 119:3247–54. [PubMed: 10510188]
- Pourtois G, Sander D, Andres M, Grandjean D, Reveret L, Olivier E, et al. Dissociable roles of the human somatosensory and superior temporal cortices for processing social face signals. *Eur J Neurosci*. 2004; 2012:3507–15. [PubMed: 15610183]

- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain*. 2003; 126(Pt 12):2586–96. [PubMed: 14506068]
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci*. 2006; 294:192–9. [PubMed: 16519953]
- Ren C, Tarjan PP, Popovic DB. A novel electric design for electromagnetic stimulation--the Slinky coil. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1995; 429:918–25. [PubMed: 7558066]
- Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007a; 87:559–67.
- Ridding MC, Rothwell JC. Therapeutic use of rTMS. *Nat Rev Neurosci*. 2007b
- Robertson EM, Theoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2003; 157:948–60. [PubMed: 14614806]
- Romero JR, Anschel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002; 1131:101–7. [PubMed: 11801430]
- Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Olivelli M, Bartolini S, Miniussi C, et al. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol*. 2007; 1183:709–16. [PubMed: 17188568]
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 12012:2008–39. [PubMed: 19833552]
- 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; 912:79–92. [PubMed: 7519144]
- 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; 241:31–8. [PubMed: 17277575]
- Rounis E, Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Friston KJ, Rothwell JC, et al. Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *Neuroimage*. 2005; 261:164–76. [PubMed: 15862216]
- Ruff CC, Blankenburg F, Bjoertomt O, Bestmann S, Freeman E, Haynes JD, et al. Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Curr Biol*. 2006; 1615:1479–88. [PubMed: 16890523]
- Ruohonen J, Ollikainen M, Nikouline V, Virtanen J, Ilmoniemi RJ. Coil design for real and sham transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2000; 472:145–8. [PubMed: 10721620]
- Rushmore RJ, Valero-Cabré A, Lomber SG, Hilgetag CC, Payne BR. Functional circuitry underlying visual neglect. *Brain*. 2006
- Russmann H, Lamy JC, Shamim EA, Meunier S, Hallett M. Associative plasticity in intracortical inhibitory circuits in human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2009; 1206:1204–12. [PubMed: 19435676]
- Sack AT, Camprodon JA, Pascual-Leone A, Goebel R. The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery. *Science*. 2005; 3085722:702–4. [PubMed: 15860630]
- Sack AT, Hubl D, Prvulovic D, Formisano E, Jandl M, Zanella FE, et al. The experimental combination of rTMS and fMRI reveals the functional relevance of parietal cortex for visuospatial functions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2002; 131:85–93. [PubMed: 11867253]
- Sack AT, Kohler A, Bestmann S, Linden DE, Dechent P, Goebel R, et al. Imaging the Brain Activity Changes Underlying Impaired Visuospatial Judgments: Simultaneous fMRI, TMS, and Behavioral Studies. *Cereb Cortex*. 2007
- Salinas FS, Lancaster JL, Fox PT. Detailed 3D models of the induced electric field of transcranial magnetic stimulation coils. *Phys Med Biol*. 2007; 5210:2879–92. [PubMed: 17473357]

- Schurmann M, Nikouline VV, Soljanlahti S, Ollikainen M, Basar E, Ilmoniemi RJ. EEG responses to combined somatosensory and transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112:19–24. [PubMed: 11137656]
- Shallice, T. *From neuropsychology to mental structure.* New York: Cambridge University Press; 1988.
- Shibasaki H. Human brain mapping: Hemodynamic response and electrophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2008
- Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med.* 2006; 38:65–7. [PubMed: 16548090]
- Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlag 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(Pt 12):2710–25. [PubMed: 12937071]
- 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. [PubMed: 15056717]
- Siebner HR, Peller M, Wiloche F, Auer C, Bartenstein P, Drzezga A, et al. Imaging functional activation of the auditory cortex during focal repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in normal subjects. *Neurosci Lett.* 1999; 270:37–40. [PubMed: 10454140]
- Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.* 2003; 148:1–16. [PubMed: 12478392]
- Siebner HR, Takano B, Peinemann A, Schwaiger M, Conrad B, Drzezga A. Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex. *Neuroimage.* 2001; 14:883–90. [PubMed: 11554807]
- Siebner HR, Wiloche F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, et al. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport.* 1998; 9:943–8. [PubMed: 9579695]
- Silvanto J, Lavie N, Walsh V. Double dissociation of V1 and V5/MT activity in visual awareness. *Cereb Cortex.* 2005; 15:1736–41. [PubMed: 15703247]
- Silvanto J, Muggleton NG. A novel approach for enhancing the functional specificity of TMS: Revealing the properties of distinct neural populations within the stimulated region. *Clin Neurophysiol.* 2007
- Silvanto J, Muggleton NG. New light through old windows: Moving beyond the “virtual lesion” approach to transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage.* 2008; 39:549–552. [PubMed: 17945512]
- Silvanto J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Neural activation state determines behavioral susceptibility to modified theta burst transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci.* 2007a; 26:523–8.
- Silvanto J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Neural adaptation reveals state-dependent effects of transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci.* 2007b; 25:1874–81.
- Sohn YH, Kaelin-Lang A, Jung HY, Hallett M. Effect of levetiracetam on human corticospinal excitability. *Neurology.* 2001; 57:858–63. [PubMed: 11552017]
- Sommer J, Jansen A, Drager B, Steinstrater O, Breitenstein C, Deppe M, et al. Transcranial magnetic stimulation--a sandwich coil design for a better sham. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117:440–6. [PubMed: 16376141]
- Sparing R, Buelte D, Meister IG, Paus T, Fink GR. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum Brain Mapp.* 2008; 29:82–96. [PubMed: 17318831]
- Sparing R, Dambeck N, Stock K, Meister IG, Huetter D, Boroojerdi B. Investigation of the primary visual cortex using short-interval paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neurosci Lett.* 2005; 382:312–6. [PubMed: 15925110]
- Sprague JM. Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science.* 1966; 153:1544–7. [PubMed: 5917786]

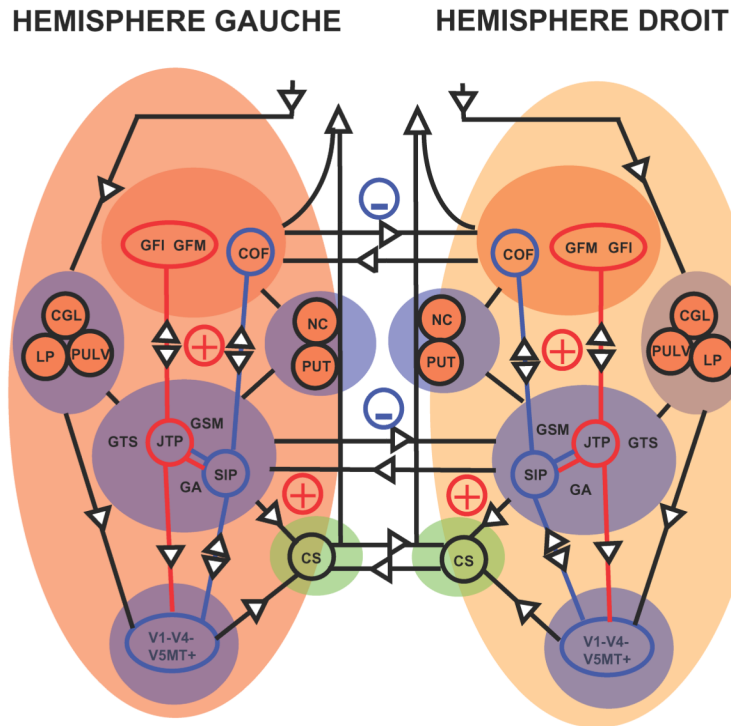
- Strafella AP, Ko JH, Grant J, Fraraccio M, Monchi O. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci.* 2005; 2211:2946–52. [PubMed: 16324129]
- Strafella AP, Paus T. Cerebral blood-flow changes induced by paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurophysiol.* 2001; 856:2624–9. [PubMed: 11387406]
- 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; 2115:RC157. [PubMed: 11459878]
- Strens LH, Oliviero A, Bloem BR, Gerschlagel W, Rothwell JC, Brown P. The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clin Neurophysiol.* 2002; 1138:1279–85. [PubMed: 12140008]
- 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; 3612:2681–6. [PubMed: 16254224]
- Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol.* 2007; 1182:333–42. [PubMed: 17166765]
- Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993; 744:347–54. [PubMed: 8466415]
- Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 33:228–36. [PubMed: 11994754]
- Thickbroom GW, Sammut R, Mastaglia FL. Magnetic stimulation mapping of motor cortex: factors contributing to map area. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 1092:79–84. [PubMed: 9741796]
- Thielscher A, Kammer T. Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage.* 2002; 173:1117–30. [PubMed: 12414254]
- Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol.* 2004; 1157:1697–708. [PubMed: 15203072]
- 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.* 2005a; 1412:207–17.
- Thut G, Nietzel A, Pascual-Leone A. Dorsal posterior parietal rTMS affects voluntary orienting of visuospatial attention. *Cereb Cortex.* 2005b; 155:628–38.
- 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.* 2003a; 182:334–47.
- Valero-Cabré A, Oliveri M, Gangitano M, Pascual-Leone A. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. *Neuroreport.* 2001; 1217:3845–8.
- Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems. *IEEE Eng Med Biol.* 2005; 241:29–36.
- Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Rushmore RJ. Cumulative sessions of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) build-up facilitation to further TMS-mediated behavioral disruptions. *Eur J Neurosci.* 2008; 274:765–774.
- Valero-Cabré A, Payne BR. Non-invasive induction and cancellation of visuo-spatial deficits by repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): Lessons on “surgery-less” manipulation of complex visuo-spatial brain networks. *Rev Brasil Neurol.* 2006:73–83.
- Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on (14)C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp Brain Res.* 2007; 1764:603–15.



- Valero-Cabré A, Rushmore R, Lomber SG, Payne BR, Pascual-Leone A. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14C-2DG tracing study in the cat. *Exp Brain Res*. 2005; 1631:1–12.
- Valero-Cabré A, Rushmore RJ, Payne BR. Low frequency transcranial magnetic stimulation on the posterior parietal cortex induces visuotopically specific neglect-like syndrome. *Exp Brain Res*. 2006:1–8.
- Van Der Werf YD, Paus T. The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. I. Intracortical and cortico-cortical contributions. *Exp Brain Res*. 2006; 1752:231–45. [PubMed: 16783559]
- Van Der Werf YD, Sadikot AF, Strafella AP, Paus T. The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. II. Thalamocortical contributions. *Exp Brain Res*. 2006; 1752:246–55. [PubMed: 16832683]
- Virtanen J, Ruohonen J, Naatanen R, Ilmoniemi RJ. Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Med Biol Eng Comput*. 1999; 373:322–6. [PubMed: 10505382]
- Vuilleumier P, Hester D, Assal G, Regli F. Unilateral spatial neglect recovery after sequential strokes. *Neurology*. 1996; 461:184–9. [PubMed: 8559371]
- Wagner T, Eden U, Fregni F, Valero-Cabré 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; 1864:539–50. [PubMed: 18193208]
- 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; 303:857–70. [PubMed: 16473528]
- Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007a; 353:1113–1124.
- Wagner T, Gangitano M, Romero R, Theoret H, Kobayashi M, Anshel D, et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett*. 2004a; 3542:91–4.
- Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabré A. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex*. 2009; 459:1025–34. [PubMed: 19027896]
- Wagner T, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007b; 9:527–65. [PubMed: 17444810]
- Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, Pascual-Leone A. Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2004b; 519:1586–98.
- Walsh, A.; Pascual-Leone, A. *Neurochronometrics of Mind: TMS in Cognitive Science*. Cambridge, MA: MIT Press; 2003.
- Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 11:73–9. [PubMed: 11252771]
- Walsh V, Rushworth M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia*. 1999; 372:125–35. [PubMed: 10080370]
- Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport*. 1996; 72:521–5. [PubMed: 8730820]
- 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; 1081:1–16. [PubMed: 9474057]
- Weddell RA. Subcortical modulation of spatial attention including evidence that the Sprague effect extends to man. *Brain Cogn*. 2004; 553:497–506. [PubMed: 15223196]
- Wu AD. Functional neuroimaging and repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Rev Neurol Dis*. 2007; 41:1–9. [PubMed: 17514152]
- Xu G, Wang M, Chen Y, Yang S, Yan W. The Optimal Design of Magnetic Coil in Transcranial Magnetic Stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005; 61:6221–6224. [PubMed: 17281687]



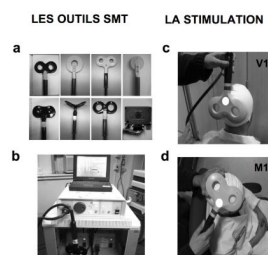
- Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*. 2002; 1318:2401–5. [PubMed: 12499837]
- Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*. 2004; 1158:1717–29. [PubMed: 15261850]
- Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*. 1998; 1817:7000–7. [PubMed: 9712668]
- Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 2001; 124(Pt 6):1171–81. [PubMed: 11353733]
- Ziemann U, Tam A, Butefisch C, Cohen LG. Dual modulating effects of amphetamine on neuronal excitability and stimulation-induced plasticity in human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002; 1138:1308–15. [PubMed: 12140012]



**Figure 1.**

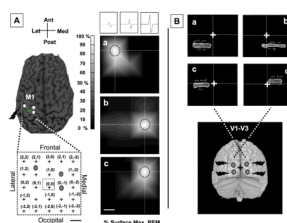
Schéma du réseau cérébral impliqué dans le traitement de l'espace. L'activité cognitive évoquée par la détection et la localisation dans l'espace d'une cible visuelle dépend des activations synchronisées dans les régions pariétales et frontales des deux hémisphères (nœuds), et de leurs interactions avec les régions sous-corticales via la substance blanche (voies ou connexions). Ici, le déploiement de l'attention spatiale, la détection et la localisation de cibles de manière réflexe (processus ascendant ou *bottom up*) ou guidés volontairement (processus descendant ou *top-down*) engagent des régions différentes du réseau avec des dynamiques temporelles variées. L'activité de base des différents éléments du réseau dépend de l'efficacité fonctionnelle et du sens des connexions. Le traitement cognitif – de l'entrée visuelle à la planification et l'exécution des mouvements des yeux, de la tête ou du corps – est généré en quelques centaines de millisecondes. La SMT agit comme une technique d'interférence qui permet de modifier ponctuellement (SMT simple) ou avec des effets de durée variable (SMT répétitive) l'activité de régions spécifiques de ce réseau, permettant ainsi de les impliquer de manière *causale* dans certains aspects du traitement, qui peuvent être évalués simultanément par des méthodes électrophysiologiques (EMG, EEG, MEG), hémodynamiques (IRMf, TEP, NIRS), et comportementales. Les effets de la SMT sont initialement locaux sur la région visée, et secondairement en réseau sur des régions à distance avec qui cette région corticale entretient des connexions. La SMT présente une excellente résolution temporelle et « cognitive » puisqu'elle permet de déterminer avec précision les fenêtres temporelles spécifiques pendant lesquelles telle ou telle région du réseau joue un rôle critique pour le traitement ou la tâche en cours de réalisation.

Abréviations: GFI: gyrus frontal inférieur; GFM: gyrus frontal moyen; COF: champ oculomoteur frontal; CGL: corps géniculé latéral; LP: noyau latéro-postérieur du thalamus; PULV: pulvinar; NC: noyau caudé; PUT: putamen; GTS: gyrus temporal supérieur; JTP: jonction temporo-pariétale; GSM: gyrus supra-marginal; GA: gyrus angulaire; SIP: sillon intra-pariétal; CS: colliculus supérieur; V1-V4-V5/MT: aires visuelles.



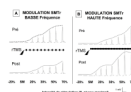
**Figure 2.**

(a) Différentes bobines de SMT: (1<sup>ère</sup> ligne de gauche à droite) bobine double ou figure-en-huit de 40 mm de diamètre, bobine circulaire de 70 mm, bobine double de 70 mm, bobine circulaire de 50 mm; (2<sup>ème</sup> ligne) bobine double de 45 mm, bobine en forme de cloche, bobine double de 50 mm, et bobine double de 50 mm intégrée à une carte de 0.7 mm d'épaisseur à haute résistance à la chaleur. (b) Équipement de SMT à impulsion simple ou répétitive. Remarquez le capaciteur, l'ordinateur de contrôle et de synchronisation des impulsions, ainsi que la bobine de stimulation – ici, une bobine double de 45 mm. (c, d) Positionnement de la bobine de SMT sur les régions visuelles primaire et motrice primaire. (c) La SMT sur les aires visuelles primaires (V1 bilatéralement) génère une sensation de phosphènes dans le champ visuel central, qui peut être rapportée subjectivement par le participant. La SMT de la région motrice primaire de l'hémisphère droit déclenche un mouvement involontaire au niveau de la main contralatérale à la stimulation, objectivable par l'enregistrement d'un potentiel évoqué moteur à l'enregistrement électromyographique.



**Figure 3.**

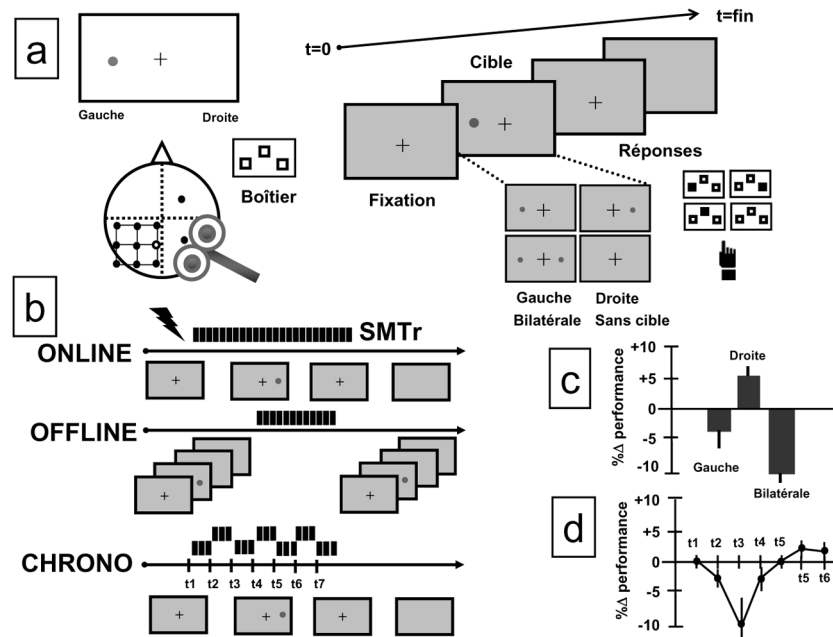
(A) Cartographie corticale réalisée au moyen de l'enregistrement électromyographique de trois muscles du membre supérieur droit: (a) *abductor pollicis brevis* (APB), (b) *flexor carpi radialis*, et (c) *biceps brachii*, en réponse à des impulsions de SMT sur le cortex moteur primaire (M1) de l'hémisphère gauche d'un participant sain. Image obtenue avec un système de neuronavigation de la bobine de SMT sur une image tridimensionnelle du cerveau. Le point gris au centre du petit carré correspond au point optimal au sein de M1 (*hot spot*) pour l'évocation d'un potentiel moteur du muscle APB. La procédure de cartographie consiste à dessiner autour du point optimal une grille de points séparés de 1 cm les uns et des autres, sur un bonnet de natation placé sur la tête du participant. Chaque point de la grille est stimulé au moyen de la SMT simple, 10 à 15 fois à une intensité de 110–120% du seuil moteur. L'amplitude des potentiels évoqués moteurs est moyennée et l'intensité en pourcentage du niveau maximal indiquée pour chaque point, permettant d'établir une carte normalisée de la distribution spatiale sur la grille. Cette méthode est utilisée pour estimer de manière objective les changements du centre de gravité de la distribution des représentations corticales. (B) Schémas de phosphènes perçus et dessinés par un participant stimulé au niveau de la région occipitale au moyen d'impulsions simples de SMT à droite (a et c), à gauche (b et d) de l'inion, et sur la ligne médiane. Ces données permettent de cartographier de manière subjective l'organisation rétinotopique des aires visuelles primaires (V1-V3).



**Figure 4.**

Modulation de l'excitabilité du cortex moteur par la SMT répétitive (SMTr). Potentiels évoqués moteurs (PEMs) obtenus préalablement et consécutivement à un période de SMTr, en réponse à des impulsions simples de SMT à des niveaux d'intensité croissante indiqués en pourcentage du seuil moteur (SM). Ici, la SMTr consiste en l'administration de 28 minutes de SMT du cortex moteur primaire de l'hémisphère gauche, à basse fréquence (A) ou à haute fréquence (B). Remarquez au niveau de l'amplitude des PEMs post-stimulation par rapport aux PEMs pré-stimulation la diminution des réponses induite par la SMTr à basse fréquence (A), ou leur augmentation par la SMTr à haute fréquence (B), montrant les effets de modulation après la stimulation (*off line*) induits par la SMTr sur l'excitabilité corticale. Ces effets sont transitoires et disparaissent au cours de la période de récupération (non montrée ici). La modification de l'activité neurophysiologique et comportementale pendant la période suivant immédiatement la SMTr (post) permet aussi d'établir des relations causales entre la localisation des régions stimulées et les fonctions que celles-ci prennent en charge.

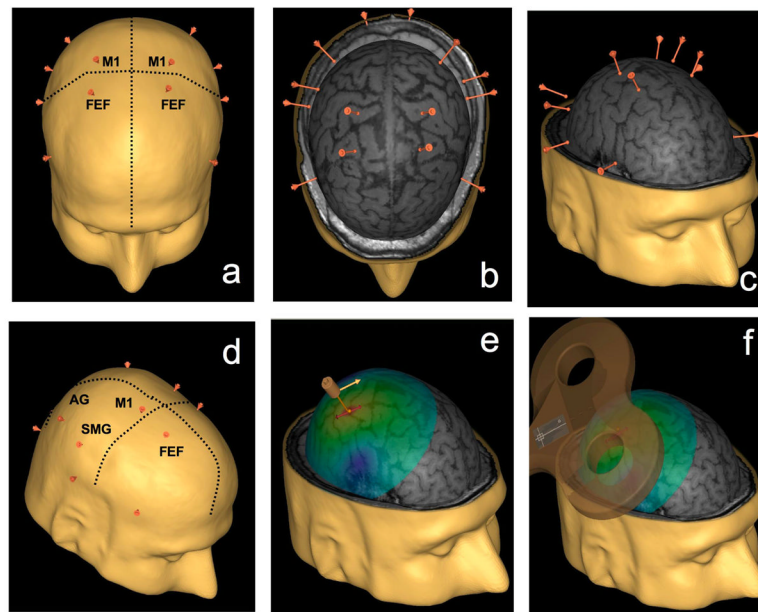




**Figure 5.**

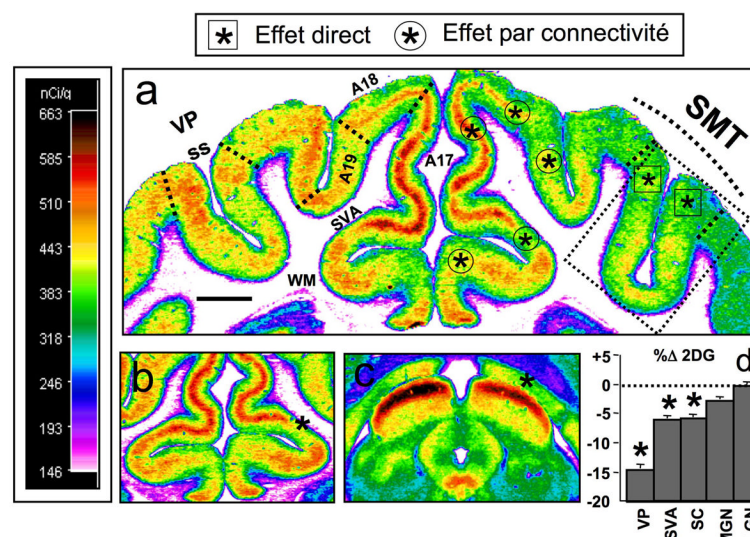
Exemple démonstratif d'une étude utilisant la SMT dans ses trois modalités, *on-line*, *off-line* et *chronométrique*. L'objectif est ici d'étudier les régions cérébrales impliquées de façon causale dans une tâche de détection et de localisation de cibles présentées dans le champ visuel gauche ou droit de manière unilatérale ou bilatérale. (a) Une tâche de détection et de localisation est utilisée pour cette expérience. Cette tâche consiste à indiquer l'apparition d'une cible visuelle circulaire (à droite, à gauche, ou bilatéralement par rapport à une croix centrale), après une période de fixation de durée variable, en appuyant sur les touches droite, gauche ou centrale d'un boîtier de réponse. Des essais « piège » (*catch trials*) sans cible sont mélangés aux essais avec cible (Pascual-Leone, 1994a; Hilgetag, 2001; Dambeck et al., 2006). (a) Une sonde de SMT est placée sur la région du crâne correspondant à l'aire cérébrale pariétale droite. (b) Il y a trois modèles d'étude possibles. Dans l'étude de SMT *on-line*, des impulsions à haute fréquence sont administrées à chaque essai sur cette région cérébrale, de façon continue pendant la période précédant et suivant la présentation de la cible (Pascual-Leone, 1994b). Dans l'étude *off-line*, la performance des sujets sur un nombre significatif d'essais de la même tâche de détection est évaluée immédiatement avant et après l'administration d'une période de SMT à basse fréquence, censée diminuer l'excitabilité corticale de cette région pendant une dizaine de minutes (Hilgetag, 2001). On peut comparer les effets des blocs de SMT réelle ou stimulation fictive sur la même région ou les effets de la SMT réelle sur la région cérébrale d'intérêt et une région contrôle à réaliser dans la même séance (*on line*) si on suppose qu'il y a pas d'effets cumulés, ou dans des séances différentes (*off line*) et séparés de plus de 24 heures. (c) Ces interventions montrent une diminution du pourcentage de cibles correctement détectées sur la gauche et des cibles présentées bilatéralement (lesquelles étant détectées comme s'il s'agissait de cibles unilatérales droites). Parallèlement, on observe une augmentation de la détection des cibles présentées à droite de la croix de fixation. Afin de déterminer à quel moment la contribution de la région pariétale droite ciblée est cruciale pour le traitement de cette fonction, on peut mener une étude *chronométrique*. Ainsi, des impulsions simples ou de courtes rafales d'impulsions (2–4 impulsions) d'une durée de 30–150 millisecondes (selon la durée estimée du traitement en cours) sont délivrés sur la même région à des intervalles temporels différents (par exemple:  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ,  $t_5$ ,  $t_6$ ,  $t_7$ ), avant ou après la présentation de la cible, et sont associés un certain nombre de chaque type d'essai. Ce modèle d'étude permet de construire de courbes temps/

performance (d), et de détecter les fenêtres temporelles cruciales pour le traitement des fonctions développés par la région stimulée pour un certain type de cibles, et de comparer des périodes « sensibles » (t3 avec de périodes « non sensibles » (t1, t2, t4, t5, t6 et t7).



**Figure 6.**

La localisation de la sonde SMT sur différentes régions de la tête peut être guidée par des repères fonctionnels ou anatomiques afin de cibler des aires corticales spécifiques. Les repères fonctionnels peuvent être déterminés comme les régions qui en réaction à des impulsions simples de SMT évoquent des réponses physiologiques mesurables comme l'activation des muscles (aire motrice primaire, M1) ou la perception de lumières étincelantes ou de phosphènes (aires visuelles primaires, V1-V3). Les régions anatomiques peuvent aussi être déterminées avec des approximations basées sur des références fixes (une distance déterminée par rapport à V1 ou M1), par rapport à une région facilement repérable fonctionnellement (M1 ou V1-V3) ou en utilisant le système 10–20 utilisée pour le placement des électrodes d'EEG. Enfin, on a développé des systèmes stéréotaxiques « *frame-less* » qui permettent en temps réel de visualiser la position relative de la sonde de SMT par rapport à une reconstruction 3D de l'IRM du sujet d'étude. En utilisant ces méthodes qui augmentent la précision topologique de la stimulation et des effets comportementaux dérivés, nous pouvons identifier et marquer à l'avance les régions à cibler (a, b, c et d) en fonction des repères anatomiques visuels, selon les régions montrant des activations dans des tests IRMf précédant la séance, ou en indiquant les coordonnées moyennes normalisées des régions à cibler suivant la méthode de normalisation Talairach ou autre. Nous pourrions choisir une cible et placer la sonde de SMT sur cette région. Ces systèmes, qui ont besoin d'un calibrage préalable au début de chaque séance, permettent d'illustrer la distribution corticale des courants électriques (e et f) induits sous et autour de la sonde de SMT, une fois celle-ci correctement positionnée. Ils peuvent aussi enregistrer la position du centre de la sonde (f), les distances relatives dans les trois plans de l'espace (x, y, z, orientation et tangentialité) par rapport à la position corticale ciblée, et la présenter en temps réel au stimulateur afin qu'il puisse à tout moment optimiser le placement. SMG: *gyrus supramarginalis*, AG: *Gyrus Angularis*, FEF: *Champs oculogyres frontaux*.



**Figure 7.**

(a) Effets métaboliques en réseau (captation de  $^{14}\text{C}$ -2-deoxyglucose, 2DG) des impulsions de SMT à haute fréquence sur l'activité du cortex pariétal postérieur gauche chez l'animal, nommé aussi cortex visuopariétal (VP). Notez que la réduction d'activité locale sur la région VP (a) s'accompagne d'effets similaires sur des nœuds corticaux interconnectés comme les régions visuelles primaires (A18, A19), (b) les régions visuelles associées (SVA), ou les régions sous-corticales comme le pulvinar ou le complexe postérieur latéral du thalamus postérieur (P et LP) (non visibles sur la figure), ou (c) les couches superficielles du colliculus supérieur (SC) ipsilatéral à la stimulation. (d) À remarquer la décroissance significative du niveau d'activité métabolique évoquée de plusieurs régions corticales et sous-corticales qui sous-tendent de riches connections avec le cortex VP (régions SVA et SC) et l'absence d'effet sur celles qui n'appartiennent pas au même réseau (corps genouillés médial, MGN, et latéral, LGN). Barre de mesure de référence (a) ~2 mm. SS: sillon suprasylvien; WM: substance blanche; SVA: Aire visuelle spléniale; SMT: sonde de stimulation magnétique transcranienne (Valero-Cabré, 2005; Valero-Cabré, 2007).