



rTMS : un traitement efficace pour les pathologies résistantes en psychiatrie

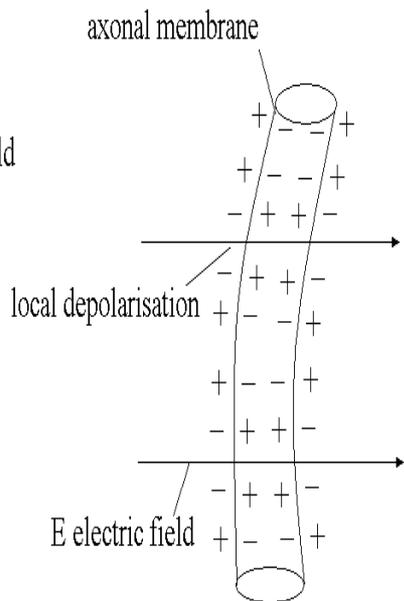
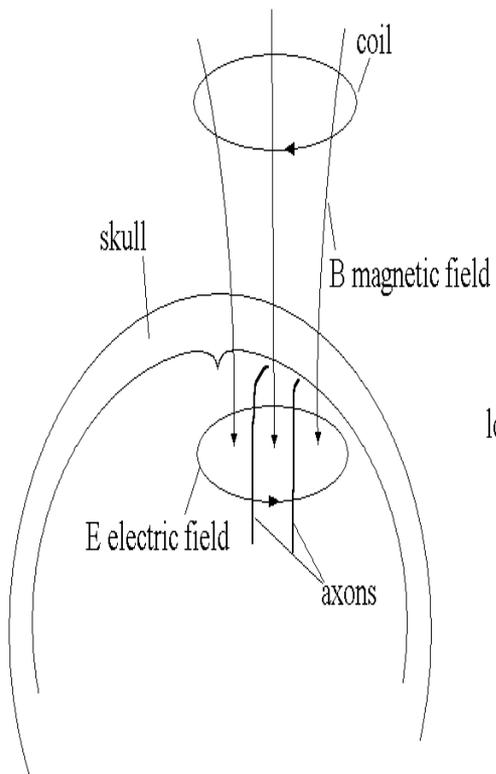
Fady Rachid, MD
Spécialiste FMH Psychiatrie et Psychothérapie
Genève, Suisse

TMS, rTMS: définitions et caractéristiques

- **technique investigationnelle et thérapeutique, non invasive (1985)**
- **modifie physiologie cérébrale ► impulsions électromagnétiques focalisées**
- **stimulateur ► impulsions électriques ultrabrèves ► bobine ► champ magnétique variation rapide (100 msec), 2 Tesla**
- **champ magnétique ► crâne, autres tissus ► courant électrique ► dépolarisation neurones corticaux et réseaux sous-corticaux**

Nagarajan et al, 1993; George et al, 2003





TMS, rTMS: paradigmes de stimulation et mécanismes d'action

- impulsions uniques, jumelées ► effets à court-terme (mesures d'excitabilité, connectivité)
- impulsions électromagnétiques **répétées** pendant durée définie ► rTMS avec effets à plus long terme
- rTMS altère excitabilité zones corticales et sous-corticales impliquées ds physiopathologie des troubles neuro-psychiatriques
George et al, 1999; Speer et al. 2000
- $F \leq 1 \text{ Hz}$ ↓ excitabilité ► stimule neurones inhibiteurs (GABA) ou LTD?
Chen et al, 1997; George et al, 1999; Romero et al, 2002
- $F \geq 5 \text{ Hz}$ ↑ excitabilité corticale
Paus et al, 2001; Pascual-Leone et al, 1998; Ziemann et al, 2008

rTMS: effets adverses

- Non invasive, indolore
- Céphalées 5-20%; douleurs nuque 12-39%; réponse aux antalgiques
George et al, 1999; Machii et al, 2006; Rossi et al, 2009
- EA à long-terme (sommeil, cognition, histotoxicité?) de plus en plus investigués
- EA + préoccupants: **crises d'épilepsie** (16 cas de convulsions chez sujets épileptiques) ► EA très rare (1/1000)
 - Consignes de sécurité ► risque de crises épileptiques atténué
Wassermann, 2000; Machii et al, 2006; Rossi et al, 2009
- **manie/hypomanie** chez sujets déprimés bipolaires et unipolaires
Dolberg et al, 2001; Rachid et al, 2006
- Absence d'effets neurocognitifs adverses
Janicak et al, 2008; Loo et al, 2008; Triggs et al, 1999

Contre-indications à la rTMS

- **objets métalliques intra-crâniens (clips anévrismes), stimulateurs cardiaques**
- **épilepsie**
- **médications (TCAs, bupropion)**
- **grossesse**
- **antécédents traumatismes crâniens**
- **abus substances**
- **neurochirurgie**
- **troubles neurologiques associés à crises comitiales**

rTMS: nouvelle approche thérapeutique?

- intérêt croissant: communauté scientifique et clinique
- travaux réalisés dans différents troubles neuropsychiatriques (dépression unipolaire et bipolaire, manie, hallucinations auditives, schizophrénie, TOC, PTSD)
- thérapeutique antidépressive et antihallucinatoire prometteuse avec des EA globalement mineurs
- aucune anesthésie requise et peut être administrée dans un cadre ambulatoire

Etudes cliniques en psychiatrie

Hétérogénéité des populations étudiées

- taille des populations souvent limitée
- degré de pharmaco-résistance des patients
- physiopathologies et caractéristiques cliniques des sujet
- études en thérapeutiques adjuvantes

Designs des études

- assez hétérogènes
- études à faible puissance statistique

Protocoles de stimulation

- variations importantes des paramètres de stimulations
- fiabilité du placebo
- manque de localisation précise

Etudes cliniques: rTMS et dépression

- **rTMS utilisée pour la première fois ds le ttt du TDM en 1993**
- **Méta-analyses ont conclu à une supériorité statistiquement significative de l'effet AD de la rTMS vs placebo ds la phase aiguë du ttt du TDM (y compris la dépression résistante)**
- **Etudes récentes (2005-2010) montrent des résultats + robustes, meilleure homogénéité des protocoles de stimulation**
(taux répondeurs 40-60%, rémission 25-40%)
 - **choix du placebo**
 - **choix des sujets**
 - **méthode de localisation du "point" de stimulation (5 cm)**
 - **paramètres de stimulation sub-optimaux et durée du ttt**

Daskalakis et al, 2008 ; Loo et al, 2007 ; Fitzgerald et al, 2007 ; Mitchell et al, 2006 ; Brunelin et al, 2007 ; Rachid et al, 2006 ; Loo et al, 2005 ; Gershon et al, 2003 ; Fitzgerald et al, 2003 ; Schlaepfer et al, 2003

- **rTMS non-invasive, facile à administrer avec peu EA à condition que consignes de sécurité de l'IFCN soient appliquées (paramètres stimulation, sélection sujets)**

Wassermann, 1998; Rossi et al, 2009

- **WFSBP Task Force: rTMS preuve de classe I ds ttt aiguü sujets TDM non psychotique avec pharmaco-résistance modérée**

Schlaepfer et al, 2010

- **rTMS approuvée par la FDA en octobre 2008 pour traiter TDM n'ayant pas répondu à au moins 1 AD**

- **Grand nombre de cliniques et de centres qui pratiquent cette technique dans le monde**

Dépression: méta-analyses

Auteur	Année	N ECR et N sujets		Taille d'effet
Martin	2003	14 (N=274)	LDLPFC HF rTMS vs sham	0.35
Gross	2007	5 (N=274)	rTMS vs sham	0.76
Lam	2008	24 (N=1092)	rTMS vs sham	0.48
Schutter	2009	25 (N=1164)	LDLPFC HF rTMS vs sham	0.39
Schutter	2010	9 (N=252)	RDLPFC LF rTMS vs sham	0.63
Slotema	2010	34 (N=1383)	rTMS vs sham	0.55

rTMS et schizophrénie

- **25% patients schizophrènes souffrent de sx positifs et négatifs réfractaires aux tt antipsychotiques**
- **rTMS étudiée principalement ds tt des HA verbales**
- **Hallucinations auditives verbales ► méta-analyses ECR et revues ► efficacité et supériorité LF rTMS jonction temporo-pariétale gauche vs placebo**
- **Effets thérapeutiques ne durent pas dans le temps ► nécessité de développer protocoles de maintenance**
- **Symptômes négatifs ► méta-analyses ECR et revues ► pas assez de preuves d'efficacité HF rTMS préfrontale vs placebo**
- **rTMS par theta-burst pourrait avoir des effets plus puissants sur une plus longue durée.**

Poulet et al, 2010 ; Jandl, 2010 ; Fitzgerald et al, 2008 ; Stanford et al, 2008 ; Saba et al, 2006 ; Haraldsson et al, 2004

Hallucinations auditives: méta-analyses

Auteur	Année	N ECR et N sujets	Jonction temporo-pariétale gauche	Taille d'effet
Slotema	2010	7 (N=189)	rTMS vs sham	0,54 ; P< 0,001
Matheson	2010	5	rTMS vs sham	0,88
Freitas	2009	14	rTMS vs sham	1,04 ; P=0,002
Tranulis	2008	10 (N=232)	rTMS vs sham	0.52; P= 0.001
Aleman	2007	10 (N=212)	rTMS vs sham	0.76 significative

Taille d'effet
 0.20 faible
 0.50 moyenne
 0.80 puissante

Symptômes négatifs: méta-analyses

Auteur	Année	N ECR et N sujets		Taille d'effet
Dlabac-de-Lange	2010	9 (N=213)	HF LDLPFC rTMS vs sham	0.43 significative
Slotema	2010	7 (N=148)	HF LDLPFC rTMS vs sham	0.39 ns (p=0,11)
Freitas	2009	5	HF LDLPFC rTMS vs sham	0.27 ns (p=0,42)

Taille d'effet
0.20 faible
0.50 moyenne
0.80 puissante

Perspectives de recherche: rTMS et TOC, addictions

- **TOC revues et méta-analyses**

Dell'Osso et al, 2005 ; Jaafari et al, World J. Biol Psychiatry (en phase de publication)

- **Méta-analyse 3 ECR (N=1383), taille d'effet rTMS vs placebo 0,15 ; P = 0,52**
Slotema et al, 2010

- **Problème choix des publications : rTMS préfrontale inefficace vs rTMS de l'aire motrice supplémentaire ou du cortex orbito-frontal**

Jaafari et al, World J. Biol Psychiatry (en phase de publication)

- **Addictions**

- **2 ECR (alcool, cocaïne) HF RDLPFC rTMS avec résultats positifs**
Mishra et al, 2010, Camprodon et al, 2007

- **3 ECR (tabagisme) HF LDLPFC rTMS avec résultats positifs**

Amiaz et al, 2009; Eichhammer et al, 2002 ; Johann et al, 2003