



**HAL**  
open science

# Neurostimulations du cortex moteur ou d'ailleurs, invasives ou non, dans la douleur centrale

Benjamin Pommier

► **To cite this version:**

Benjamin Pommier. Neurostimulations du cortex moteur ou d'ailleurs, invasives ou non, dans la douleur centrale. Sciences du Vivant [q-bio]. Université jean Monnet - Saint-Etienne, 2019. Français. NNT: . tel-04941469

**HAL Id: tel-04941469**

**<https://hal.science/tel-04941469v1>**

Submitted on 11 Feb 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT :

**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**L'UNIVERSITE JEAN MONNET**

**Ecole Doctorale N° 488**  
**Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé**

**Doctorat de Sciences (Ph.D.) / Neurosciences**

Soutenue publiquement le 13 mai 2019, par :

**M. Benjamin POMMIER**

---

**Neurostimulations du cortex moteur ou d'ailleurs,  
invasives ou non, dans la douleur centrale.**

---

Devant le jury composé de :

**Pr. Bernard LAURENT, Président du jury** - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

**Pr. Roland PEYRON, Directeur de thèse** - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

**Pr. Serge BLOND, Rapporteur** – CHRU Lille (France)

**Pr. Jean-Pascal LEFAUCHEUR, Rapporteur** – CHU Henri Mondor, AP-HP Créteil (France)

**Pr. Denys FONTAINE**, CHU Nice (France)

**Dr. François VASSAL** - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)



N° d'ordre NNT :

**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**L'UNIVERSITE JEAN MONNET**

**Ecole Doctorale N° 488**  
**Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé**

**Doctorat de Sciences (Ph.D.) / Neurosciences**

Soutenue publiquement le 13 mai 2019, par :

**M. Benjamin POMMIER**

---

**Neurostimulations du cortex moteur ou d'ailleurs,  
invasives ou non, dans la douleur centrale.**

---

Devant le jury composé de :

**Pr. Bernard LAURENT, Président du jury** - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

**Pr. Roland PEYRON, Directeur de thèse** - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

**Pr. Serge BLOND, Rapporteur** – CHRU Lille (France)

**Pr. Jean-Pascal LEFAUCHEUR, Rapporteur** – CHU Henri Mondor, AP-HP Créteil (France)

**Pr. Denys FONTAINE**, CHU Nice (France)

**Dr. François VASSAL** - ICD - Inserm U 1028, CHU St-Etienne (France)

# UNIVERSITÉ JEAN MONNET – SAINT-ÉTIENNE

## **Présidente de l'Université**

**Michèle COTTIER**

Vice-président du Conseil d'Administration

Florent PIGEON

Vice-Président Formation

Alain TROUILLET

Vice-Président Recherche

Stéphane RIOU

Vice-Présidente Relations Entreprises

Cécile ROMEYER

Directeur Général des Services

Philippe NEGRIER

## FACULTÉ ET INSTITUTS : COMPOSANTE SANTÉ, SCIENCES ET TECHNIQUES

### **Faculté de Médecine Jacques Lisfranc**

Doyen

Fabrice ZENI

Vice-Doyen

Philippe BERTHELOT

Assesseur à la Pédagogie

Catherine MASSOUBRE

Assesseur à la Recherche

Bruno POZZETTO

Responsable Administratif

Christophe BERNARD

### **Faculté de Sciences et Techniques**

Directeur

François HENNECART

Directrice Adjointe

Marie-Christine GERBE

Responsable Administratif

Thierry TERRAT

Assistante de Direction

Karima IDIR

### **Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé**

Directeur

Christophe DESRAYAUD

Directeur Adjoint

Jean-Jacques ROUSSEAU

## **LABORATOIRE D'ACCUEIL**

Equipe Intégration centrale de la douleur chez l'homme (ICD-Neuropain)

Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL)

INSERM U 1028 – CNRS UMR5292 – Université Jean Monnet, UCB Lyon 1.

Faculté de Médecine J. Lisfranc, 10 rue de la Marandière 42270 Saint-Priest-en-Jarez

Hôpital Neurologique, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON

France

## RESUME

La douleur neuropathique centrale est une affection fréquente dont le traitement est complexe. En raison d'un important taux de pharmacorésistance, des méthodes de neuromodulation ont été développées. Parmi elles, on retrouve les stimulations du cortex moteur (ou gyrus précentral) invasive (stimulation épidurale du cortex moteur eMCS)) et non invasive (stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)). Ces techniques restent limitées par différents paramètres : la rTMS a principalement été étudiée à travers des séances uniques et son efficacité dans le temps, comme moyen thérapeutique au long cours reste mal connue. La eMCS, elle, souffre d'un manque de prédictibilité la rendant de moins en moins attrayante : Une proportion non négligeable de patients présente des résultats décevants sans qu'il ne soit possible de les prévoir. Enfin, la cible du cortex moteur primaire est de découverte empirique, et d'autres cibles sont à envisager pour améliorer les résultats de ces neuromodulations corticales.

Ce travail avait pour objectif l'amélioration des connaissances de la stimulation corticale, notamment vis à vis de ces différentes limites. Celui-ci s'est articulé autour de 3 axes principaux :

- L'étude de la rTMS en séances répétées, au long cours, comme moyen thérapeutique à part entière.
- L'étude de la rTMS en séances répétées comme moyen de prédire la réponse antalgique à la eMCS.
- Le développement de méthodes permettant la localisation fiable et reproductible du cortex pré-frontal dorsolatéral comme cible alternative de stimulation.

## **SUMMARY**

Central neuropathic pain is a frequent and hard to treat condition. Because of a large amount of drug-refractoriness, neuromodulation techniques have been developed. Among them, the mostly used is motor cortex stimulation, which can be both invasive (epidural motor cortex stimulation (eMCS)) and non-invasive (repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS)). These techniques remain limited by different problems: On one side, rTMS has been mainly studied through unique session practice and its use for pain therapy in a long-term scale remains not well understood. On the other side, eMCS suffers from a lack of predictability: A great proportion of patients present an insufficient relief, making eMCS less and less used. Finally, the motor cortex target is a chance discovery, and some other targets could be intended to improve the results.

This work had the increase of knowledge about cortical stimulations as a main goal,, especially about their different limitations. This work concentrated on 3 aims:

- The study of chronic, repeated sessions of rTMS, used as a long-term tool for pain therapy.
- The study of repeated rTMS sessions to predict eMCS.
- The development of reliable tool to help to localize others cortical targets.

## **Abréviations :**

<b>eMCS</b>	Stimulation épidurale du cortex moteur
<b>rTMS</b>	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>PES</b>	Potentiels évoqués somesthésiques
<b>PEM</b>	Potentiels évoqués moteurs
<b>PEN</b>	Potentiels évoqués nociceptifs
<b>LTP</b>	Potentialisation à long terme
<b>LTD</b>	Dépression à long terme
<b>M1</b>	Cortex moteur primaire
<b>S1</b>	Cortex somesthésique primaire
<b>S2</b>	Cortex somesthésique secondaire
<b>DLPFC</b>	Cortex préfrontal dorsolatéral
<b>SGPA</b>	Substance grise péri-aqueducule
<b>NRM</b>	Noyau du raphe magnus
<b>VL</b>	Noyau ventral latéral du thalamus
<b>VPL</b>	Noyau ventral postéro-latéral du thalamus
<b>VPM</b>	Noyau ventral postéro-médian du thalamus
<b>PuA</b>	Pulvinar antérieur
<b>CIDN</b>	Complexe inhibiteur diffus nociceptif
<b>NPSI</b>	Neuropathic pain symptom inventory
<b>EVA</b>	Echelle visuelle analogique



## **INTRODUCTION**

### **I. DOULEURS NEUROPATHIQUES (CENTRALES)** **14**

---

#### **PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR** **14**

NOCICEPTEURS ET VOIES DE LA NOCICEPTION 14

INTEGRATION CENTRALE DU SIGNAL DOULOUREUX 17

SYSTEMES INHIBITEURS DU SIGNAL DOULOUREUX : 18

#### **PHYSIOPATHOLOGIE** **21**

#### **EPIDEMIOLOGIE** **24**

#### **SEMIOLOGIE** **25**

#### **TRAITEMENT** **25**

### **II STIMULATION DU CORTEX PRECENTRAL** **30**

---

#### **A. STIMULATION NON INVASIVE : rTMS** **30**

HISTORIQUE 30

MECANISME D'ACTION 31

EFFICACITE ANTALGIQUE DE LA rTMS 43

#### **B. STIMULATION INVASIVE : EMCS** **44**

HISTORIQUE 44

PROCEDURE CHIRURGICALE 44

MECANISMES D'ACTION 45

EFFICACITE ANTALGIQUE DE LA EMCS 51

PREDICTEURS D'EFFICACITE DE LA EMCS 54

## **CONTRIBUTION**

### **I. STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETITIVE :** **60**

---

ETUDE 1 : RTMS ROBOTISEE NEURONAVIGUEE DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CENTRALES : EXPERIENCE CLINIQUE ET SUIVI AU LONG COURS. 62

ETUDE 2 : RTMS ROBOTISEE NEURONAVIGUEE DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CENTRALES : MISE A JOUR APRES 80 PATIENTS ET PLUS DE 1000 SEANCES 63

## **II. STIMULATION EPIDURALE DU CORTEX MOTEUR :** 64

ETUDE 3 : ETUDE LA VALEUR AJOUTEE DE SEANCES REPETEES DE RTMS POUR PREDIRE L'EFFICACITE DE LA EMCS DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES REFRACTAIRES. 64

ETUDE 4 : LA STIMULATION DU CORTEX MOTEUR : UNE EFFICACITE SOMATOTOPIQUE ? SERIE DE 3 CAS ILLUSTRATIFS ET LEÇONS A TIRER D'ERREURS DE PROGRAMMATION. 66

## **III. LOCALISATION D'AUTRES CIBLES CORTICALES :** 67

ETUDE 5 : METHODES FACILES POUR RENDRE LE CIBLAGE NEURONAVIGUE DU CORTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL PRECIS ET COURAMMENT ACCESSIBLE POUR LA PRATIQUE DE LA RTMS. 67

## **DISCUSSION**

### **I. RTMS :** 69

### **II. EMCS :** 72

PREDICTION D'EFFICACITE 72

SOMATOTOPIE ET STIMULATION CORTICALE : 73

### **III. CIBLES ALTERNATIVES :** 75

## **REFERENCES** 78

# Introduction

---

La douleur correspond, physiologiquement, à un “signal d’alarme” : Elle est définie par l’International Association for the Study of Pain (IASP) comme “l’expression d’une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une pathologie tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme de lésion” (Loeser and Treede, 2008).

Au delà de cette douleur par excès de nociception, il existe des formes de douleurs “maladies” sans fonction physiologique. Parmi elles, la douleur neuropathique est définie par l’IASP comme une “douleur initiée ou causée par une lésion du système nerveux central ou périphérique” (Loeser and Treede, 2008). Son incidence est évaluée entre 6,9 et 8% de la population générale (Bouhassira et al., 2008; Dieleman et al., 2008; Hall et al., 2006; Torrance et al., 2006). Parmi ces douleurs, les douleurs neuropathiques “centrales” sont liées à une altération du système nerveux central (Nicholson, 2004; Schwartzman et al., 2001). Elles concernent 10 à 30% des traumatismes médullaires et 1,5 à 55% des accidents vasculaires cérébraux (Andersen et al., 1995; Demasles et al., 2008; Klit et al., 2009). Ces douleurs chroniques entraînent une importante gêne fonctionnelle et leur traitement reste un problème majeur non résolu. Des traitements antiépileptiques et antidépresseurs ont fait la preuve de leur efficacité (Finnerup et al., 2005) mais seulement 30 à 40% des patients décrivent plus de 50% de soulagement (Attal et al., 2006a; Finnerup, 2008; Finnerup et al., 2015, 2005; Hirayama et al., 2006a; Klit et al., 2009).

C’est dans ce contexte que les techniques de neuromodulation, invasives et non invasives, trouvent une place importante. S’agissant de douleurs neuropathiques centrales, peu de techniques existent : les techniques de stimulation médullaire ne sont pas indiquées, et les techniques de stimulation cérébrale profonde sont restées peu développées. La stimulation corticale a été initiée dans le début des années 1990 sous la forme d’une stimulation électrique

par électrodes chirurgicales, épidurales, placées en regard du cortex précentral (eMCS) (Tsubokawa et al., 1991a). Initialement, l'hypothèse de ce neurochirurgien était le brouillage du message nociceptif qui était alors supposé intervenir dans le cortex S1. Les techniques de neurostimulations plus distales mettaient en avant le renforcement du contrôle de porte pour la stimulation cordonale postérieure, quelques tentatives peu fructueuses de stimulation du VPL ou de la SGPA avaient été tentées avec la même hypothèse de renforcer les contrôles nociceptifs. Stimuler S1 aurait donc pu permettre de brouiller le message cortical. C'était sans compter les premiers résultats des patients opérés dont les plus soulagés étaient ceux pour lesquelles l'électrode se trouvait en regard du cortex moteur. Fort de cette observation critique sur sa pratique neurochirurgicale, les premières séries ont fait état de résultats possibles avec la stimulation de M1 mais pas de S1, d'où un changement de cible de nature empirique. En parallèle, la stimulation magnétique transcrânienne, utilisée de manière ponctuelle en neurophysiologie (Benecke et al., 1988) a été modifiée pour devenir stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et permettre une stimulation prolongée (Kirkcaldie et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1996). Celle-ci a donc rapidement été utilisée pour stimuler le gyrus central et tenter de traiter les douleurs neuropathiques (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003; Lefaucheur, 2006).

Ces deux méthodes de neuromodulation du cortex précentral restent néanmoins imparfaites :

- La eMCS a majoritairement été étudiée à travers des séries de cas non contrôlées. Son efficacité reste contestée, et il existe un taux d'échec de 35 à 43% difficilement prévisible (Fontaine et al., 2009a; Lefaucheur et al., 2009; Lima and Fregni, 2008).
- La rTMS semble efficace sur les douleurs centrales, mais son action a surtout été étudiée à travers une séance unique. Son effet semble de durée limitée (Lefaucheur et al., 2014). Elle pourrait également trouver une utilité comme prédicteur de l'efficacité de la eMCS :

l'utilisation d'une séance unique permet une excellente valeur prédictive positive, mais une valeur prédictive négative modérée, empêchant une sélection fine des patients (André-Obadia et al., 2014; Jean-Pascal Lefaucheur et al., 2011).

Enfin, l'utilisation du cortex précentral comme cible unique de stimulation corticale est de découverte empirique et de mécanismes mal connus. Son efficacité reste insuffisante et il pourrait être intéressant d'utiliser d'autres cibles en complément de traitement, ou en alternative.

Ce travail de thèse se propose donc d'étudier la stimulation corticale sous la forme de 3 axes majoritaires :

- Etudier l'effet antalgique de la rTMS au cours de séances répétées
- Etudier la valeur de la rTMS comme prédicteur de la eMCS et l'intérêt du placement somatotopique des électrodes de eMCS
- Préparer l'utilisation de la rTMS pour la stimulation d'autres cibles corticales, notamment par la mise au point de méthodes fiables pour la localisation d'aires corticales plus adaptées.

Dans une première partie, nous rappellerons les principaux concepts théoriques relatifs aux douleurs neuropathiques centrales et à leur traitement par neuromodulation. Dans une seconde partie, les contributions au sujet durant le travail de thèse seront présentées sous la forme de 5 études. Enfin, l'ensemble de ces résultats sera discuté et mis en perspectives.

# Contexte Scientifique

---

## I. Douleurs neuropathiques (centrales)

### Physiologie de la douleur

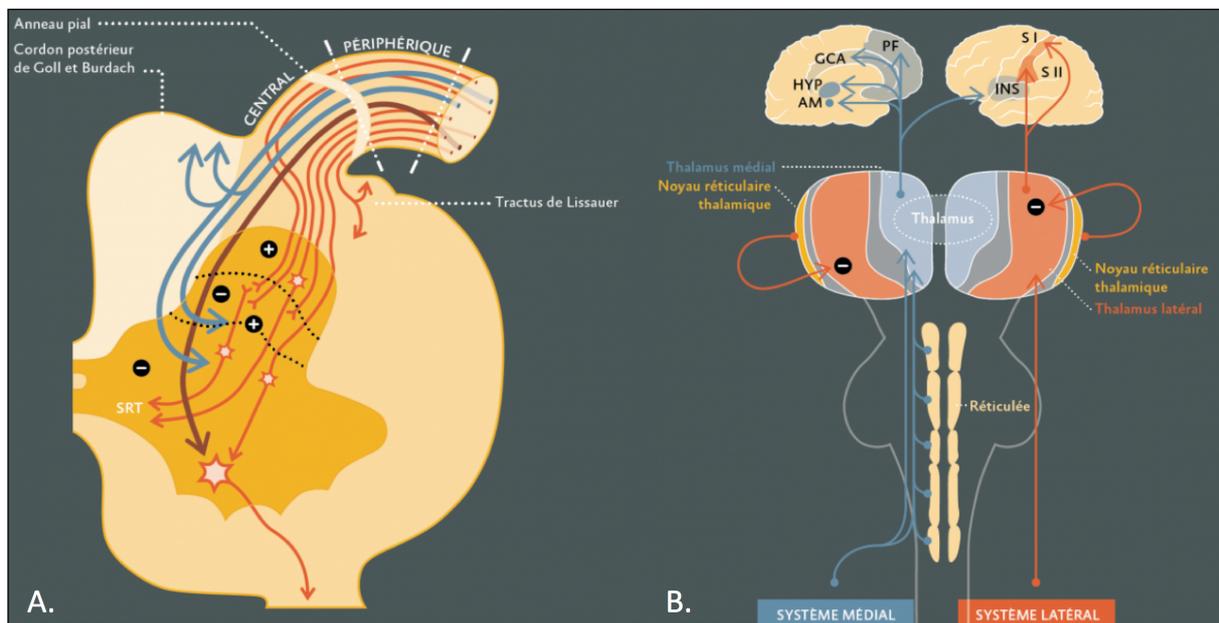
#### Nocicepteurs et voies de la nociception

La douleur est un phénomène complexe qui regroupe des composantes sensorielle, cognitive et affective. La sensibilité douloureuse ou nociception a pour fonction de mettre en évidence des stimulations potentiellement nocives et joue le rôle de “signal d’alerte”. Ce signal est en permanence régi par des systèmes inhibiteurs et facilitateurs.

En périphérie, le message est généré par les nocicepteurs. Ceux-ci sont de deux types : des mécanorécepteurs d’une part, sensibles aux stimuli mécaniques et en lien principalement avec les fibres  $A\delta$  ; des récepteurs polymodaux d’autre part, en lien avec des fibres C. Le message est conduit par des fibres de petit calibre peu ou pas myélinisées : Il s’agit des fibres  $A\delta$  : fibres peu myélinisée, de calibre moyen (1-5  $\mu\text{m}$ ) et de vitesse moyenne (5-35m/s) ; et des fibres C (largement majoritaires) : fibres non myélinisées, de petit calibre (0,2-1,5  $\mu\text{m}$ ) et de vitesse lente (1-2m/s). Elles atteignent la racine dorsale de la moëlle où elles se regroupent pour rentrer, à travers le tractus de Lissauer, dans les couches superficielles (majoritairement I et II) et la couche V de la corne dorsale de la moëlle (Figure 1A). Il existe ensuite une décussation de ces fibres, qui croisent la ligne médiane pour rejoindre en priorité le cordon ventro-latéral controlatéral de la moëlle où elles forment le faisceau spino-thalamique. Celui-ci est constitué latéralement du faisceau néo-spino-thalamique et médialement du faisceau paléo-réticulo-spino-thalamique (Figure 1B).

Le faisceau néo-spinothalamique a vocation à permettre une discrimination précise du signal douloureux. Il est issu des neurones des couches I, IV et V et va majoritairement faire relais dans le complexe thalamique latéral (noyaux ventraux postéro-latéral (VPL) et postéro-médian (VPM)). C'est à ce niveau qu'il existe une proximité entre le faisceau spinothalamique et les fibres lemniscales. Il existe alors de très denses connexions avec les cortex somesthésiques primaire (S1) et secondaire (S2).

Le faisceau paléo-réticulo-spino-thalamique, quant à lui, a vocation à permettre une appréciation affective, émotionnelle et cognitive de l'intensité douloureuse. Ses fibres sont issues des couches VII, VIII et X et vont faire relais dans la substance réticulée, le thalamus médial (noyau dorso-médian) et les noyaux intra laminaire du thalamus (noyau central latéral et centro-médian), vers l'insula, le cortex cingulaire, le complexe amygdalien et le cortex préfrontal.



**Figure 1 : Représentation schématique simplifiée des voies nociceptives (D'après Pommier et Sindou (Pommier et al., 2017)).** A. Organisation de la corne dorsale de la moëlle : Au niveau de l'anneau pial, les fibres s'organisent : On retrouve, latéralement les petites fibres nociceptives, centralement les fibres myotatiques, et médialement les fibres de la sensibilité lemniscale. On constate des projections collatérales des grosses fibres lemniscales vers les petites fibres nociceptives, qu'elles inhibent. B. Représentation schématique des systèmes latéral (néo-spino-thalamique) et médial (paléo-réticulo-spino-thalamique).

Ce schéma “classique” des voies de la douleur de la périphérie vers le centre reste débattu, notamment au niveau de son intégration encéphalique. La voie permettant la composante discriminative de la douleur semble proche de celle décrite historiquement avec un relai dans le noyau ventro-postero-lateral du thalamus (VPL) et des projections sur le cortex somatosensoriel primaire. En revanche, de nombreuses autres projections du faisceau spino-thalamique ont été identifiées, notamment pour les aspects affectifs et motivationnels de la douleur : Faisceau spino-ponto-amygdalien, spino-hypothalamique, spino-cervical et spino-mésencéphalique (Almeida et al., 2004). On constate également des projections spinales sur les noyaux intralaminaires du thalamus puis sur le cortex operculo-insulaire, notamment dans sa partie antérieure.

Craig et al. ont également défini l’existence d’un noyau situé à la partie postérieure du noyau ventro-médian du thalamus (noyau ventro-médian postérieur (VMpo)). Ce noyau situé antérieurement et ventralement au pulvinar antérieur, et ventralement et médialement au VPL semble recevoir des afférences spécifiques du faisceau spino-thalamique en provenance des couches I et V, et donner des relais vers la partie postéro-dorsale du cortex insulaire (Blomqvist et al., 2000; Bud Craig, 2014). A l’inverse, l’implication de ce noyau dans la genèse des douleurs neuropathiques centrales ne semble pas univoque, contrairement au pulvinar antérieur (PuA) qui semble le noyau le plus constamment lésé en cas de douleurs thalamique (Vartiainen et al., 2016). Il semble donc préférable de retenir l’importance d’un complexe regroupant plusieurs noyaux postérieurs et ventraux dans la transmission de l’information nociceptive.

## Intégration centrale du signal douloureux

Au delà des multiples afférences douloureuses, il a été montré ces 20 dernières années l'importance d'une activation complexe, dans le temps et l'espace, de différentes aires corticales et sous-corticales (Bastuji et al., 2016b; Garcia-Larrea and Bastuji, 2018; Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Wiech, 2016) : L'insula est largement connectée à SII. Le cortex cingulaire péri-génual reçoit des afférences du thalamus médian. Il existe d'autres connexions, notamment entre le cortex cingulaire et le tronc cérébral (noyau du raphe Magnus (NRM) et substance grise péri-aqueducule (SGPA)). Dans le cadre du sujet abordé, il paraît important de souligner les nombreuses connexions avec les régions motrices et pré-motrices : On recense ainsi des projections de SI, SII, du noyau ventral latéral (VL) du VPL et de la SGPA vers l'aire motrice et des projections des noyaux intra-laminaires du thalamus et du raphé vers les régions sous-corticales du cortex pré-central. L'intégration, au niveau central, du message douloureux semble liée à une activation complexe de ces différentes structures dans le temps et l'espace.

Dans les études d'enregistrement cérébraux, on retrouve une activation thalamique première, au niveau de 3 noyaux principaux : Le complexe VPL-VPM, le noyau Central-latéral et le Pulvinar Antérieur (Bastuji et al., 2016a).

Après le relais thalamique, les études d'imageries et d'enregistrement intracérébral (Bastuji et al., 2016b; Garcia-Larrea and Peyron, 2013) semblent mettre en évidence une activation corticale en 3 phases principales (Figure 2):

- Une première phase, préconsciente, impliquant notamment l'insula postérieure, l'opercule postérieur, le cortex cingulaire moyen, l'aire motrice supplémentaire et l'amygdale.

- Une seconde phase, consciente, impliquant notamment l'insula antérieure et le cortex préfrontal, à l'origine de réactions volontaires.
- Une troisième phase consciente et prolongée impliquant l'hippocampe et le cortex périgénu. Cette phase pourrait être à l'origine de processus de mémorisation, de conscience de soi et de contrôle de la douleur.

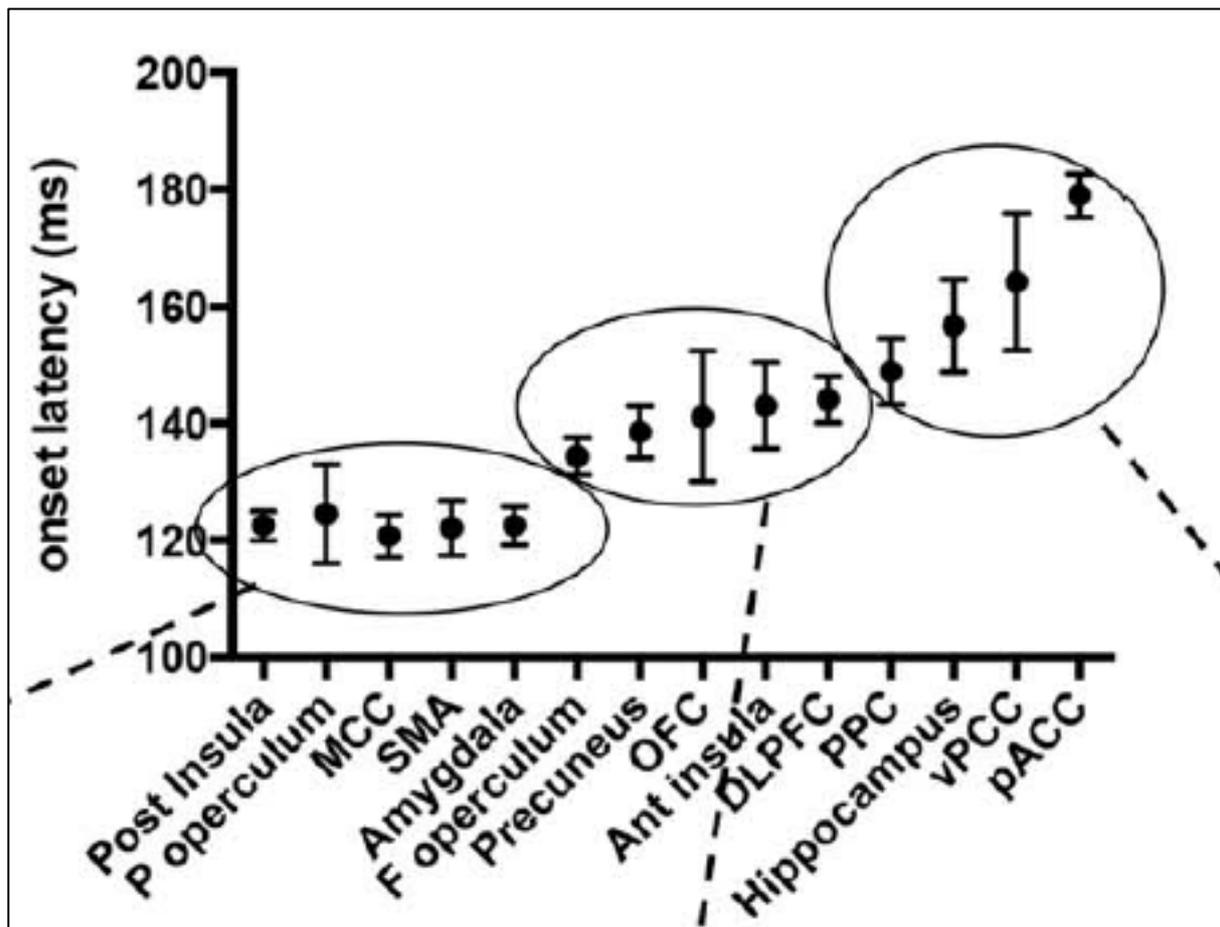


Figure 2 : Temps de réponse de différentes régions en réponse à un stimulus nociceptif appliqué par Laser. (D'après Bastuji et Al. (Bastuji et al., 2016b)).

#### Systèmes inhibiteurs du signal douloureux :

A chaque niveau de relais des fibres nociceptives, ces informations sont intégrées et modulées par des influx inhibiteurs et excitateurs. Le message douloureux correspond plus à la mise en exergue d'un rapport signal sur bruit, modulé à de multiples niveaux (notamment

central encéphalique) plutôt qu'à un seul excès d'afférences nociceptives par le biais du faisceau spino-thalamique. Les systèmes de modulation du signal douloureux sont multiples, ils sont représentés de manière simplifiée et schématique sur la figure 2. On recense notamment :

- **Les contrôles spinaux :**

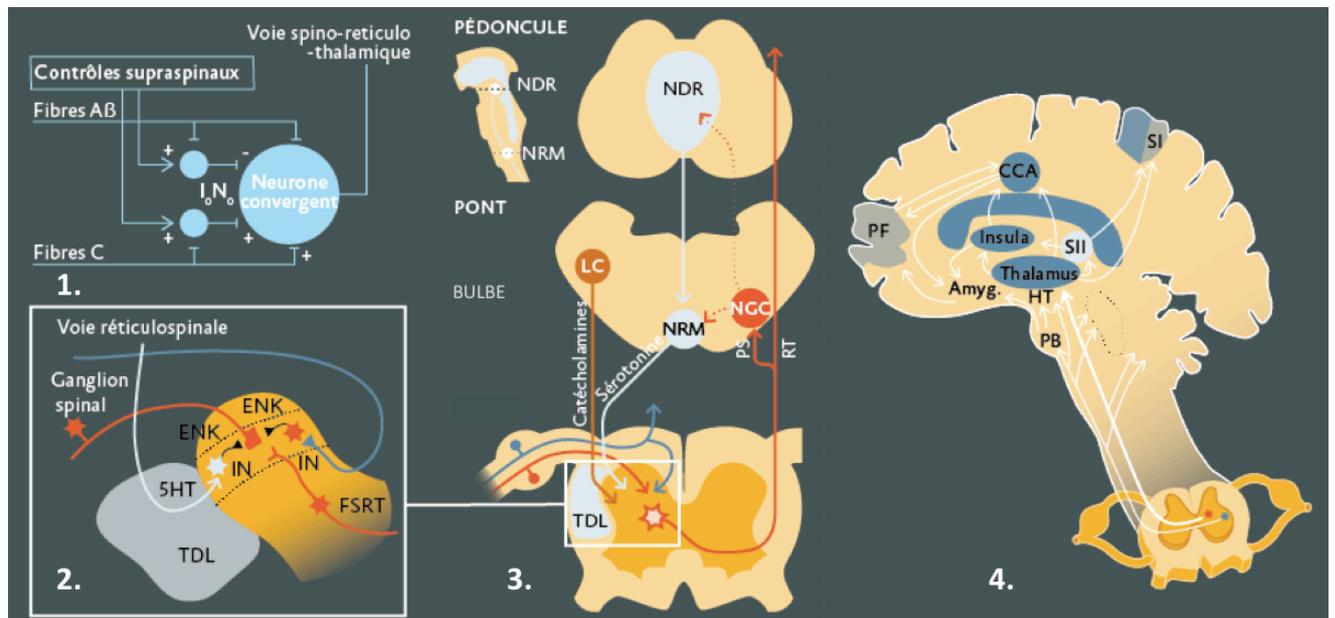
- Le système de contrôle de porte (Gate control) : Découvert par R. Melzack et P.D. Wall (Melzack and Wall, 1965), il est supporté par les fibres myélinisées de gros calibre : Celles-ci exercent une action inhibitrice sur les informations nociceptives par le biais de fibres collatérales (fibres de Ramon y Cajal).
- Le système enképhalinergique : Il est constitué de petits interneurons endorphiniques situés au niveau de la corne dorsale de la moëlle. Ceux-ci réalisent un puissant contrôle de la nociception entre les neurones nociceptifs de premier et second ordre. Ceci a été suggéré par le schéma d'Iversen (Jessell and Iversen, 1977)

- **Les contrôles supra-spinaux :**

- Le système inhibiteur descendant : Il est constitué de voies prenant naissance au niveau mésencéphalique et dans la partie rostro-ventrale du bulbe, au niveau des sites opiacés endorphiniques (SGPA et NRM). Celles-ci descendent vers la corne dorsale pour exercer un effet inhibiteur par le biais de sérotonine et noradrénaline (Besson et al., 1978).
- Le contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) : Il fait intervenir un mécanisme endogène de contrôle de la douleur. Les structures du tronc cérébral s'intègrent dans un système spino-bulbo-spinal à rétroaction négative mis en jeu par des stimulations nociceptives. La remontée d'informations nociceptives va mettre en jeu le système

inhibiteur descendant précédemment décrit au niveau de la SGPA et des noyaux du raphe mais également des structures situées dans le bulbe rachidien caudal. Ce contrôle à la particularité d'inhiber la totalité des neurones à convergence, hormis ceux concernés par la stimulation nociceptive. Ceci permet la mise en exergue d'un rapport "signal sur bruit" en diminuant le bruit de fond généré par les neurones non spécifiques.

- Contrôles encéphaliques : Le signal douloureux est enfin intégré et modulé de façon complexe au niveau encéphalique sur l'ensemble des régions de la matrice douleur. Cette modulation permet la mise en jeu d'un contrôle descendant, mais l'ensemble de ces mécanismes reste incomplètement connu. Ils sont probablement hautement impliqués dans l'effet placebo qui permet la modulation de l'efficacité d'un traitement en fonction du contexte psycho-social dans lequel ce dernier est administré.



**Figure 2 : Principaux systèmes de modulation et d'intégration de la douleur, d'après Pommier et Al., 2017 (Pommier et al., 2017)**

1. Théorie de la "porte" d'après Melzack et Wall (Melzack and Wall, 1965)
2. Schéma d'Iversen : Systèmes neurochimiques de la corne dorsale. SG : Substantia gelatinosa de Rolando. V : Neurones de la couche V de Rexed. IN : Interneurones. FSRT : Faisceau spino-réticulo-thalamique. TDL : Tractus dorso-latéral. ENK : Enképhaline.
3. Représentation schématique des voies inhibitrices descendantes via les voies catécholaminergiques, sérotoninergiques et les sites endomorphiniques. NDR : Noyau

dorsal du raphé. NRM : Noyau raphé magnus. PSRT : paléo-spino-réticulo-thalamique. TDL : Tractus dorso-latéral. LC : Locus coeruleus. NGC : Noyau gigantocellulaire.

4. Principales régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de la douleur et réalisant une intégration centrale. SI : Aire somesthésique primaire. SII : Aire somesthésique secondaire. INS : Insula. Ht : Hypothalamus. CCA : Cortex cingulaire antérieur. PF : Cortex préfrontal. Amyg. : Amygdale. PB : Parabrachial

## Physiopathologie

A la différence de la douleur nociceptive “physiologique”, la douleur neuropathique survient dans les suites d’une lésion du système nerveux sensoriel. La douleur centrale regroupe l’ensemble des douleurs imputables à une lésion du système nerveux central (de la corne dorsale de la moëlle jusqu’au cortex). Les mécanismes physiopathologiques en sont multiples et très partiellement connus. Ils dépendent de la lésion causale et correspondent souvent à une sensibilisation du système nociceptif à ses différents niveaux et à une perte de l’efficacité des systèmes de modulation.

Plusieurs processus précis ont été incriminés et peuvent être différenciés en fonction du niveau lésionnel :

- **Au niveau périphérique :**

*Les décharges ectopiques* sont des influx nerveux qui prennent naissance au niveau des fibres nerveuses lésées, par prolifération anormale des canaux ioniques, rendant ainsi la dépolarisation de ces neurones plus facile et même spontanée sans stimulus périphérique. Ces décharges ectopiques sont l’origine prépondérante des douleurs névromateuses.

*La prolifération anormale des récepteurs adrénérgiques* (type  $\alpha 1$ ) au niveau des fibres afférentes primaires nociceptives rend ces fibres plus sensibles à la noradrénaline, expliquant les douleurs médiées par le système sympathique (Xu and Yaksh, 2011).

*L'atteinte des grosses fibres myélinisées A $\beta$* , qui normalement ferment la « porte » au niveau de la corne dorsale (gate control), aboutit à une « porte » ouverte qui facilite la transmission nociceptive, expliquant ainsi certains types de douleurs neuropathiques considérées comme de déafférentation sensitive. (Guenot et al., 2002; Jeanmonod et al., 1991; Loeser and Ward, 1967)

*Les éphapses* sont des néosynapses, c'est-à-dire des connexions aberrantes entre fibres porteuses de zones lésées. Cela explique certains types de douleurs provoquées par stimulation de fibres de zones adjacentes à la zone douloureuse (Zhuo et al., 2011).

**- Au niveau central :**

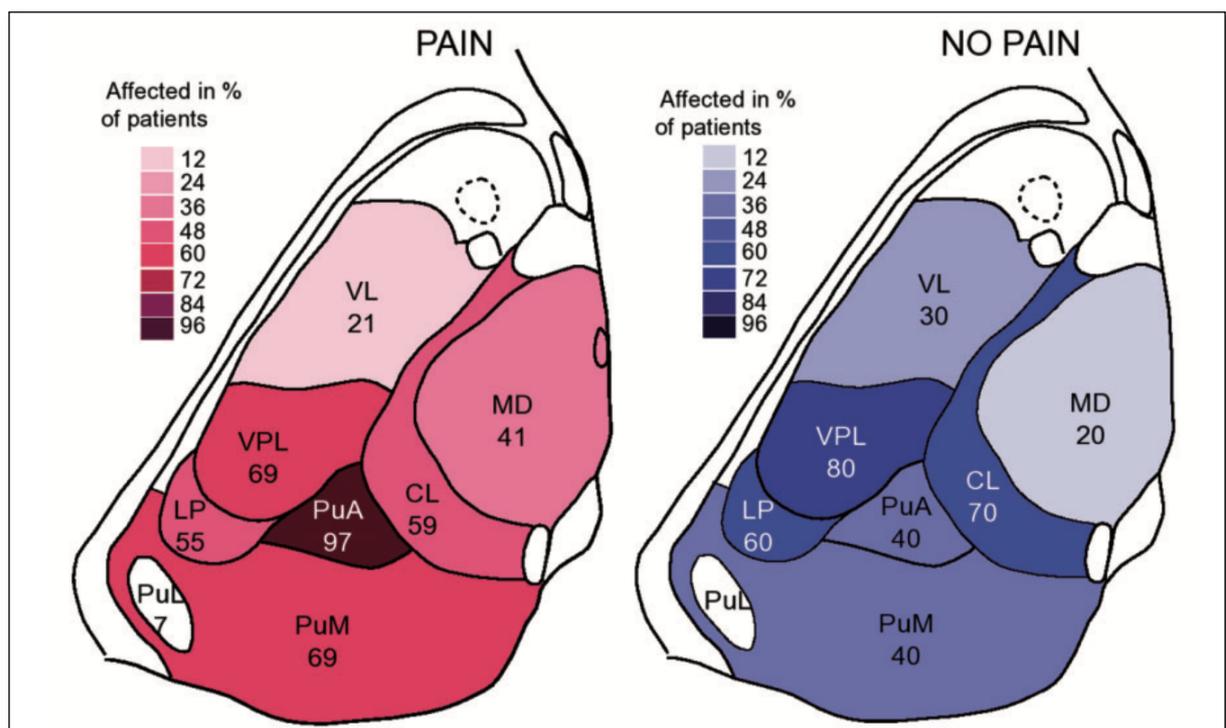
*Activation des récepteurs NMDA* : associée à la sécrétion anormale de prostaglandines et de monoxyde d'azote, ils peuvent entretenir un cercle vicieux de transmission nociceptive exagérée. Les récepteurs NMDA sont activés en cas de lésion nerveuse. Leur mise en jeu entraîne une sensibilisation au sein de la corne dorsale, entre le premier et le second neurone. Il apparaît alors une potentialisation à long terme. Ces récepteurs sont à l'origine des phénomènes hyperalgésiques puis allodymiques. (Basbaum et al., 2009)

*Diminution du contrôle inhibiteur GABAergique* : On constate fréquemment une inversion de polarité des récepteurs au GABA dans les douleurs centrales : Celle-ci concourt à une désinhibition du signal douloureux et favorise l'hyperactivation neuronale.

*L'existence d'une gliose « cicatricielle »* peut également jouer un rôle en favorisant une hyperactivité spontanée des neurones locaux ; ce facteur pourrait jouer un rôle dans les douleurs d'avulsion plexique ou après lésions médullaires (Xu and Yaksh, 2011; Zhuo et al., 2011).

*Au niveau encéphalique*, les mécanismes de la douleur sont encore mal connus. Les douleurs centrales résultent probablement de réarrangements synaptiques et de phénomènes de plasticité plus complexes qu'une simple levée d'inhibition.

Citons à titre d'exemple le syndrome thalamique (ou Syndrome de Déjerine-Roussy, 1906). Il constitue le prototype du syndrome de douleurs centrales même si les douleurs ne sont pas systématiques. Il semblait initialement que la lésion causale devait concerner les noyaux inférieurs et latéraux (VPL, VPM, VL voire VMpo). Néanmoins, des travaux récents montrent une convergence des lésions à l'origine de douleurs vers le noyau antérieur du Pulvinar. A l'inverse, les lésions du VPL et du probable VMpo ne semblent pas générer de douleurs de façon systématique (Vartiainen et al., 2016) (Figure 3).



**Figure 3 : Représentation sur l'atlas de Morel de l'implication des principaux noyaux du thalamus chez des patients avec et sans douleur souffrant de lésions thalamiques. On constate une incidence importante (97%) de lésions du pulvinar antérieur en cas de douleurs. (D'après (Vartiainen et al., 2016)).**

## Epidémiologie

Les douleurs neuropathiques sont un problème extrêmement fréquent et insuffisamment connu : Dans une étude portant sur plus de 30 000 sujets de la population générale, Bouhassira et al. retrouvaient, en France, une prévalence de la douleur chronique de 31,7% dont 6,9% correspondaient à des douleurs à caractéristiques neuropathiques (Bouhassira et al., 2008). Cette prévalence était évaluée à 8% au Royaume-Uni (Torrance et al., 2006) et à 18% au Koweït (Zghoul et al., 2017). Par ailleurs, l'incidence de la douleur neuropathique était évaluée à 1%/an en Hollande (Dieleman et al., 2008). La plupart de ces douleurs neuropathiques résultent d'une affection du système nerveux périphérique (douleurs neuropathiques périphériques). C'est notamment le cas des très fréquentes douleurs post-zosteriennes, des douleurs de neuropathie diabétique et des douleurs neuropathiques post-chirurgicales (Johansen et al., 2012; Reda et al., 2013; van Hecke et al., 2014).

Toutefois, des douleurs peuvent survenir après lésion du système somato-sensoriel à l'échelle centrale (moëlle épinière, tronc cérébral, encéphale). Ces lésions peuvent être de tout type (vasculaire, infectieux, inflammatoire, traumatique, néoplasique), mais elles sont dominées par les douleurs post-AVC, les douleurs de sclérose en plaque et les traumatismes médullaires (Andersen et al., 1995; Klit et al., 2009; Watson and Sandroni, 2016). Il semble que la majeure partie de ces douleurs soit liée à une atteinte spino-thalamique d'avantage que lemniscale. (Vartiainen et al., 2016) Comme énoncé précédemment, ces douleurs concernent 10 à 30% des traumatismes médullaires et 1,5 à 55% des accidents vasculaires cérébraux (Andersen et al., 1995; Demasles et al., 2008; Klit et al., 2009).

## Sémiologie

Les douleurs neuropathiques centrales ont pour particularité d'associer dans des proportions variables trois principales composantes sémiologiques :

*La douleur spontanée* : Permanente ou paroxystique, elle est souvent comparée à des sensations de brûlure, de striction, de crispation ou encore de décharge électrique ou de coup de couteau. Sa projection fréquente en périphérie des grosses articulations peut rendre son diagnostic délicat.

*La douleur provoquée* : Il s'agit principalement de l'allodynie et l'hyperpathie. L'allodynie correspond à une douleur provoquée par une stimulation normalement non nociceptive (mouvement, toucher, chaleur, froid). L'hyperpathie correspond à une perception douloureuse excessive eu égard à la stimulation. Elle peut être renforcée par la répétition du stimulus dans le temps (sommation temporelle) ou dans l'espace (sommation spatiale).

*L'hypoesthésie* : Quasi systématique, il s'agit dans la majorité des cas d'une hypoesthésie spino-thalamique même si une atteinte lemniscale peut y être associée. L'atteinte de la sensibilité lemniscale ne semble en effet pas essentielle dans la genèse de ces douleurs.

Ces douleurs sont souvent de diagnostic difficile : Elles surviennent fréquemment à distance de l'événement aigu, dans un contexte ou coexistent de multiples générateurs douloureux (douleurs ostéo-articulaires, douleurs viscérales, douleurs de spasticité).

## Traitement

En plus de caractéristiques cliniques rendant le diagnostic délicat, le traitement de ces douleurs s'avère complexe, nécessitant souvent l'utilisation de plusieurs médicaments dont l'efficacité reste limitée. Il existe peu de données sur l'efficacité des traitements médicamenteux spécifiques aux douleurs neuropathiques centrales. La plupart des traitements sont utilisés de façon similaire à leur utilisation dans les douleurs neuropathiques périphériques. Les principales molécules per-os à être recommandées dans le traitement de ces douleurs sont les antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine, venlafaxine), mais leur effet reste limité : Il existe un nombre de patients non répondeurs conséquent et des effets indésirables non négligeables (Finnerup et al., 2015; Watson and Sandroni, 2016). Le recours à des perfusions d'antagonistes des récepteurs NMDA (Kétamine) ou à des perfusions d'anesthésiques locaux bloqueurs des canaux sodiques type Lidocaïne reste discuté (Finnerup et al., 2015). Ces traitements comportent de nombreux effets indésirables et nécessitent la plupart du temps le recours à une hospitalisation de courte durée.

C'est dans ce contexte de douleurs sévères et de traitements médicamenteux d'efficacité limitée et lourds d'effets indésirables, que le recours à la neurochirurgie fonctionnelle apparaît le plus adapté.

Avant l'avènement des techniques de neuromodulation, des techniques lésionnelles issues de la psychochirurgie ont pu être proposées dans les douleurs d'origine centrale (lobotomie puis leucotomie frontale, cingulotomie antérieure) mais ces interventions aux succès contestés et aux fortes implications sur le plan cognitif et émotionnel ont rapidement été abandonnées (Moniz, 1954; Sano, 1977).

D'autres techniques lésionnelles ont été utilisées dans les douleurs centrales : Différentes cibles thalamiques ont été envisagées, dont le VPL en première intention

(Talairach et al., 1949), mais la fréquence du développement de syndromes de Déjerine-Roussy a fait abandonner cette technique. Le mésencéphale a également été envisagé pour permettre une interruption du faisceau spino-thalamique le plus proche situé du centre intégrateur thalamique. Cette intervention initialement décrite à ciel ouvert a par la suite été réalisée par technique stéréotaxique sous anesthésie locale (tractotomie mésencéphalique stéréotaxique). Elle a été proposée dans les douleurs thalamiques (Shieff and Nashold, 1987) mais son usage semble à préférer dans les douleurs cancéreuses cervico-faciales (Blond et al., 1988).

Les techniques de neurochirurgie lésionnelle, en raison de leur caractère irréversible, ont pour la plupart été abandonnées au profit des techniques de neuromodulation :

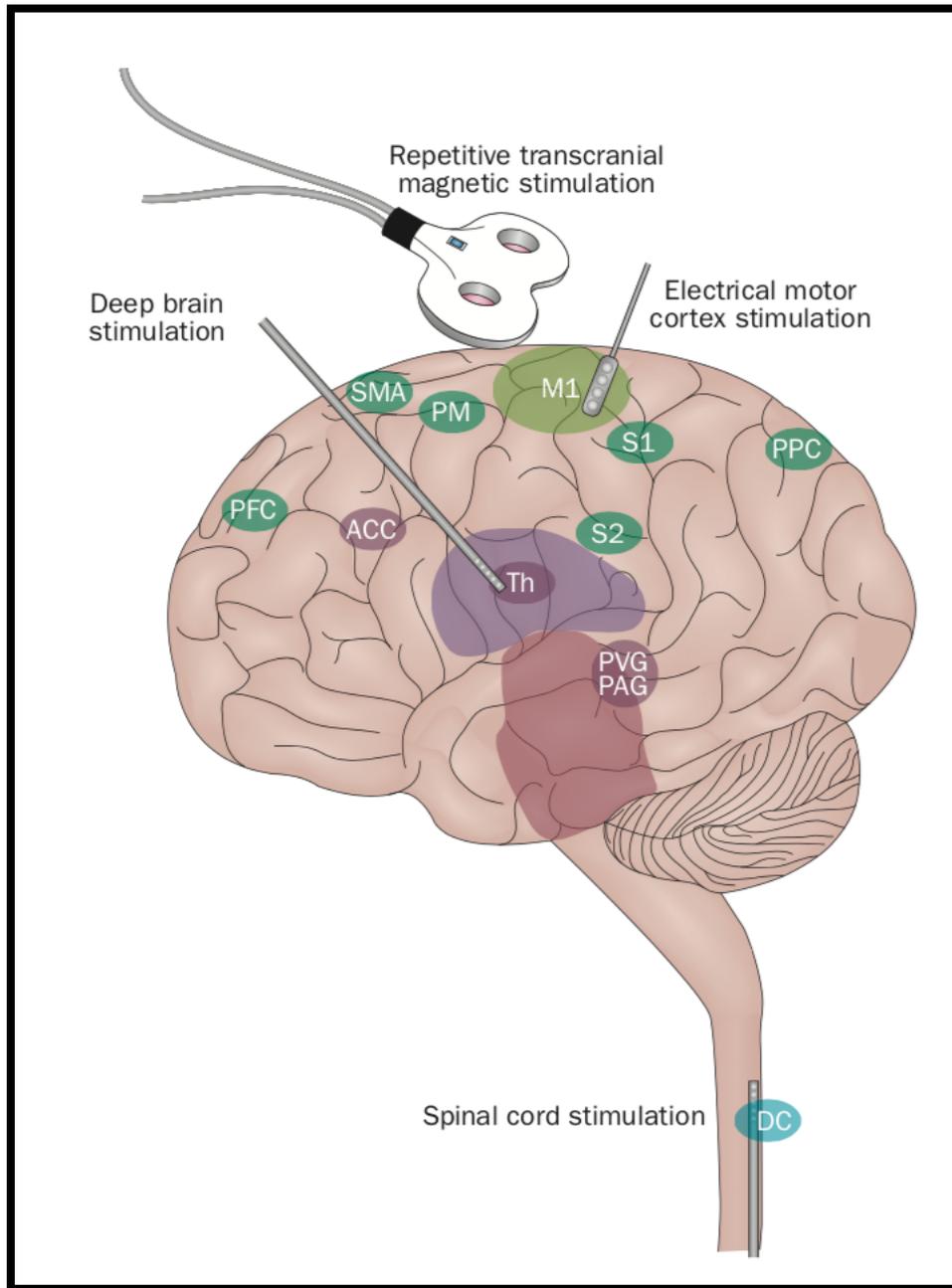
La plus utilisée des techniques de neuromodulation neurochirurgicale est probablement la stimulation médullaire, mais elle paraît peu adaptée aux douleurs centrales, a fortiori aux douleurs post-AVC

La pharmacothérapie intrathécale peut trouver une place dans la prise en charge des douleurs centrales par le biais de l'instillation de morphine, mais surtout de ziconotide. Il s'agit d'un bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants de type N. Il réalise un blocage important des influx nociceptifs au niveau médullaire. Cela peut rendre son usage adapté aux douleurs neuropathiques centrales médullaires. (Sanford, 2013)

Concernant les douleurs liées à des lésions encéphaliques et bulbaires, la stimulation cérébrale profonde est longtemps restée la principale option. L'objectif de stimulation était les noyaux sensitifs du thalamus (complexe VPM/VPL) et les sites d'opioïdes endogènes, notamment la substance grise péri-ventriculaire et péri-acqueducule (SGPV/SGPA) (Hosobuchi et al., 1977, 1973; Levy et al., 1987). Classiquement, la stimulation du complexe VPL/VPM semblait à préférer dans les douleurs neuropathiques (lors de contre-indications ou d'inefficacité de la stimulation médullaire notamment) et la stimulation de la SGPA en cas de

douleurs par excès de nociception. Une méta-analyse portant sur des études réalisées dans les années 1980 et 1990 rapportait une efficacité prolongée chez environ 50% des patients (42% des patients atteints de douleurs neuropathiques et 61% atteints de douleurs nociceptives) (Bittar et al., 2005). Il a néanmoins été rapporté un phénomène progressif de tolérance avec ce type de stimulation (Bittar et al., 2005; Coffey, 2001; Levy et al., 1987).

Qui plus est, ces techniques de stimulation cérébrale profonde comportent des risques non négligeables notamment d'hématome profond. Dans une série historique de 122 patients Hosobuchi et al. rapportaient 1,6% de mortalité, 4% d'hématomes, 3% de dysfonctions oculaires, et 5% d'infections. Ces procédures ayant été pratiquées majoritairement entre 1970 et 1984, il est probable que l'amélioration progressive des techniques d'imagerie à l'usage de la stéréotaxie rendrait la procédure plus sûre désormais. Elle n'en reste pas moins une technique à hauts risques fonctionnels et vitaux.



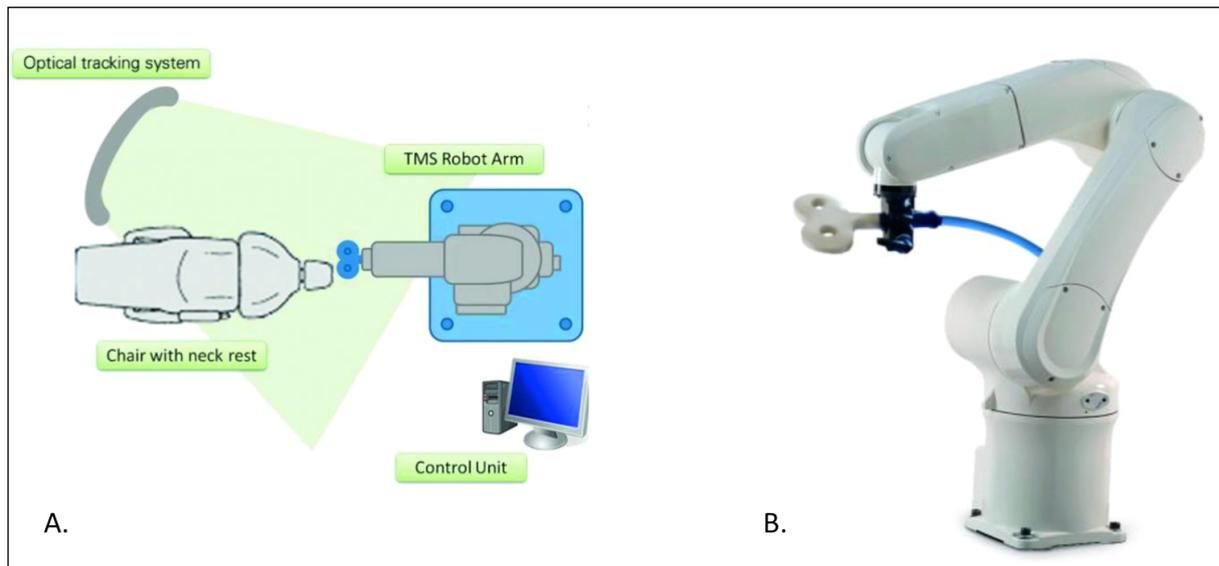
**Figure 4: Différentes cibles de neuromodulation appliquées au traitement des douleurs neuropathiques. D'après Hosomi & al. ((Hosomi et al., 2015)**

## II Stimulation du cortex précentral

### A. Stimulation non invasive : rTMS

#### Historique

La Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) est une modalité de stimulation utilisée en neurosciences cliniques depuis le milieu des années 1980 : Cette technique appliquée sur le cortex moteur a été utilisée pour évaluer la conduction de la voie pyramidale (potentiels évoqués moteurs) ou encore pour étudier l'excitabilité corticale (Benecke et al., 1988). L'apparition d'appareils de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) a par la suite permis son utilisation comme moyen thérapeutique. Ces appareils ont été transformés sur les 20 dernières années, voyant leurs modalités de stimulation évoluer : fréquence de stimulation, mode de stimulation type "Thêta Burst", adjonction de systèmes de neuronavigation. (Figure 4)



**Figure 4 : Exemple d'installation pour rTMS robotisée et neuronaviguée** (D'après ANTneuro, NL): A. On observe le placement du bras robotisé dont le mouvement est contrôlé par ordinateur. Celui-ci utilise un système optique de suivi et permet au bras de garder une position constante par rapport au patient. La cible de stimulation aura été définie en amont sur l'IRM du patient. B. Exemple de bras robotisé (Smartmove, ANTneuro, NL).

La possibilité de réaliser une neuromodulation de manière non-invasive associée à cette évolution matérielle a très vite ouvert la voie à son utilisation thérapeutique. La première démonstration en a été le traitement de la dépression résistante par une stimulation active du cortex préfrontal dorso-latéral (Pascual-Leone et al., 1996). Les applications se sont multipliées, la rTMS trouvant des indications en ORL (acouphènes), rééducation fonctionnelle (rééducation de déficits moteurs et phasiques) et bien sûr neurologie et douleur (J.-P. Lefaucheur et al., 2011).

## Mécanisme d'action

### 1°/ Principes électromagnétiques adaptés à la rTMS

Selon la loi de Lenz-Faraday, la variation rapide d'un champ magnétique est capable de produire un courant électrique dans un élément conducteur à proximité. (Figure 5)



**Figure 5:** Expérience originale de Faraday ayant mené à la découverte de la loi sur l'induction magnétique. (D'après [www.cinq.ulaval.ca](http://www.cinq.ulaval.ca)).

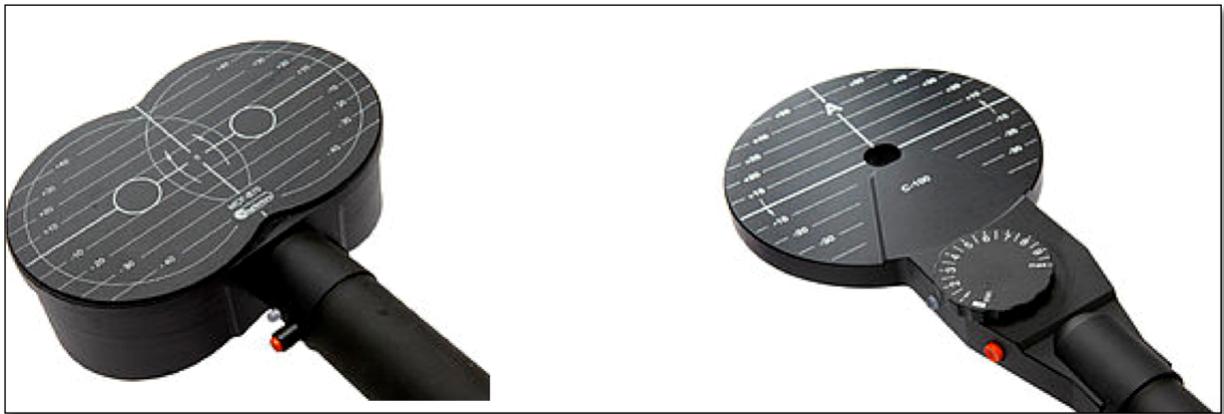
Ce principe a été appliqué à la TMS en 1985 par Anthony Barker (Pascual-Leone et al., 2000) selon le principe suivant : Un générateur envoie un fort courant électrique ( $\approx 3000V$ ) pulsé à l'intérieur d'une bobine de cuivre. Cela va permettre la création d'un champ magnétique transitoire et puissant (Jusqu'à 2 Tesla). Appliqué à la surface du crâne, cela va permettre d'induire un courant électrique au sein du cortex (qui constitue, dans ce cas, l'élément conducteur). A l'instar de la eMCS, l'objectif de la rTMS reste donc la stimulation électrique du cortex. Selon la loi d'induction électro-magnétique, le champ magnétique est perpendiculaire au plan dans le quel circule le courant dans la bobine. De même, le champ électrique induit au niveau cortical est perpendiculaire au champ magnétique. La possibilité d'induire ce type de courant dépend de la loi de Lenz-Faraday, mais également de nombreux autres paramètres tels que les interfaces tissus-air permettant l'accumulation de charges, la forme de la bobine et son positionnement, le tissu nerveux sous-jacent et enfin, le type de courant appliqué (Figure 5).

La possibilité de répéter le passage de ce courant électrique et d'en faire varier la fréquence a permis de mettre au point la TMS répétitive (rTMS). Et il est possible de réaliser des stimulations de 0,1 à 50Hz. La variation de ce paramètre permet d'adopter un caractère excitateur ou inhibiteur vis à vis des cellules neuronales

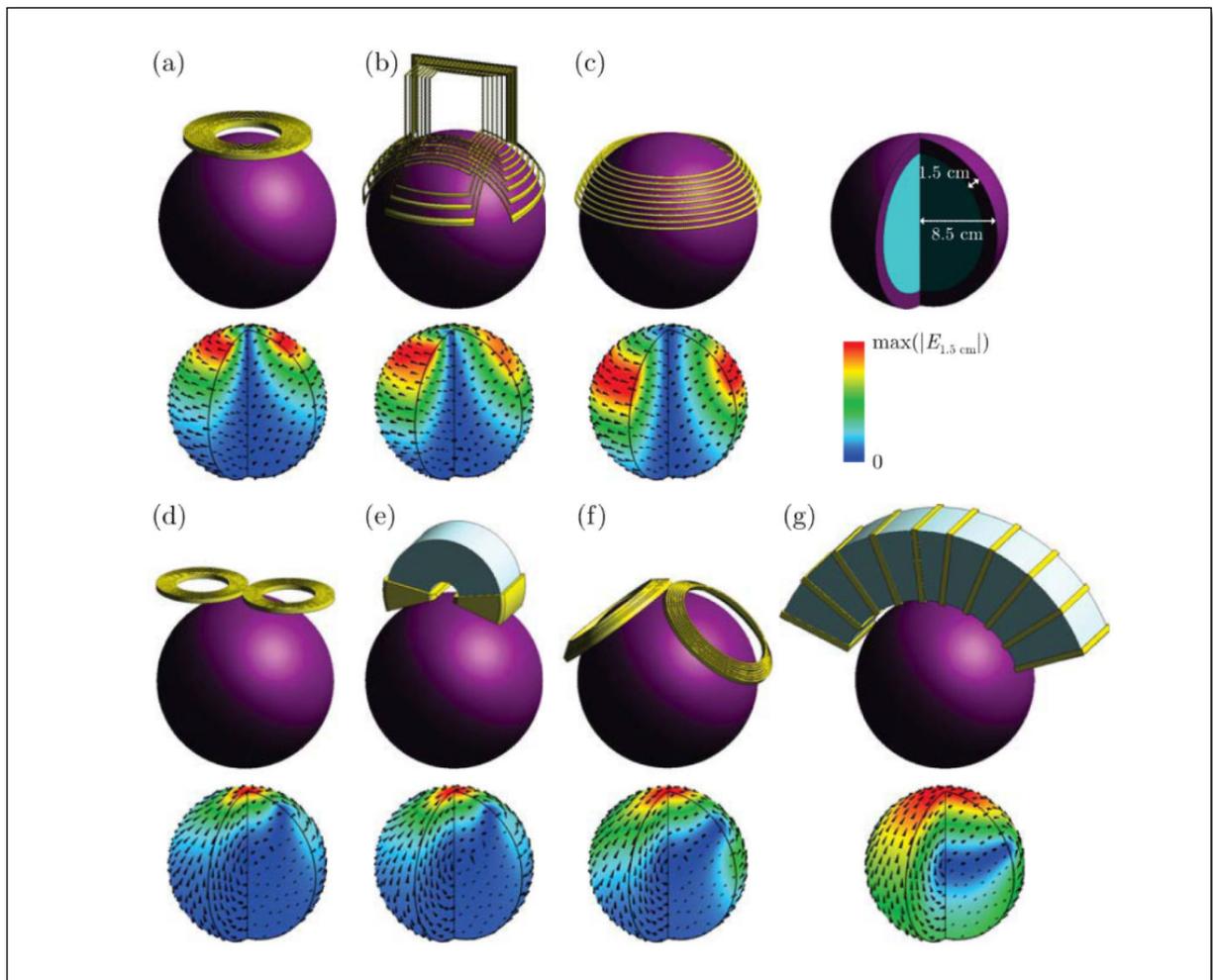
## **2°/ Matériel utilisé**

La variation du type de bobine utilisé va permettre de moduler la taille et la forme de la zone stimulée (Figure 6): Les bobines circulaires vont présenter un rayon d'action relativement large à l'inverse des bobines "en 8" permettant une stimulation plus focale de l'ordre de quelques centimètres carrés (Barker, 1999; Lefaucheur, 2009). Sur ces dernières, le

courant induit se situe à l'intersection des deux bobines et peut donc atteindre des profondeurs plus importantes allant jusqu'à 3cm. (Deng et al., 2014)



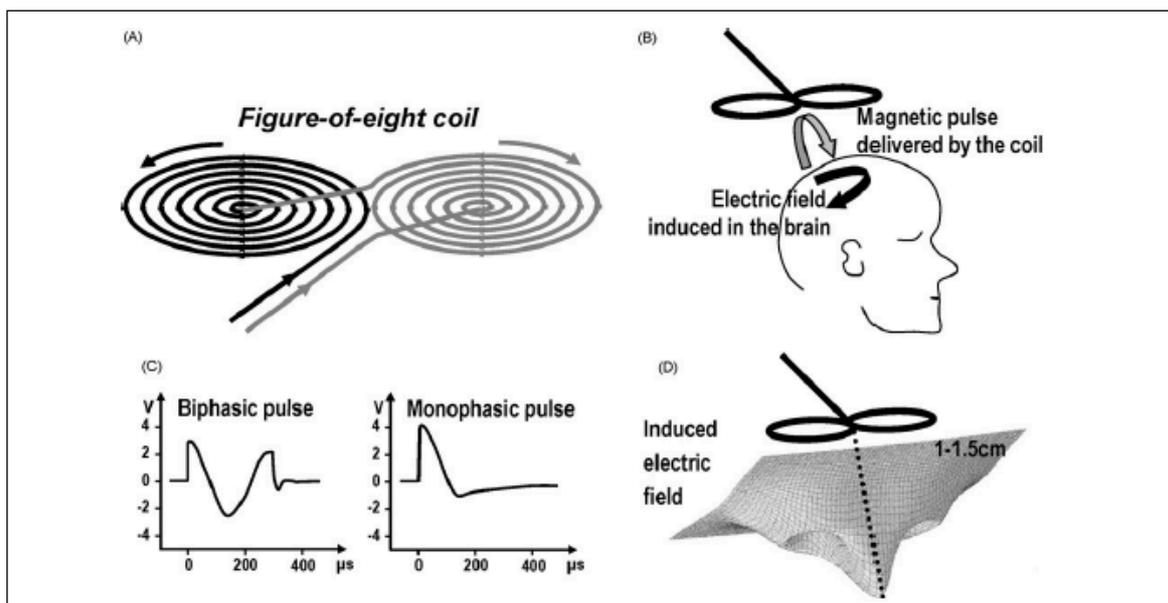
**Figure 6.1 : Deux principales bobines en utilisation clinique :** A gauche, la bobine “en 8”, à droite la bobine circulaire. (Magventure, USA)



**Figure 6.2 : Champ électrique induit à la surface d'une sphère par différentes sortes de sondes.** On retiendra notamment la sonde circulaire (a) et la sonde "en 8" (d). D'après Deng & al (Deng et al., 2014)

D'autres types de bobines, notamment circonflexe ou en H permettent de gagner en profondeur de stimulation, mais leur utilisation et leur développement restent actuellement marginaux.

De nombreux autres paramètres permettent d'influencer la stimulation corticale : C'est notamment le cas de l'orientation de la bobine et du type de stimulation (monophasique, biphasique, sinusoïdale).



**Figure 7 : Principes généraux de la rTMS :** A. Direction du courant de haute intensité parcourant la bobine en "8". B. Un champ magnétique bref est généré perpendiculairement au courant parcourant la bobine et génère lui-même un courant de dépolarisation au sein du cerveau perpendiculaire aux lignes de force magnétiques (induction électro-magnétique). C. Aspect, voltage et durée du courant produit par une stimulation monophasique et biphasique à une distance de 1,5cm d'une bobine en "8". D. Représentation en 3 dimensions d'un plan situé à 1-1,5cm de la bobine. D'après Lefaucheur et al. (Lefaucheur, 2009)

### *3°/ Position de la sonde et types de stimuli magnétiques*

La majorité des données sur la rTMS a été acquise par étude de son action sur le cortex moteur primaire. Plusieurs facteurs influent de façon notable sur la stimulation appliquée.

L'orientation de la bobine par rapport au patient peut être considérablement modifiée pour une cible donnée. Il semblerait que lorsque la stimulation est appliquée sur le cortex moteur primaire par une bobine en "8" selon une orientation latéro-médiale, elle génère une volée d'ondes directes "D" (Di Lazzaro et al., 2003). Ce type d'activation, et notamment les ondes "D" est évocateur d'une stimulation directe du faisceau cortico-spinal. Une stimulation selon un axe antéro-postérieur génère en revanche des ondes "I" révélatrices d'une activation indirecte et trans-synaptique des cellules pyramidales (Lefaucheur, 2009; Sakai et al., 1997). Dans cette modalité, la rTMS semble se rapprocher de la eMCS cathodale décrite précédemment.

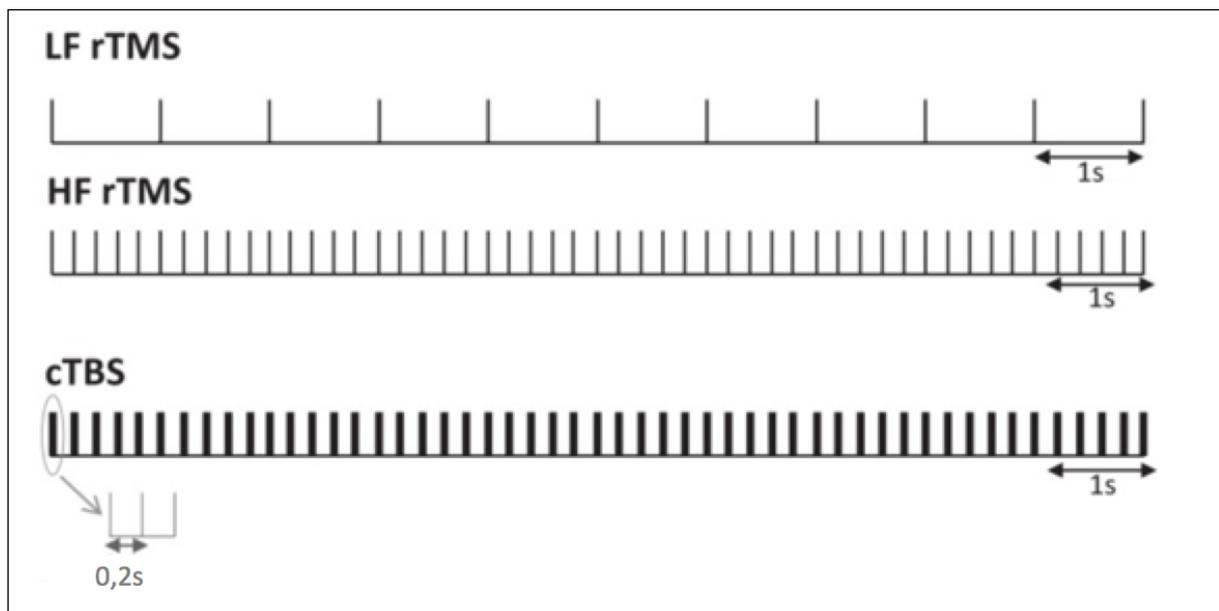
L'orientation du champ magnétique semble également influencer sur la stimulation : La genèse d'un champ magnétique à orientation postéro-antérieure génère un potentiel évoqué à moindre intensité qu'un champ magnétique à orientation antéro-postérieure. Ce dernier semble en revanche augmenter considérablement la plasticité (Sommer et al., 2013).

Le type de courant appliqué peut également varier : Il peut être principalement monophasique ou biphasique (Figure 7). Un courant biphasique semble pouvoir permettre une économie énergétique pour un même niveau de stimulation. Il s'agit du courant le plus fréquemment employé en rTMS. Il semblerait néanmoins qu'un courant biphasique génère une neuromodulation plus complexe et un post-effet moins important (Arai et al., 2007; Lefaucheur et al., 2014)

Les deux modes classiques de rTMS sont la rTMS à basse fréquence (1Hz et moins : Trains continus de simples impulsions) et la rTMS à haute fréquence (5Hz et plus). Ils sont

constitués de stimulations régulières. Les protocoles à plus haute fréquence (10Hz et plus) peuvent être constitués de rafales d'impulsions durant de 5 à 10 secondes séparées par des pauses de 20 à 60 secondes (Figure 8). Ces modes de stimulations à basse et haute fréquence génèrent respectivement une dépression et une potentiation de l'activité synaptique de manière prolongée. Appliqué au potentiel évoqué moteur, la rTMS à basse fréquence permet d'en réduire l'amplitude alors que la rTMS à haute fréquence l'augmente. Ceci constitue une dichotomie simpliste car il semblerait que les mécanismes de facilitation ou d'inhibition soient plus complexes et puissent notamment varier d'un individu à l'autre.

Enfin, mentionnons des modes de stimulation plus récents tels que le thêta burst (continu ou intermittent) qui correspond souvent à un triplet d'impulsions à 50Hz répété 5 fois par seconde.



**Figure 8 : Différents types de rTMS utilisés :** *LF rTMS*: Stimulation à basse fréquence (1Hz) en continu. *HF rTMS* : Stimulation à haute fréquence (5Hz) en continu. (On notera que pour des fréquences supérieures, la rTMS est souvent utilisés sous la forme de trains de stimulations à 10 ou 20Hz séparés d'une période de pause. C'est notamment le cas de notre protocole thérapeutique) *cTBS* : rTMS thêta burst continue prolongée (trains de 3 stimulations à 50Hz, eux mêmes appliqués à 5Hz)

#### 4°/ Mécanismes neurophysiologiques :

L'induction électromagnétique de la TMS induit une modulation de l'activité neuronale à différentes échelles :

- *Modification immédiate de l'excitabilité neuronale :*
  - Une stimulation à basse fréquence (1Hz) semble diminuer l'excitabilité corticale par le biais d'une hyperpolarisation (Touge et al., 2001; Wassermann et al., 1996). Cet effet présente une analogie avec l'effet de dépression synaptique à long terme (LTD) observée en conditions expérimentales lors d'une stimulation électrique à 1Hz (Iyer et al., 2003). Elle semble liée à l'activation d'interneurones inhibiteurs GABAergiques situés dans la première couche réalisant une inhibition des couches sous-jacentes par diminution du  $Ca^{2+}$  intracellulaire. (Murphy et al., 2016)
  - A l'inverse, une stimulation à haute fréquence (>5Hz) est considérée comme excitatrice et génère une facilitation des potentiels évoqués moteurs (Modugno et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1994; Van Der Werf and Paus, 2006). Il semblerait que ces fréquences de stimulation permettent d'atteindre un niveau d'excitation proche du seuil de dépolarisation (Banerjee et al., 2017)
  
- *Plasticité cérébrale à long terme :*

De l'échelle expérimentale *in vitro* à l'application clinique, il est possible d'observer une rémanence de l'effet à distance de la stimulation par TMS. Ces effets semblent similaires aux effets de dépression ou activation synaptique à long terme (LTD/LTP) observés, notamment, en expérimentation animale. (Banerjee et al., 2017; Iyer et al., 2003). Ces effets seraient générés par des récepteurs NMDA entraînant une modification du  $Ca^{2+}$  intracellulaire et une modification de la sensibilité

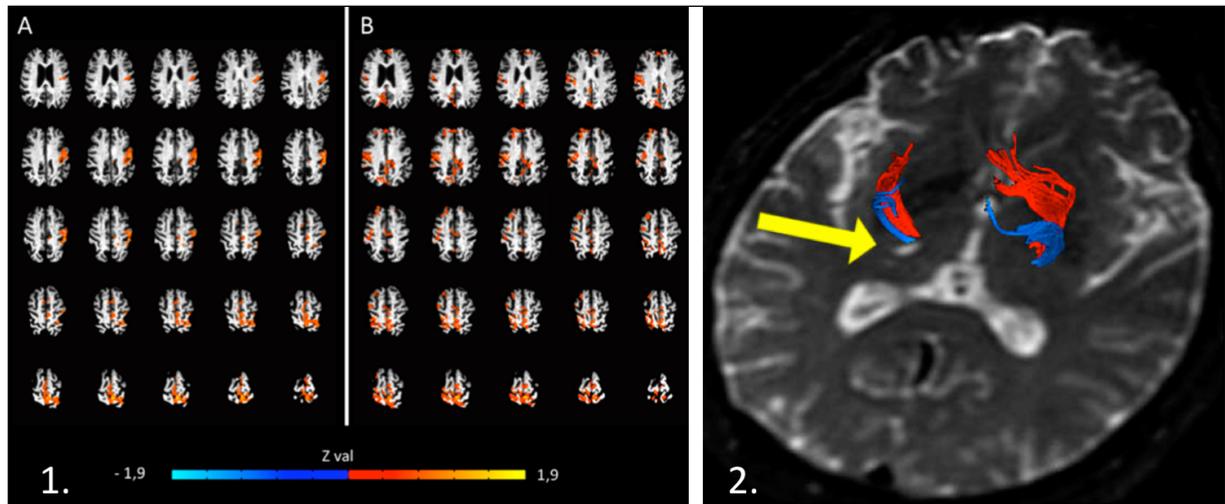
glutamatergique (Banerjee et al., 2017; Hoogendam et al., 2010; Simonetta-Moreau, 2014).

- *Modulation à distance :*

Les études d'imagerie fonctionnelle ont permis de mettre en évidence un effet à distance de la zone stimulée. On retrouve, à la manière de ce qui est mis en évidence localement, un effet différentiel d'activation ou inhibition en fonction des régimes de fréquence utilisés (Figure 9.1) (Bestmann et al., 2004; Paus, 1999; Seewoo et al., 2018). Ce type de constat est observé pour la rTMS comme pour la eMCS, et ce pour différentes cibles de stimulation (Fox et al., 2012; Scibilia et al., 2018). Ce phénomène est probablement expliqué par le fait qu'une majorité de neurones de la région précentrale sont destinées à d'autres régions que la corne antérieure de la moëlle. La mise en jeu de cette modulation à distance nécessite vraisemblablement l'intégrité de faisceaux de substance blanche (Figure 9.2). Celle-ci peut être remise en question en cas de processus lésionnels préalables (exemple d'accident vasculaire cérébraux) (Goto et al., 2008).

L'action antalgique de la rTMS du cortex moteur primaire résulte probablement de l'ensemble de ces mécanismes et de leur capacité à mettre en jeu des régions de la matrice douleur. Les structures et réseaux impliqués dans la stimulation du gyrus précentral semblent similaires à ceux observés dans l'utilisation de la eMCS. De ce fait ceux-ci seront détaillés dans le chapitre qui lui est consacré. Notons tout de même que chez le sujet sain, ou en cas de douleur diffuse (ex. : Fibromyalgie), il a été montré un effet antalgique global de la stimulation de M1 s'affranchissant de la latéralisation (Moisset et al., 2015; Nahmias et al., 2009; Passard et al., 2007) Néanmoins ce type de conditions expérimentales n'a pas pu être observé avec la

eMCS, et ne signifie pas nécessairement que les mécanismes antalgiques soient réellement différents.



**Figure 9 : Modulation de l'activité neuronale de structures distantes par la rTMS.** 1. D'après Scibilia & al. : Modulation de la connectivité par des séances répétées de rTMS du cortex moteur primaire et du cortex préfrontal dorsolatéral. (Scibilia et al., 2018) 2. D'après Goto & al. Mise en évidence de variation du soulagement en fonction de l'intégrité des faisceaux cortico-spinaux et thalamo-corticaux (Goto et al., 2008)

#### Modalités de traitement :

##### 1°/ Cibles corticales :

La rTMS a été adaptée au traitement des douleurs chroniques après que des résultats encourageants aient été montrés en eMCS (Hirayama et al., 1990; Mertens et al., 1999; Nguyen et al., 1999a; Tsubokawa et al., 1991a). Depuis, le gyrus précentral (cortex moteur primaire, M1) reste la cible la plus utilisée. Celle-ci a été traitée dans de nombreuses études (Andre-Obadia et al., 2008; Hosomi et al., 2013; Lefaucheur, 2006; Lefaucheur et al., 2014; O'Connell et al., 2018).

Le gyrus précentral étant une cible relativement étendue, il peut se poser la question de la topographie de la stimulation en son sein. Il a été montré une action somatotopique relativement acceptée pour la stimulation épидurale chirurgicale (Nguyen et al., 1999a) qui pousse à implanter les électrodes en regard de la région motrice correspondant à la zone douloureuse. Concernant la rTMS, ceci n'a pas pu être mis en évidence (Andre-Obadia et al., 2017; Jetté et al., 2013; Lefaucheur et al., 2006b), et il est donc fréquent de stimuler la représentation de la main dans le cortex moteur primaire.

Néanmoins, de nombreux patients ne tirent pas un soulagement suffisant de la stimulation de M1, et il paraît nécessaire de rechercher de nouvelles cibles de stimulation. Différentes cibles ont été envisagées : Aire motrice supplémentaire, aire prémotrice, aire somesthésique primaire sans résultat probant (Hirayama et al., 2006b).

Deux cibles alternatives principales semblent se détacher et permettre un effet potentiel :

- Le cortex somesthésique secondaire (SII) : Il s'agit d'un relai cortical majeur de l'information nociceptive. Son rôle est majeur au sein de la matrice douleur et elle est intimement liée à l'insula postérieure. Qui plus est sa stimulation a été envisagée chez le sujet sain (Ciampi de Andrade et al., 2012) chez qui elle semble modifier les seuils de perception douloureuse, et chez les sujets souffrant de douleur oro-faciale (Lindholm et al., 2015) chez qui les résultats semblent encourageants. Cette cible apparaît pour l'instant décevante dans le cas de douleurs neuropathiques. (Quesada, 2018)
- Le cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC) : Cible préférentielle dans le traitement des affections psychiatriques et notamment de la dépression pharmaco-résistante, elle est également très impliquée dans les phénomènes douloureux, notamment dans la composante affective. Sa stimulation a principalement été envisagée dans le cadre de

la fibromyalgie, avec des résultats encourageants (Lee et al., 2012; Passard et al., 2007; Short et al., 2011). Les résultats en cas de douleur neuropathique restent plus nuancés (de Oliveira et al., 2014).

Le traitement de ces cibles présente néanmoins plusieurs écueils techniques : La stimulation de SII implique un placement de la bobine de stimulation en regard des muscles masséter et temporal. La stimulation génère une contraction désagréable dont il est difficile de s'affranchir à l'heure actuelle. Qui plus est la cible est plus profonde que M1 et son atteinte reste incertaine.

Enfin, tout comme le DLPFC, sa localisation est plus délicate que M1 qui bénéficie de repères morphologiques constants. C'est dans l'objectif de traitement de ces cibles alternatives que nous avons développé un outil de cartographie corticale qui sera présenté dans la deuxième partie de ce travail.

## ***2°/ Fréquence de stimulation et type de bobine***

En matière de rTMS, il est nécessaire de distinguer les basses fréquences inhibitrices ( $\leq 1\text{Hz}$ ) des hautes fréquences activatrices ( $\geq 5\text{Hz}$ ).

Concernant la stimulation de M1, les basses fréquences ont montré leur inefficacité antalgique (Lefaucheur et al., 2014; O'Connell et al., 2018).

Les hautes fréquences en revanche semblent permettre un soulagement. Les études sont multiples et utilisent des fréquences très hétérogènes. La stimulation à 5Hz semble modérément efficace (Hosomi et al., 2013), et il lui est souvent préféré une stimulation à 10 voire 20 Hz (Lefaucheur et al., 2014; O'Connell et al., 2018). L'intérêt de la stimulation avec des protocoles à très haute fréquence type thêta-burst reste débattu (Lefaucheur et al., 2012; Moisset et al., 2015).

Pour obtenir un effet antalgique, une bobine “en 8” doit être utilisée selon une orientation antéro-postérieure, comme présenté dans le paragraphe précédent (Lefaucheur, 2016). Une bobine ronde conventionnelle ne semble pas produire d’effet (probablement du fait d’un champ magnétique d’avantage diffus). Des bobines alternatives notamment “en H” semblent pouvoir produire un effet antalgique, mais doivent être d’avantage étudiées avant de pouvoir tirer des conclusions (Onesti et al., 2013).

### *3°/ Nombre et espacement de séances*

Les études portant sur l’efficacité antalgique de la rTMS à haute fréquence selon ces modalités ont d’abord été menées en étudiant une à deux séances de rTMS. Il a été montré un effet antalgique différé de 1 à 4 jours et d’une durée de 6 à 8 jours (Lefaucheur et al., 2001; Rollnik et al., 2002). Cet effet d’une à deux séances a par la suite été montré à plus grande échelle, par de multiples études contrôlées (André-Obadia et al., 2011; Hosomi et al., 2013). Néanmoins, cet effet reste de courte durée, et peu compatible avec un objectif thérapeutique. Dans cette optique, des séances quotidiennes sur des durées variant de une à deux semaines ont été proposées (Ahmed et al., 2011a; Fricová et al., 2013; Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005). Ces études incluant toutes plus de 10 patients et comportant un contrôle par placebo ont permis la mise en évidence d’un effet antalgique de la rTMS à haute fréquence, durant 1 à 6 semaines, et ce quelque soit l’origine de la douleur neuropathique. Il a par ailleurs été montré un maintien de l’effet antalgique au cours de ces séances et même un effet cumulatif (Hosomi et al., 2013). Cependant, là encore ces protocoles semblaient peu adaptés à un usage thérapeutique. Il a été proposé à quelques reprises des protocoles de maintien thérapeutique. 20 patients atteints de fibromyalgie ont ainsi été traités pendant 6 mois. Ils subissaient initialement une phase d’induction composée de séances quotidiennes, puis des séances d’entretien plus espacées. Les auteurs ont conclu à un effet positif de la stimulation sur les

douleurs. (Mhalla et al., 2011)

Dans ce contexte, nous avons souhaité étudier l'effet de la rTMS en séances isolées, répétées de manière régulière et prolongée, et adaptées, de ce fait, à une utilisation thérapeutique de la rTMS. Cette étude fait l'objet du premier chapitre des contributions de notre travail de thèse.

### **Efficacité antalgique de la rTMS**

Comme en attestent les méta-analyses développées à ce sujet, la rTMS à visée antalgique a fait l'objet de nombreuses études, dont 42 essais contrôlés (O'Connell et al., 2018). Les critères d'évaluation sont hétérogènes et un soulagement peut être considéré comme significatif pour des seuils variables (de 10 à 30% d'amélioration des scores).

De nombreuses études ont permis la mise en évidence d'un effet significatif (Ahmed et al., 2011b; André-Obadia et al., 2014; Hosomi et al., 2013; Lefaucheur et al., 2001; J.-P. Lefaucheur et al., 2004; Jean-Pascal Lefaucheur et al., 2011) chez 30 à 55% des patients. D'autres études ont, en revanche, échoué à mettre en évidence un effet (Kang et al., 2009).

Ces différentes études ont mené certains auteurs à formuler des recommandations de rang A quant à l'efficacité antalgique de la rTMS du cortex moteur primaire (Lefaucheur et al., 2014). Mais les faiblesses méthodologiques de nombreuses d'entre elles, la variabilité des protocoles thérapeutiques et la variabilité des indications conduisent d'autres auteurs à ne relever qu'un effet "modéré" (O'Connell et al., 2018). Il semble nécessaire de mettre en place des essais multicentriques de plus forte puissance et plus grande homogénéité pour permettre de répondre à cette question.

## B. Stimulation invasive : eMCS

### Historique

C'est dans un contexte de besoin de traitement des douleurs neuropathiques centrales que la stimulation épidurale implantée du cortex moteur (eMCS) a été proposée au début des années 1990 (Tsubokawa et al., 1991b, 1991a). C'est après avoir montré que la stimulation du cortex moteur générait une normalisation de l'hyperactivité thalamique chez le chat (Hirayama et al., 1990) que les 7 premiers patients souffrant de douleurs thalamiques ont bénéficié de l'implantation d'électrodes, montrant tous des résultats satisfaisant du contrôle douloureux (Tsubokawa et al., 1991b).

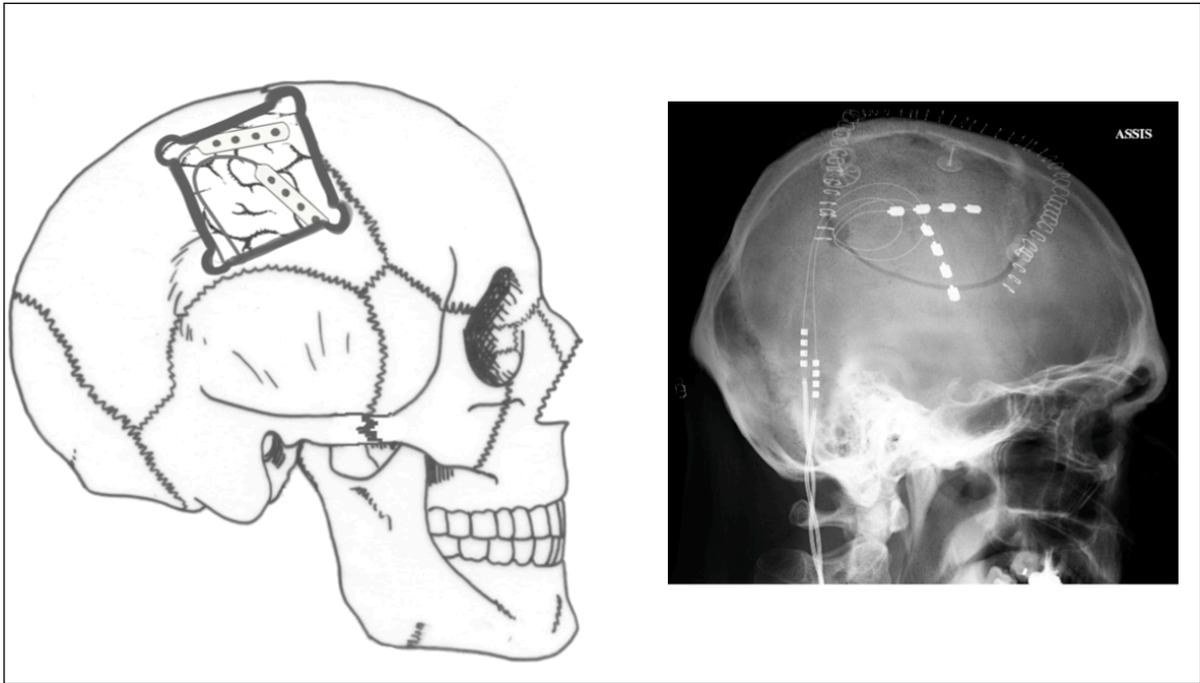
Faisant suite à ces premières constatations, la stimulation du cortex moteur fit l'objet de nombreuses études (Mertens et al., 1999; Meyerson et al., 1993; Nguyen et al., 1999b, 2000; Nuti et al., 2005; Tsubokawa et al., 1993), dont certaines comportant un contrôle contre placebo (Lefaucheur et al., 2009; Nguyen et al., 2008; Velasco et al., 2008a).

### Procédure chirurgicale

Les procédures chirurgicales décrites sont multiples, mais la plupart consistent en la réalisation d'une petite craniotomie centrée sur le sillon central à l'aide de la neuronavigation, puis la mise en place d'électrodes en regard du gyrus précentral avec l'aide de potentiels évoqués somesthésiques per-opératoires (Figure 10)(Fontaine et al., 2009b; Mertens et al., 1999; Nuti et al., 2005).

Ces électrodes permettent ensuite une stimulation corticale dont les mécanismes d'action restent partiellement élucidés (Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Lefaucheur, 2016). Il

semble que la eMCS et la rTMS agissent selon des mécanismes similaires au niveau encéphaliques (Lefaucheur, 2016).



**Figure 10 : Représentation schématique et radiographique de la procédure de mise en place d'électrodes de stimulation épидurale du cortex moteur : Réalisation d'un volet de craniotomie centré sur le sillon central puis mise en place de deux électrodes en région précentrale après repérage électrophysiologique.**

### Mécanismes d'action

Les premiers travaux expérimentaux semblaient indiquer que l'efficacité de la eMCS reposait sur la normalisation de l'hyperactivité thalamique observée controlatéralement aux douleurs neuropathiques (Hirayama et al., 1990; Tsubokawa et al., 1991b). Il a entre temps été confirmé que l'intégrité du faisceau thalamo-cortical joue un rôle capital dans l'efficacité des stimulations invasives et non invasives (notamment en imagerie en tenseur de diffusion (Goto et al., 2008)). Il semble néanmoins qu'il s'agisse d'un critère important mais non suffisant (Garcia-Larrea and Peyron, 2007).

### *Mode d'action de la stimulation électrique:*

Les explications avancées jusqu'à présent restent hypothétiques. Il semble que les électrodes épidurales génèrent une stimulation axonale plutôt que du corps cellulaire, mettant en jeu des réarrangements synaptiques progressifs plutôt qu'une stimulation directe de la voie pyramidale (Lefaucheur, 2016; Nowak and Bullier, 1998a, 1998b). La stimulation est réalisée à faible intensité, bien en deçà du seuil moteur. Elle est supposée mettre en jeu des circuits neuronaux par le biais d'interneurones corticaux parallèles (Nowak and Bullier, 1998a, 1998b) et de fibres afférentes et efférentes connectées à des structures distantes. Il a notamment été montré qu'une stimulation cathodale active des fibres parallèles à l'électrode là où une stimulation anodale active des fibres perpendiculaires (Ranck, 1975). La stimulation cathodale génère des volées d'ondes indirectes I tardives et la stimulation anodale des ondes directes D. Or, la stimulation cathodale semble plus efficace sur les douleurs que la stimulation anodale (Holsheimer et al., 2007; Lefaucheur et al., 2010). Il en va de même pour la rTMS qui, lorsqu'elle est réalisée selon une orientation antéro-postérieure de la bobine, génère des ondes I, et se révèle supérieure sur le plan antalgique (Lefaucheur et al., 2010).

Le fait qu'il n'ait jamais été montré d'activation du cortex sensori-moteur associé au délai d'action de la eMCS semble également en faveur de réarrangements synaptiques progressifs modifiant l'activité de structures situées à distance (Garcia-Larrea and Peyron, 2007).

### *Une inhibition descendante directe*

Les techniques d'imageries et de neurophysiologie ont permis de mettre en évidence une activation descendante de différentes structures (thalamus, mésencéphale et pont) permettant le renforcement ou la restauration d'un contrôle inhibiteur spinal. Celui-ci est confirmé par la diminution du réflexe R3 (García-Larrea et al., 1999; Peyron et al., 1995). Ce

contrôle à l'échelle spinale a également pu être observé chez l'animal (Senapati et al., 2005). Il est intéressant de noter qu'une inhibition des afférences dans la corne dorsale de la moëlle avait déjà été notée à l'occasion de stimulations du faisceau cortico-spinal à visée antalgique (Adams et al., 1974; Fields and Adams, 1974; Lindblom and Ottosson, 1957). Cette inhibition, qu'elle soit médiée par une voie descendante directe ou par l'activation observée dans les régions hautes du tronc cérébral, pourrait être à l'origine de l'efficacité sur les composantes évoquées de la douleur telles que l'hyperpathie et l'allodynie (Garcia-Larrea and Peyron, 2007).

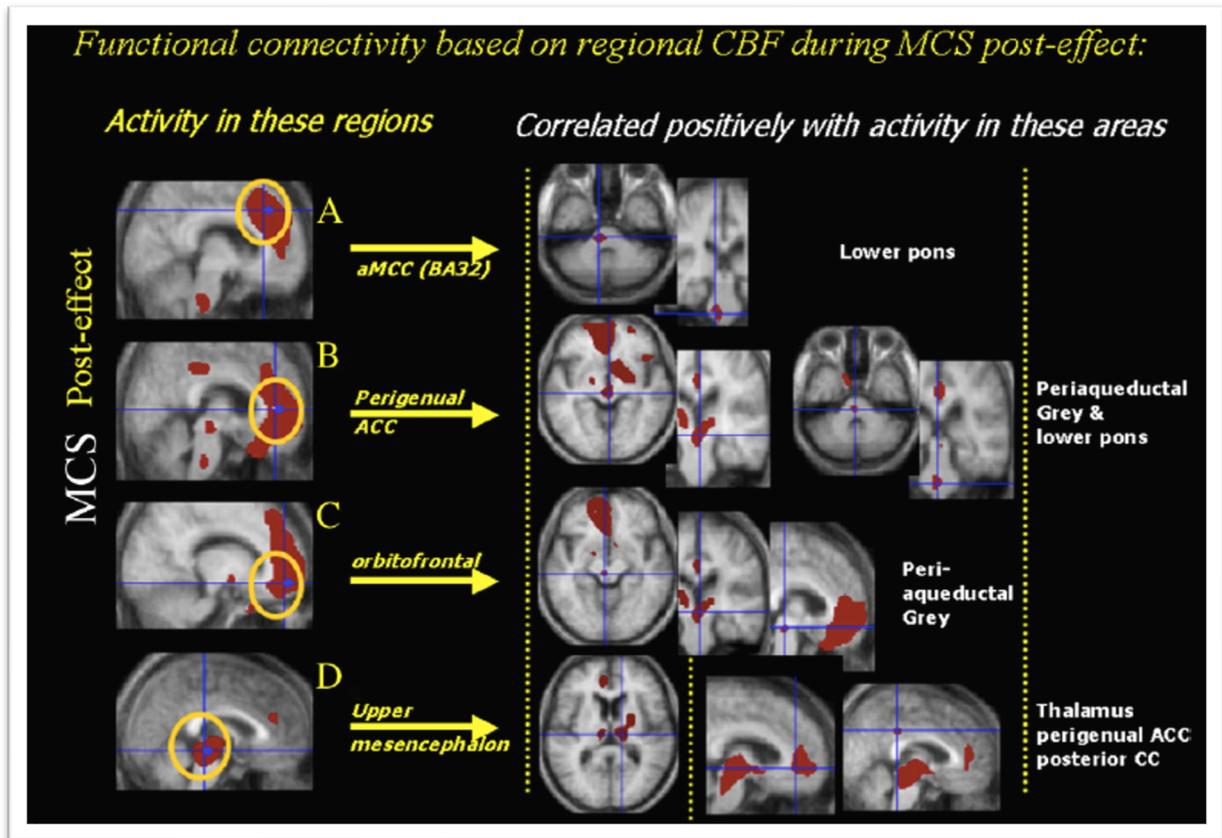
### *Une modulation régionale*

Ces modifications s'associent également à des activations d'aires plus distantes, connues pour être impliquées dans les composantes attentionnelle, cognitive, affective et émotionnelles de la douleur. En imagerie fonctionnelle, il a été montré une augmentation du débit sanguin cérébral régional au niveau du cortex orbito-frontal (COF), du cortex cingulaire antérieur subgénual (CCA-sg), et périgénual (CCA-pg), du cortex cingulaire moyen (CCM), du thalamus et du tronc cérébral. (García-Larrea et al., 1999; Peyron et al., 1995). Fait important, l'hyperactivité de ces régions semble se majorer après extinction du boîtier de stimulation et se maintenir au moins 2 heures après extinction du stimulateur (Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Peyron et al., 2007). Il est connu qu'il existe d'importantes connexions entre d'une part le cortex cingulaire antérieur, le cortex pré-frontal, l'insula et d'autre part la substance grise péri-aqueducale, les noyaux du tronc cérébral (notamment noyaux du raphé médian) et les ganglions de la base (Hardy and Leichnetz, 1981; Jasmin et al., 2003). L'étude de connectivité en imagerie semble confirmer la mise en jeu de ces liens, notamment entre le CCA-pg et la substance grise périaqueducale (Peyron et al., 2007).

Il s'agit là encore d'arguments majeurs pour une réorganisation fonctionnelle progressive plus qu'une activation directe concomitante de la stimulation.

Nous évoquions précédemment l'effet de la eMCS sur le thalamus : Il est intéressant de constater que l'augmentation du débit sanguin constaté dans le thalamus latéral lors de la eMCS n'est pas corrélé au bénéfice antalgique, à la différence de l'augmentation de débit sanguin constaté dans les cortex périgénu et orbitofrontal. (García-Larrea et al., 1999; Garcia-Larrea and Peyron, 2007). Cette activation thalamique semble néanmoins un pilier de l'effet de la stimulation corticale, permettant probablement l'activation secondaire de régions plus antérieures (pg-CCA et COF) (Garcia-Larrea and Peyron, 2007).

Il semble finalement que la eMCS influe sur l'ensemble de ces structures interconnectées fonctionnellement et anatomiquement, en réalisant une activation globale à visée antalgique (Figure 4) (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Peyron et al., 2007). Argument supplémentaire : des profils d'activation similaires ont été rapportés dans le cadre de procédures antalgiques radicalement différentes. C'est notamment le cas lors de blocs anesthésiques (Hsieh et al., 1995), de stimulations thalamiques (Duncan et al., 1998) ou encore d'acupuncture (Wu et al., 2002).



**Figure 11 : Zones d'activation durant le post-effet de la eMCS et analyse de connectivité fonctionnelle** (corrélations entre les changements de débit sanguin cérébral régional). On constate une corrélation significative entre les zones activées dans les suites de la eMCS (colonne gauche) et les différentes régions identifiées dans la colonne de droite. On retrouve la connectivité identifiée entre le CCA-pg (ici "perigenual ACC") et la SGPA ("PAG") en faveur d'une activation descendante du CCA vers la SGPA. D'après (Garcia-Larrea and Peyron, 2007)

### *Une médiation par les opioïdes endogènes*

Les explications avancées préalablement semblent faire du CCA-pg et de la SGPA des pivots de l'efficacité clinique de la stimulation corticale. Le fait que ces effets perdurent dans le temps est probablement dû à une modulation plus pérenne de neurotransmetteurs. Il apparaît important que les zones concernées sont riches en récepteurs aux opioïdes (Jones et al., 1991; Kuhar et al., 1973). Il s'agit également de zones activées lors d'antalgie par les opiacés (Adler et al., 1997; Petrovic et al., 2002). Enfin, les patients présentant des douleurs neuropathiques centrales présentent une modification de densité de récepteurs aux opioïdes. Il

apparaît dès lors probable que la eMCS agisse par le biais d'une modification opioïdergique.

Différents arguments ont été avancés en faveur de cette hypothèse :

- Il a été montré que l'efficacité de la eMCS était corrélée à une baisse du potentiel de liaison de 11C-diprenorphine aux récepteurs opioïdes (Maarrawi et al., 2007). Cette baisse est interprétable comme une augmentation de la libération d'opioïdes endogènes sous l'influence de la eMCS réalisant une compétition vis à vis des récepteurs aux opioïdes. Confirmant cette hypothèse, il a été montré que la densité de récepteurs aux opioïdes dans les régions sus citées en période pré-opératoire permettait de prédire le résultat de la stimulation : Plus la densité de récepteur est importante, meilleure est l'antalgie (Maarrawi et al., 2013a).
- Il a été montré une augmentation de bêta-endorphine dans le sérum après plusieurs séances de rTMS chez des patients souffrant de douleur de membre fantôme. (Ahmed et al., 2011a).
- Il semble que l'administration de Naloxone puisse réduire l'effet antalgique de la rTMS chez le sujet sain (de Andrade et al., 2011).

### *Une restauration de l'inhibition intracorticale*

Il est également possible que la eMCS implique l'inhibition intracorticale médiée par l'acide gamma amino-butirique (GABA). Il est connu que l'inhibition intracorticale est diminuée dans l'hémisphère controlatéral à la douleur neuropathique (Lefaucheur, 2016). Il a été montré à plusieurs reprises et dans différents schémas de stimulation que la rTMS permettait de restaurer l'inhibition intracorticale (Fierro et al., 2010; Lefaucheur et al., 2006a, 2012).

## Effacité antalgique de la eMCS

Depuis les premières descriptions de eMCS, de nombreuses séries de cas ont été publiées, rapportant plus de 400 patients traités (Buchanan et al., 2014; Carroll et al., 2000; Drouot et al., 2002; Ebel et al., 1996; Hosobuchi, 1993; Katayama et al., 1998; Mandat et al., 2012; Mertens et al., 1999; Meyerson et al., 1993; Mogilner and Rezai, 2001; Nguyen et al., 1999a, 2000; Nuti et al., 2005; Pirotte et al., 2005; Rasche et al., 2006; Rasche and Tronnier, 2016; Saitoh et al., 2000; Smith et al., 2001; Sokal et al., 2015; Sol et al., 2001; Tsubokawa et al., 1991a, 1993; Yamamoto et al., 1997a). Néanmoins, malgré la possibilité de réaliser des essais contrôlés avec cette modalité de traitement, il s'agit la plupart du temps de petites séries de cas dépassant de peu 30 patients traités (Nguyen et al., 1999a; Nuti et al., 2005).

Trois revues de la littérature / méta-analyses ont présenté des arguments en faveur de l'efficacité de la eMCS. Il existe bien sûr d'importantes superpositions entre les études analysées par ces différents auteurs :

- En 2008, Lima et Fregni (Lima and Fregni, 2008) ont colligé les résultats de 327 patients (22 études) atteints de douleurs neuropathiques de différentes étiologies. Les résultats étaient différents selon le mode d'analyse, montrant toutefois un taux de répondeurs à la eMCS entre 64 et 72,6%. Les patients répondeurs étaient définis comme tels suivant les critères de chaque étude. Fait intéressant, cette méta-analyse reprenait également les résultats de nombreuses études contrôlées de stimulation non invasive et concluait à un probable effet supérieur de la eMCS sur la rTMS.
- En 2009, Fontaine et al. (Fontaine et al., 2009b) ont repris les données de 210 patients sur 14 études. 55% des patients opérés ont été considérés comme répondeurs (Soulagement > 40-50%), dont 45% après au moins un an de suivi. La diminution d'EVA chez les répondeurs était en moyenne de 57%. Les effets indésirables étaient rapportés pour 10

études (157 patients) : 5,7% d'infections et 12% d'épilepsie en période post-opératoire immédiate, mais aucune chronique.

- En 2009, Nguyen et al. (Nguyen et al., 2009) ont analysé les résultats de 155 patients (9 études) traités par eMCS pour des douleurs neuropathiques de différentes origines et avec des suivis au moyen et long cours (de 6 mois à 10 ans). Le seuil de réponse au traitement était fixé à 40% de soulagement, et 65% des patients étaient considérés comme répondeurs à la eMCS. Le taux d'infection était de 5,8% celui d'ulcération cutanée de 1,3%. Il existait des épilepsies post-opératoires immédiates mais aucune chronique.

A la différence de la stimulation médullaire ou de la stimulation cérébrale profonde du complexe VPL/VPM, la eMCS n'est pas perçue par le patient. De ce fait elle semble parfaitement adaptée à un schéma d'étude contrôlé notamment de type crossover. Cependant, seulement 3 études ont rapporté des résultats suivant ce schéma :

- En 2008, Velasco et al. (Velasco et al., 2008a) ont rapporté des résultats positifs chez 11 patients, montrant un soulagement significatif chez 8 patients (73%) et une augmentation significative de la douleur lors du passage au groupe placebo. Chacune des phases (actif et placebo) présentait une durée de 1 mois.
- En 2008, Nguyen et al. (Nguyen et al., 2008) ont rapporté les résultats de 10 patients, montrant un soulagement significatif chez 6 d'entre eux. Le soulagement s'avérait supérieur durant les 2 semaines de stimulation active que durant les 2 semaines de stimulation placebo.
- En 2009, Lefaucheur et al. (Lefaucheur et al., 2009) ont rapporté les résultats de 13 patients répondeurs. Les résultats de la période contrôlée apparaissaient modérément positifs séparément, mais ne l'étaient plus après ajustement pour comparaisons multiples. Durant la phase suivante où le suivi était réalisé en ouvert, il était noté une réduction

significative de la douleur. De la même manière que pour Velasco et al., chaque phase de l'étude (actif et placebo) était d'une durée de 1 mois.

Les résultats présentés ici semblent en faveur d'une efficacité de la eMCS. Malheureusement, du fait d'un manque d'essais contrôlés randomisés de forte puissance, le niveau de preuve reste limité. Il existe d'ailleurs des articles en faveur de la non efficacité de cette thérapeutique (Sachs et al., 2014). Néanmoins, après plus de deux décennies de stimulation corticale, il appartient d'être vigilant sur certains points pouvant en réduire l'efficacité :

Tout d'abord, comme évoqué ci-dessus, il semble que le mode d'action soit une réorganisation synaptique progressive. Il semble également qu'il existe un délai de mise en place de l'efficacité et un post-effet non négligeable (Nutti et al., 2005). Les trois essais contrôlés en cross-over l'ont été sur des périodes restreintes de 2 semaines à 1 mois, sans phase de "wash-out". Il s'agit de facteurs confondants importants susceptibles d'influencer l'appréciation d'efficacité.

Par ailleurs, il existe d'importants arguments pour une somatotopie de cette neuromodulation, et de ce fait, pour la nécessité d'un placement rigoureux des électrodes (Nguyen et al., 1999a). Le réglage des paramètres de stimulation nécessite lui aussi une certaine expérience étant donné le caractère imperceptible de cette stimulation et les effets différés.

Enfin, l'on constate de façon invariable une proportion de 28 à 45% de patients ne répondant pas à ce traitement. La chirurgie a beau être relativement sûre, notamment vis à vis de la stimulation cérébrale profonde, elle n'en reste pas moins une procédure invasive grevée d'effets indésirables potentiellement graves. Il apparaît donc nécessaire de trouver un moyen de prédire la réussite de cette chirurgie. De multiples recherches ont été menées pour tenter de prédire l'efficacité mais il n'existe pas pour l'instant de prédicteur pleinement fiable.

## Prédicteurs d'efficacité de la eMCS

### *Paramètres cliniques*

En 1998, Katayama et al. (Katayama et al., 1998) ont mené une étude sur 31 patients, dans le but de mettre en exergue des caractéristiques cliniques corrélées au résultat antalgique. Ils ont montré que les patients chez qui ils arrivaient (par une intensité de stimulation supérieure au seuil moteur) à générer des contractions dans la région concernée présentaient un meilleur soulagement que ceux chez qui cela était impossible. En conclusion, ils insistaient sur la nécessité d'un faisceau cortico-spinal préservé, et sur un placement somatotopique des électrodes.

En 2002, Drouot et al. (Drouot et al., 2002) ont mis en évidence que les patients ne présentant pas d'atteinte de la sensibilité non nociceptive bénéficiaient d'avantage de la eMCS. En cas d'atteinte de cette sensibilité, elle pouvait être améliorée chez les patients bénéficiant le plus de la eMCS à visée antalgique. Les auteurs concluaient donc que la eMCS bénéficiait surtout aux patients chez qui la sensibilité non nociceptive n'était pas altérée ou aux patients chez qui elle était améliorée par la eMCS. Ce paramètre semble donc peu adapté à une sélection pré-opératoire des patients.

En 2005, Nuti et al. (Nuti et al., 2005) ont échoué à confirmer ces informations sur une cohorte de 31 patients: Les patients présentant une motricité intacte avaient tendance à diminuer d'avantage leur traitement (non significatif), de même que les patients allodyniques. Il n'était pas non plus montré de différence en fonction du statut de sensibilité. Le seul facteur prédicteur mis en évidence était le soulagement obtenu à la fin du premier mois de stimulation. Il ne s'agissait donc pas non plus d'un paramètre permettant de choisir les patients à opérer.

## *Paramètres d'imagerie*

### Imagerie morphologique

Dans une étude portant sur 32 patients, Nguyen et al. ont montré l'importance d'un placement somatotopique des électrodes de stimulation au niveau du gyrus précentral. Cette somatotopie était déterminée en pré-opératoire avec l'aide d'une TDM et en per-opératoire à l'aide de la neurophysiologie, en réalisant une stimulation motrice pour les zones à implanter. Ainsi sur 6 patients présentant un défaut d'efficacité progressif, 5 présentaient une électrode mal placée. La révision de ces électrodes avait permis un regain d'efficacité chez les 5 patients.

### Imagerie fonctionnelle

De nombreux paramètres d'imagerie ont été explorés pour tenter d'établir des corrélations avec l'efficacité de la stimulation du cortex moteur :

Il a été montré en 1995 puis 1999, qu'une augmentation du débit sanguin cérébral régional en TEP au niveau du CCA-pg était d'avantage observé chez les patients présentant un bon résultat antalgique. (García-Larrea et al., 1999; Peyron et al., 1995).

Ces données ont été confirmées en 2007, pendant et après une période de stimulation. Pendant la stimulation, l'activation du CCA-pg et du CCM étaient corrélées à la qualité du bénéfice antalgique. Après la stimulation, l'activation d'avantage de régions était corrélée au bénéfice antalgique (CCA-pg, CCM, COF, et CPF). Néanmoins ces résultats ne permettent pas non plus de sélectionner les patients à opérer.

En 2007, Maarrawi et al. (Maarrawi et al., 2007) ont montré dans une étude de TEP à la  $^{11}\text{C}$  Diprenorphine, que le bénéfice antalgique était corrélé à la baisse de capacité de liaison de la  $^{11}\text{C}$  Diprenorphine aux récepteurs opioïdes au niveau des cortex cingulaire moyen, préfrontal et de la SGPA. Ces résultats suggéraient que l'action de la eMCS était médiée par

les opioïdes endogènes. En 2013, par les mêmes modalités d'imagerie, il a été montré que le résultat de la eMCS pouvait être prédit par la densité de récepteurs aux opioïdes disponibles au niveau du thalamus, de la SGPA, et de l'insula. (Maarrawi et al., 2013a)

#### Intégrité du faisceau cortico-spinal et thalamo-cortical

Une étude en IRM en tenseur de diffusion de Goto et al. (Goto et al., 2008) portant sur la rTMS a permis de mettre en évidence l'intérêt des faisceau cortico-spinal et thalamo-cortical. En effet, les patients chez qui la rTMS se révélait efficace présentaient des faisceaux d'avantage préservés. Ce type d'étude n'a pas été mené chez des patients candidats à la eMCS et pourrait se révéler intéressante à l'avenir.

#### *Tests médicamenteux*

Des tests pharmacologiques pour tenter de prédire l'efficacité de la eMCS ont été proposés à quelques reprises :

Yamamoto et al. (Yamamoto et al., 1997a) ont proposé un schéma de classification pharmacologique des patients atteints de douleurs centrales. Les patients bénéficiaient de tests thérapeutiques au thiamylal (apparenté barbiturique), à la kétamine et à la morphine. Les patients présentant une efficacité de la kétamine et du thiamylal et présentant une résistance à la morphine se sont révélés les meilleurs répondeurs à la eMCS. De ce fait les auteurs proposaient d'utiliser ce type de tests pour prédire l'efficacité de la eMCS. Ces résultats n'ont pas clairement été reproduits depuis.

D'une façon similaire Saitoh et al. (Saitoh et al., 2000) ont réalisés des tests pharmacologiques pré-opératoires comportant phentolamine, lidocaine, kétamine, thiopental, morphine et placebo. La kétamine s'est révélée être le seul traitement prédicteur de l'efficacité de la eMCS de façon modérée.

Plus récemment, ce type de tests a été reproduit (Matsumura et al., 2013) pour la rTMS. Les auteurs ont mis en évidence des corrélations modestes entre la kétamine, la morphine et le thiopenthal d'une part, et l'efficacité de la rTMS d'autre part.

Dans ces 3 articles, la méthodologie ne permet pas de conclure à une réelle prédiction, et les liens statistiques apparaissent restreints.

### *Stimulation Magnétique transcrânienne répétitive*

Jusqu'à présent, le seul prédicteur robuste d'efficacité de la eMCS s'est révélé être la rTMS. Les détails concernant cette méthode de stimulation non invasive feront l'objet du chapitre suivant. Néanmoins, de nombreux arguments semblent indiquer que la rTMS génère le même type d'effets neuronaux que la eMCS (Lefaucheur, 2016).

Jusqu'à présent, les corrélations observées entre résultats de rTMS et de eMCS ont été rapportées dans 5 études (André-Obadia et al., 2006, 2014; Hosomi et al., 2008; Jean-Pascal Lefaucheur et al., 2011; Zhang et al., 2017).

Parmi ces 5 études, 4 ont porté sur une séance unique de rTMS :

- Hosomi et al. (Hosomi et al., 2008) ont rapporté une corrélation significative entre le résultat de la rTMS et de la eMCS chez 11 patients. Parmi ces 11 patients, 10 présentaient un soulagement dans les deux modalités de traitement. Les diminutions d'EVA étaient respectivement pour la eMCS et la rTMS de 51,6% et 38,6%.

- André-Obadia et al. ont mené deux études à ce sujet. Dans chacune de ces deux études, le soulagement en rTMS était contrôlé par une séance placebo. La première (André-Obadia et al., 2006) montrait les résultats de 11 patients dont 6 avaient bénéficié de la eMCS. Ils rapportaient dans cette étude un lien entre les résultats observés après rTMS à haute fréquence et eMCS. La seconde (André-Obadia et al., 2014) montrait des résultats d'avantage détaillés chez 20 patients. Ils présentaient une valeur prédictive positive (VPP) de 90% mais

une valeur prédictive négative (VPN) variant de 30 à 67% suivant la durée de traitement par eMCS (les résultats de rTMS semblent mieux prédire les résultats au long cours de la eMCS).

- Lefaucheur et al. (Jean-Pascal Lefaucheur et al., 2011) présentaient les résultats de 59 patients. De la même manière que les précédents auteurs, les résultats de rTMS étaient contrôlés par une séance placebo. Ils présentaient une VPP de 100% et une VPN de 60%.

Enfin, l'étude la plus récente était la seule à considérer les résultats de plusieurs séances de rTMS : Zhang et al. (Zhang et al., 2017) rapportaient les résultats de 16 patients ayant bénéficié de 5 à 7 séances de rTMS. Les auteurs rapportent une VPP de 86% et une VPN de 78%. Néanmoins, le protocole est peu détaillé, de même que les analyses, rendant l'interprétation de ces résultats délicate.

On constate sur la base de ces résultats qu'une séance de rTMS semble mettre en évidence de potentiels répondeurs à la eMCS, mais risque de faire abandonner une portion non négligeable de patients éligibles à ce traitement du fait d'une piètre valeur prédictive négative.

L'ensemble de ces données semble montrer un intérêt de la stimulation corticale dans le traitement de douleurs neuropathiques centrales réfractaires. Néanmoins, plusieurs points restent mal maîtrisés :

- L'évolution de l'efficacité de la rTMS dans le temps et au cours de séances répétées reste insuffisamment connue.
- D'autres cibles de stimulation doivent être envisagées en rTMS, C'est le cas du cortex préfrontal dorsolatéral. A l'inverse du cortex moteur, facilement individualisable, cette cible peut être difficile à mettre en évidence.

- La eMCS conserve un taux d'échecs important et difficilement prévisible, et nécessite que l'on mette en évidence des éléments permettant de prédire son efficacité, et de l'optimiser.

L'ensemble de ces points a fait l'objet d'études qui seront présentées dans le chapitre suivant.

# Contributions

---

## I. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive :

Comme expliqué précédemment, la douleur neuropathique est une affection fonctionnellement invalidante, fréquemment pharmacorésistante. Différents types de neuromodulation ont été envisagés pour traiter ce type de douleur. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est l'une d'elle.

L'utilisation de la rTMS dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques réfractaires s'est basée sur l'efficacité de la stimulation électrique épidurale du cortex précentral (eMCS). Elle a été abondamment évaluée, majoritairement sous la forme d'une unique séance de stimulation (André-Obadia et al., 2006; Hirayama et al., 2006b; J.-P. Lefaucheur et al., 2004), puis dans une moindre mesure sur plusieurs séances rapprochées (souvent quotidiennes) (Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005). Comme démontré précédemment, ces études ont permis la mise en évidence d'un effet antalgique réel mais d'un niveau d'antalgie modeste et d'une part non négligeable de patients en échec. Jusqu'en 2016, peu de données ont montré l'efficacité de la rTMS en tant que traitement à part entière.

A la manière de l'effet démontré de la eMCS, il a été mis en évidence un effet antalgique de la rTMS souvent différé dans le temps mais également maintenu très à distance de l'arrêt de la stimulation. Sur la base de l'expérience de l'équipe dans le traitement des douleurs neuropathiques par stimulation corticale, nous avons souhaité évaluer la rTMS comme moyen thérapeutique en réalisant des séances répétées, à distance les unes des autres.

A travers deux articles, nous sommes attachés à relater l'effet du traitement de patients présentant des douleurs neuropathiques centrales chroniques pharmaco-résistantes par séances isolées de rTMS. Le premier article portait sur les 40 premiers patients et avait pour objectifs

l'analyse : a) De l'évolution du bénéfice antalgique au cours du temps après une séance de rTMS ; b) De l'évolution du bénéfice antalgique au fil des séances de rTMS.

Le second article utilisait la même méthodologie et ajoutait 40 patients supplémentaires (total : 80 patients) pour un total de 1107 séances de stimulations. Son objectif était de confirmer l'évolution du bénéfice antalgique mis en évidence lors de l'analyse des premiers résultats.

**Etude 1 : rTMS robotisée neuronaviguée dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales : Expérience clinique et suivi au long cours.**

**Etude 2 : rTMS robotisée neuronaviguée dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales : Mise à jour après 80 patients et plus de 1000 séances**

## II. Stimulation épидurale du cortex moteur :

### Etude 3 : Etude la valeur ajoutée de séances répétées de rTMS pour prédire l'efficacité de la eMCS dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires.

Lancée au début des années 1990 (Hirayama et al., 1990; Tsubokawa et al., 1991b), la eMCS a connu un important essor jusque dans les années 2000, notamment pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales et des douleurs neuropathiques faciales (Lefaucheur et al., 2009; Mertens et al., 1999; Nguyen et al., 2009; Nuti et al., 2005). Malheureusement, en dépit d'un effet convaincant chez 57 à 65% des patients (Fontaine et al., 2009b; Lima and Fregni, 2008; Nguyen et al., 2009), le taux d'échec reste important, et surtout impossible à prédire.

Comme expliqué dans la première partie, différents auteurs ont tenté de mettre en évidence des prédicteurs cliniques (Drouot et al., 2002; Katayama et al., 1998; Nuti et al., 2005), des prédicteurs en imagerie (Goto et al., 2008; Maarrawi et al., 2013a), mais également des prédicteurs pharmacologiques (Matsumura et al., 2013; Saitoh et al., 2000; Yamamoto et al., 1997b). L'ensemble de ces facteurs reste soit difficile à utiliser en pratique courante, soit non concluant.

Sur le postulat d'un mode d'action similaire, la rTMS a été utilisée pour tenter de prédire l'efficacité de la eMCS (André-Obadia et al., 2006, 2014; Hosomi et al., 2008; Jean-Pascal Lefaucheur et al., 2011; Zhang et al., 2017). L'immense majorité de ces études utilisait une séance unique de rTMS et montrait une bonne valeur prédictive positive et une mauvaise valeur prédictive négative. L'utilisation de la rTMS en séance unique comme seul prédicteur

d'efficacité risque donc de faire sous-estimer le nombre de candidats potentiels à une chirurgie.

Sur la base de nos constats préalables, mettant en évidence une augmentation significative du soulagement au cours des premières séances de rTMS, nous avons souhaité évaluer plusieurs séances de rTMS comme prédicteur de l'efficacité de la eMCS.

## **Etude 4 : La stimulation du cortex moteur : Une efficacité somatotopique ?**

### **Série de 3 cas illustratifs et leçons à tirer d'erreurs de programmation.**

Comme expliqué précédemment, l'efficacité de la eMCS a été découverte de manière empirique et ses mécanismes d'action restent mal connus. Les facteurs influençant la réussite ou l'échec de ce traitement restent imparfaitement connus, mais l'importance du placement somatotopique des électrodes a été discuté : Il semblerait que le placement des électrodes doive être en accord avec la somatotopie du cortex moteur, et doive couvrir les régions en charge de la zone douloureuse (Nguyen et al., 1999b). Cette somatotopie de l'antalgie émanant du cortex moteur semble contredite par les études en faveur d'un réarrangement synaptique progressif et d'activations corticales à distance (Garcia-Larrea and Peyron, 2007). Elle semble également opposée aux études en faveur d'une modulation du système opioïde endogène (Maarrawi et al., 2007). Enfin, plusieurs études de rTMS n'ont pas réussi à mettre en avant cet aspect somatotopique de la stimulation (Andre-Obadia et al., 2017; Jetté et al., 2013; Lefaucheur et al., 2006b).

Nous avons pu observer 3 cas successifs de patients ayant bénéficié de rTMS puis de eMCS pour des douleurs hémicorporelles. Après avoir fortement bénéficié de la rTMS sur l'ensemble de l'hémicorps, ces patients ont constaté un soulagement inégal entre face/membre supérieur et membre inférieur après mise en place d'un dispositif de eMCS. Ce soulagement incomplet a permis de mettre en évidence une erreur récurrente de programmation impliquant une inactivation de l'électrode para-sagittale. Après activation de l'électrode manquante, les 3 patients ont retrouvé un soulagement sur le membre inférieur. Nous rapportons ici ces 3 observations.

### III. Localisation d'autres cibles corticales :

#### Etude 5 : Méthodes faciles pour rendre le ciblage neuronavigué du cortex préfrontal dorsolatéral précis et couramment accessible pour la pratique de la rTMS.

L'utilisation du cortex moteur comme cible corticale est de découverte empirique et d'efficacité sub-optimale. Ceci doit pousser à chercher des cibles alternatives. Parmi elles, le cortex préfrontal dorsolatéral est d'ores et déjà abondamment utilisé dans le domaine de la psychiatrie (Lefaucheur et al., 2014). Cette cible a été reprise dans le cas de douleurs diffuses, dans la fibromyalgie, et semble montrer une efficacité satisfaisante (Lee et al., 2012; Passard et al., 2007; Short et al., 2011). Si son efficacité semble plus nuancée dans la douleur neuropathique (de Oliveira et al., 2014), le DLPFC n'en reste pas moins une cible à considérer.

Le DLPFC correspond à une large région corticale constituée notamment des aires 9 et 46 de Brodmann. Sa large utilisation en psychiatrie a été assortie d'une méthode empirique de placement de la bobine, de 5 à 7cm en avant du cortex moteur primaire (Janicak et al., 2010; Leyman et al., 2011). Cette technique rapide et facile reste néanmoins très imprécise (Ahdab et al., 2010). Il semblerait que le résultat dépende de la fiabilité du placement de la bobine (Fitzgerald et al., 2009; Fox et al., 2012; Nauczyciel et al., 2011), ce qui encourage à trouver des moyens alternatifs de ciblage du DLPFC, notamment à l'aide d'une neuronavigation. Ceci nécessite donc des méthodes de ciblage corticales précises et faciles à mettre en œuvre pour être utilisées du plus grand nombre.

Nous proposons ici une étude anatomique rapportant la mise au point d'une méthode de ciblage basée sur les repères anatomiques du patient, et sa comparaison à deux méthodes

de référence. Nous proposons également l'automatisation d'une méthode de référence basée sur la transposition d'une cible décrite dans un espace standardisé à l'IRM individuelle.

# Discussion

---

## I. rTMS :

Comme expliqué ci dessus, la douleur neuropathique est une affection fréquente dont le traitement médicamenteux est complexe et peu efficace, avec un soulagement satisfaisant dans seulement 30 à 40% des cas (Attal et al., 2006b; Finnerup, 2008; Finnerup et al., 2015; Klit et al., 2009). Ceci est encore plus vrai dans le cas des douleurs neuropathiques centrales. Les patients amenés à être traités par stimulation corticale se trouvent donc dans une impasse thérapeutique, et dans une situation de résistance à l'ensemble des traitements conventionnels essayés au préalable.

Dans le cadre des études susmentionnées, nous avons utilisé la rTMS en séances ponctuelles répétées, comme un moyen thérapeutique à part entière. Au moment de la réalisation de ces études, la rTMS avait majoritairement été utilisée en séance unique, (André-Obadia et al., 2011; Hirayama et al., 2006b; Kang et al., 2009; Lefaucheur et al., 2014; Rollnik et al., 2002) ou en séances répétées à brève échéance (Ahmed et al., 2011b; Khedr, 2005). Il existait alors peu de donnée sur la rTMS comme moyen thérapeutique au long cours, en entretien (Lefaucheur et al., 2004).

Nous avons évalué le traitement de douleurs centrales par séances d'entretien, d'abord durant 4 ans sur 40 patients et 440 séances (Pommier et al., 2016), puis 7 ans, 70 patients et 1107 séances (Quesada et al., 2018). S'agissant de stimulation corticale, le résultat antalgique est éminemment dépendant du seuil de soulagement retenu. Sur la totalité de notre effectif, le pourcentage de patients répondeurs varie de 76% pour un seuil bas ( $\geq 10\%$ ) à 45% pour un seuil exigeant ( $\geq 50\%$ ). Le seuil le plus utilisé de 30% de soulagement, souvent rapporté comme seuil attribuable à un effet placebo, permet une efficacité de la rTMS chez 60,6% des

patients. Néanmoins, s'agissant de patients en impasse thérapeutique, présentant des douleurs invalidantes, il est également important de considérer qu'après la phase d'essai de 4 séances, 63% des patients souhaitaient continuer la stimulation pour des seuils de soulagement variables, éventuellement inférieurs à cette limite de 30%.

En dehors de l'étude de l'intensité de soulagement, grandement limitée par l'absence de placebo, l'étude du traitement par séances répétées de rTMS au long cours a permis la mise en évidence de points majeurs, tant pour son utilisation en pratique courante, que pour l'élaboration de futurs protocoles de recherche :

1. L'intensité et la durée de l'effet antalgique de la rTMS augmentent de façon significative au cours des premières séances pour atteindre un plateau aux alentours de la quatrième séance : Ainsi, 54% des patients considérés comme répondeurs à la rTMS ne présentaient aucun effet à la première séance.
2. L'effet de la rTMS ne semble pas présenter d'épuisement à très long terme avec le maintien d'un plateau de soulagement, y compris après plus de 10 séances.
3. L'effet antalgique peut se maintenir de façon prolongée après une séance (moyenne de 15 jours de soulagement, pouvant aller jusqu'à plus de 10 semaines).

L'ensemble de ces éléments est en faveur de l'utilisation de la rTMS comme moyen thérapeutique au long cours. : Celle-ci ne semble pas pouvoir être évaluée sur une séance seule comme cela a longtemps été le cas mais nécessite bien la réalisation de plusieurs séances. Qui plus est, la rémanence de l'effet présentant une variabilité inter-individuelle importante implique d'adapter la période inter-séance de manière individuelle.

L'on sait que l'efficacité antalgique de la rTMS reste discutée, notamment en raison de la divergence des résultats de différentes études (O'Connell et al., 2018). Les études que nous rapportons ici sont limitées par l'absence de groupe contrôle comportant une condition placebo. De ce fait, elles ne permettent absolument pas de juger de l'efficacité antalgique de

la rTMS. Néanmoins, les différents éléments pointés ci-dessus nous laissent supposer que l'évaluation de la rTMS sur des populations plus homogènes, à travers plusieurs séances de stimulation, et comportant, en cas de schéma d'essai type "Cross-over", une période de "wash-out" suffisamment longue devrait probablement aider à uniformiser ces données. Ceci a d'ores et déjà mené à la réalisation d'un essai contrôlé randomisé de ce type (Quesada, 2018).

## II. eMCS :

### Prédiction d'efficacité

La stimulation épidurale du cortex moteur est un traitement neurochirurgical invasif, utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques et notamment des douleurs neuropathiques centrale. Son développement remonte à près de trente ans (Tsubokawa et al., 1991b), malheureusement la preuve formelle de son efficacité reste incomplète, et ce en dépit de multiples études et patients implantés (Fontaine et al., 2009b; Lima and Fregni, 2008; Nguyen et al., 2009). Seules quelques études ont été menées en condition d'essai contrôlé, et leur puissance reste limitée (Lefaucheur et al., 2009; Nguyen et al., 2008; Velasco et al., 2008b).

La limite majeure de cette technique réside dans une proportion importante (près de 50%) de patients non soulagés sans qu'il ne soit possible de le prédire. De multiples paramètres ont été étudiés pour tenter de prédire la réponse ou non à cette technique de neuromodulation, sans qu'il ne soit possible de conclure. Jusqu'alors la technique la plus fiable s'est révélée être la rTMS en période pré-opératoire. A l'instar des études de rTMS susmentionnées, celles-ci utilisaient une séance unique de rTMS (André-Obadia et al., 2006, 2014; Jean-Pascal Lefaucheur et al., 2011). Il était alors fait état d'une excellente valeur prédictive positive mais d'une mauvaise valeur prédictive négative, impliquant de limiter par excès le nombre de candidats.

Sur la base de nos constats en rTMS à visée thérapeutique, l'étude de séances répétées de rTMS pour prédire le résultat en eMCS, nous a permis de montrer une probable supériorité des séances répétées : En dépit de la faiblesse de notre effectif, il existe un lien statistique important entre le résultat à la quatrième séance de rTMS et le résultat en eMCS. Qui plus est, conformément aux données de la littérature, alors que la valeur prédictive positive semblait

correcte, la valeur prédictive négative à la première séance s'avérait médiocre. Celle-ci a augmenté de façon importante (100%) à la quatrième séance, tout comme la valeur prédictive positive.

Notre étude semble tout de même limitée par la faiblesse de son effectif, et les valeurs prédictives avancées reflètent probablement une coïncidence. En effet, aucun test ne saurait prétendre à une valeur prédictive de 100%. Il semble néanmoins nécessaire de poursuivre dans cette voie, en utilisant la rTMS en séances répétées pour tenter de prédire les résultats de la eMCS, et éventuellement en la combinant à d'autres données, notamment d'imagerie métabolique (Maarrawi et al., 2013b).

### **Somatotopie et stimulation corticale :**

Depuis la découverte empirique de l'efficacité de la eMCS, il a été supposé une activité antalgique reposant en partie sur la somatotopie du cortex moteur. De ce fait il a été proposé de placer les électrodes dans le territoire cortical régissant la motricité de la région douloureuse (Nguyen et al., 1999b). Ces données ont été abondamment reprises, et largement utilisées en pratique clinique dans le cadre de l'implantation d'électrodes de stimulation épidurales. Néanmoins, ces recherches ont également été poursuivies dans le cadre de la rTMS neuronaviguée, sans argument permettant de confirmer l'intérêt d'une stimulation somatotopique (Andre-Obadia et al., 2017; Lefaucheur et al., 2006b).

Dans ce cadre, nous avons pu observer chez 3 patients une efficacité de la rTMS ciblant la région en charge de la motricité de la main, dans le cadre de douleurs hémicorporelles. Ces 3 patients ont bénéficié, par la suite, de la mise en place de deux électrodes épidurales, l'une à la convexité et l'autre en région para-médiane. En raison d'un problème technique, cette dernière n'a pas été activée à l'initiation de la stimulation. Ceci a

abouti, chez les 3 patients, en aveugle, à un soulagement incomplet voire nul, au niveau du membre inférieur. Ce soulagement a été récupéré dans les 3 cas après correction des réglages à distance.

Ces données relèvent plus d'évènements de routine clinique que de processus expérimentaux rigoureux, mais elles semblent néanmoins nous apporter des informations importantes sur deux aspects :

- D'une part l'efficacité de la eMCS : Par le biais de cette erreur répétée de programmation, ces patients ont été placés dans une situation accidentelle de double-aveugle, et tous se sont plaint d'un soulagement différentiel entre membre inférieur et supérieur, notamment par rapport au soulagement connu lors de l'expérience de rTMS.
- D'autre part l'action somatotopique de la eMCS : Il existe de nombreuses données en faveur d'une modulation synaptique diffuse et complexe, basée en partie sur le système opioïdérique endogène qui n'est pas réputé pour présenter une organisation somatotopique (Garcia-Larrea and Peyron, 2007; Maarrawi et al., 2007; Peyron et al., 2007). Néanmoins ces informations semblent plaider pour la nécessité, au moins grossière, d'un placement somatotopique des électrodes pour obtenir un résultat optimal.

La différence entre la rTMS et la eMCS peut probablement être en partie expliquée par une différence importante en terme de topographie et de précision de zone stimulée. Qui plus est, certains auteurs, sur la base de travaux chez l'animal, plaident en faveur d'une somatotopie y compris dans le système opioïdérique (França et al., 2013; Paganol et al., 2011). Cette perspective permettrait la réunion de différentes théories quant aux mécanismes analgésiques de la eMCS. Les aspects fondamentaux et cliniques de ces différents points méritent d'être approfondis. Néanmoins, afin d'optimiser les résultats de la eMCS en cas de

douleur hémicorporelle, il semble à recommander de placer les électrodes de façon homogène sur le gyrus précentral de manière à couvrir l'ensemble des territoires concernés.

### **III. Cibles alternatives :**

En matière de stimulation corticale dans la douleur, la cible principale reste, de loin, le cortex moteur primaire (gyrus précentral). Sa découverte empirique, ses modes d'actions mal compris et ses résultats insuffisants poussent à envisager d'autres cibles de stimulation.

Dans ce cadre plusieurs cibles ont pu être envisagées : Au cours de leurs travaux initiaux, Tsubokawa et al. ont constaté une inefficacité de la stimulation du cortex somesthésique primaire (Deer et al., 2014). Par la suite d'autres cibles ont été proposées, notamment le cortex somesthésique secondaire (S2) (Case et al., 2017; Ciampi de Andrade et al., 2012; Lindholm et al., 2015; Quesada, 2018) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) (Lee et al., 2012; Passard et al., 2007; Short et al., 2011).

A l'inverse de M1, le DLPFC est une vaste région du cortex préfrontal, mal définie et délicate à repérer en raison de l'absence de repères morphologiques invariables et faciles à distinguer. Il s'agit de la cible la plus utilisée dans le traitement l'épisode dépressif majeur par rTMS. Son ciblage a été étudié à de multiples reprises, permettant de montrer que l'imprécision majeure des méthodes de ciblage par repères extracrâniens (Ahdab et al., 2010; Herwig et al., 2001; Peleman et al., 2009). Parmi les méthodes existante, la méthode IRM de référence nous a paru complexe à mettre en œuvre, notamment pour un utilisateur non averti (Cible "Ref-Mylius"(Mylius et al., 2013)). Dans l'hypothèse d'un ciblage neuronavigué du DLPFC dans le traitement de la douleur, pour optimiser les résultats et standardiser une cible éventuelle de traitement, nous avons souhaité développer une méthode de ciblage du DLPFC.

De façon comparable à la méthode de Mylius & al., nous avons développé une méthode permettant de définir une cible basée directement sur des repères morphologiques de l'IRM individuelle du patient ("Proposed-target").

Nous avons souhaité la comparer à la cible "Ref-Mylius" (Mylius et al., 2013). Nous avons également souhaité la comparer à la cible de référence définie dans un espace standardisé et obtenue sur la base de travaux de cytoarchitectonique (Rajkowska and Goldman-Rakic, 1995). L'utilisation de cette dernière étant compliquée pour les cliniciens non habitués aux logiciels de neuroimagerie, nous avons également développé un script automatisé permettant d'implémenter cette dernière cible ou toute autre cible définie dans un espace standardisé, dans l'IRM du patient.

L'analyse de la nouvelle cible ("prop-target") sur notre échantillon de patients par rapport aux deux références a permis de montrer une dispersion comparable à celle de la cible "Ref-Mylius". Celle-ci nous semble acceptable eu égard à la précision spatiale de la rTMS. Qui plus est elle a permis de cibler de DLPFC de manière constante. A la différence de la cible "Ref-mylius", elle a ciblé systématiquement l'aire de Brodmann 46 (BA46), là où "Ref-Mylius" était répartie sur BA9 et BA46. Des études récentes montrent probablement un plus grand intérêt du ciblage de BA46 (Fox et al., 2012). Notons pour principale réserve à l'utilisation de notre méthode de ciblage externe, la nécessité d'une acquisition de IRM dans le plan bi-commissural.

L'absence de comparaison clinique semble ne pas permettre de conclure à la supériorité ou l'infériorité de cette nouvelle cible par rapport aux cibles préexistantes. Selon nous, ces données permettent de conclure qu'elle permet le ciblage du DLPFC, avec une dispersion spatiale comparable à la méthode de référence, tout en ciblant préférentiellement BA46. Par ailleurs, elle nous semble plus facile à mettre en œuvre pour un clinicien non habitué à la neuroanatomie. Enfin le script automatisé développé accessoirement a vocation à

permettre l'utilisation d'autres cibles, définies dans des espaces standardisés, notamment sur la base d'études cytoarchitectoniques.

Dans ce § je verrai bien une proposition de nouvelle cible : question subsidiaire en stimulant DLPFC, ne stimule-t-on pas l'insula antérieure et inversement ?

## Références

Adams, J.E., Hosobuchi, Y., Fields, H.L., 1974. Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J. Neurosurg.* 41, 740–744. <https://doi.org/10.3171/jns.1974.41.6.0740>

Adler, L.J., Gyulai, F.E., Diehl, D.J., Mintun, M.A., Winter, P.M., Firestone, L.L., 1997. Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesth. Analg.* 84, 120–126.

Ahdab, R., Ayache, S.S., Brugières, P., Goujon, C., Lefaucheur, J.-P., 2010. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 40, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.001>

Ahmed, M.A., Mohamed, S.A., Sayed, D., 2011a. Long-term analgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol. Res.* 33, 953–958. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000045>

Ahmed, M.A., Mohamed, S.A., Sayed, D., 2011b. Long-term analgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol. Res.* 33, 953–958. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000045>

Almeida, T.F., Roizenblatt, S., Tufik, S., 2004. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res.* 1000, 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>

Andersen, G., Vestergaard, K., Ingeman-Nielsen, M., Jensen, T.S., 1995. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 61, 187–193.

André-Obadia, N., Magnin, M., Garcia-Larrea, L., 2011. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief: *Pain* 152, 1233–1237. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.027>

Andre-Obadia, N., Magnin, M., Simon, E., Garcia-Larrea, L., 2017. Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor

areas. *Eur. J. Pain.* <https://doi.org/10.1002/ejp.1156>

Andre-Obadia, N., Mertens, P., Gueguen, A., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., 2008. Pain relief by rTMS Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 71, 833–840.

André-Obadia, N., Mertens, P., Lelekov-Boissard, T., Afif, A., Magnin, M., Garcia-Larrea, L., 2014. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician* 17, 53–62.

André-Obadia, N., Peyron, R., Mertens, P., Mauguière, F., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2006. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 117, 1536–1544. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.025>

Arai, N., Okabe, S., Furubayashi, T., Mochizuki, H., Iwata, N.K., Hanajima, R., Terao, Y., Ugawa, Y., 2007. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 118, 2227–2233. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.006>

Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., Wiffen, P., 2006a. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* 13, 1153–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>

Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., Wiffen, P., 2006b. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* 13, 1153–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>

Banerjee, J., Sorrell, M.E., Celnik, P.A., Pelled, G., 2017. Immediate Effects of Repetitive Magnetic Stimulation on Single Cortical Pyramidal Neurons. *PloS One* 12, e0170528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170528>

- Barker, A.T., 1999. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 51, 3–21.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D., 2009. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 139, 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Bastuji, H., Frot, M., Mazza, S., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L., 2016a. Thalamic Responses to Nociceptive-Specific Input in Humans: Functional Dichotomies and Thalamo-Cortical Connectivity. *Cereb. Cortex* 26, 2663–2676. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv106>
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., Garcia-Larrea, L., 2016b. Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: Pain Networks From the Inside. *Hum. Brain Mapp.* 37, 4301–4315. <https://doi.org/10.1002/hbm.23310>
- Benecke, R., Meyer, B.U., Schönle, P., Conrad, B., 1988. Transcranial magnetic stimulation of the human brain: responses in muscles supplied by cranial nerves. *Exp. Brain Res.* 71, 623–632.
- Besson, J., Dickenson, A., Le Bars, D., Oliveras, J., 1978. Opiate analgesia: The physiology and pharmacology of spinal pain systems. *Adv Pharmacol Ther* 5, 61–81.
- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H.R., Rothwell, J.C., Frahm, J., 2004. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur. J. Neurosci.* 19, 1950–1962. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03277.x>
- Bittar, R.G., Kar-Purkayastha, I., Owen, S.L., Bear, R.E., Green, A., Wang, S., Aziz, T.Z., 2005. Deep brain stimulation for pain relief: A meta-analysis. *J. Clin. Neurosci.* 12, 515–519. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.10.005>
- Blomqvist, A., Zhang, E.T., Craig, A.D., 2000. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral

medial nucleus, in the human thalamus. *Brain J. Neurol.* 123 Pt 3, 601–619.

Blond, S., Assaker, R., Meynadier, J., Merienne, L., 1988. [Stereotaxic mesencephalic tractotomy: its value in the treatment of neoplastic cervicofacial pain]. *Agressol. Rev. Int. Physio-Biol. Pharmacol. Appliquées Aux Eff. Agression* 29, 77–80.

Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., Touboul, C., 2008. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN* 136, 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>

Buchanan, R.J., Darrow, D., Monsivais, D., Nadasdy, Z., Gjini, K., 2014. Motor cortex stimulation for neuropathic pain syndromes: a case series experience. *NeuroReport* 25, 721–723. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000174>

Bud Craig, A.D., 2014. Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey: VMpo input to posterior insula. *J. Comp. Neurol.* 522, 36–63. <https://doi.org/10.1002/cne.23425>

Carroll, D., Joint, C., Maartens, N., Shlugman, D., Stein, J., Aziz, T.Z., 2000. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 84, 431–437.

Case, L.K., Laubacher, C.M., Richards, E.A., Spagnolo, P.A., Olausson, H., Bushnell, M.C., 2017. Inhibitory rTMS of secondary somatosensory cortex reduces intensity but not pleasantness of gentle touch. *Neurosci. Lett.* 653, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.05.006>

Ciampi de Andrade, D., Galhardoni, R., Pinto, L.F., Lancelotti, R., Rosi, J., Marcolin, M.A., Teixeira, M.J., 2012. Into the island: a new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 42, 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.08.003>

Coffey, R.J., 2001. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med.* 2, 183–192.

de Andrade, D.C., Mhalla, A., Adam, F., Teixeira, M.J., Bouhassira, D., 2011. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 152, 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.032>

de Oliveira, R.A.A., de Andrade, D.C., Mendonça, M., Barros, R., Luvisoto, T., Myczkowski, M.L., Marcolin, M.A., Teixeira, M.J., 2014. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 15, 1271–1281. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.009>

Deer, T.R., Leong, M.S., Buvanendran, A., Kim, P.S., Panchal, S.J., 2014. Treatment of Chronic Pain by Interventional Approaches: the AMERICAN ACADEMY of PAIN MEDICINE Textbook on Patient Management. Springer.

Demasles, S., Peyron, R., Garcia Larrea, L., Laurent, B., 2008. Les douleurs centrales post-AVC. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, 825–831. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.07.016>

Deng, Z.-D., Lisanby, S.H., Peterchev, A.V., 2014. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 125, 1202–1212. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.038>

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., Tonali, P.A., 2003. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol. Res.* 25, 143–150. <https://doi.org/10.1179/016164103101201292>

Dieleman, J.P., Kerklaan, J., Huygen, F.J.P.M., Bouma, P.A.D., Sturkenboom, M.C.J.M., 2008. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population\*: *Pain* 137, 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.002>

Drouot, X., Nguyen, J.-P., Peschanski, M., Lefaucheur, J.-P., 2002. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain J. Neurol.* 125, 1660–1664.

Duncan, G.H., Kupers, R.C., Marchand, S., Villemure, J.G., Gybels, J.M., Bushnell, M.C., 1998. Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. *J. Neurophysiol.* 80, 3326–3330.

Ebel, H., Rust, D., Tronnier, V., Böker, D., Kunze, S., 1996. Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir. (Wien)* 138, 1300–1306.

Fields, H.L., Adams, J.E., 1974. Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain J. Neurol.* 97, 169–178.

Fierro, B., De Tommaso, M., Giglia, F., Giglia, G., Palermo, A., Brighina, F., 2010. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: modulatory effects on motor cortex excitability. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 203, 31–38. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2206-6>

Finnerup, N.B., 2008. A review of central neuropathic pain states: *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 21, 586–589. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32830a4c11>

Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Kamerman, P.R., Lund, K., Moore, A., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B.H., Wallace, M., 2015. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14, 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)

Finnerup, N.B., Otto, M., McQuay, H.J., Jensen, T.S., Sindrup, S.H., 2005. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118, 289–305. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.013>

Fitzgerald, P.B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J.J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J., Daskalakis, Z.J., 2009. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34,

1255–1262.

Fontaine, D., Hamani, C., Lozano, A., 2009a. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature: Clinical article. *J. Neurosurg.* 110, 251–256.

Fontaine, D., Hamani, C., Lozano, A., 2009b. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature: Clinical article. *J. Neurosurg.* 110, 251–256.

Fox, M.D., Buckner, R.L., White, M.P., Greicius, M.D., Pascual-Leone, A., 2012. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate. *Biol. Psychiatry* 72, 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>

França, N.R.M., Toniolo, E.F., Franciosi, A.C., Alves, A.S., de Andrade, D.C., Fonoff, E.T., Britto, L.R., Dale, C.S., 2013. Antinociception induced by motor cortex stimulation: Somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. *Behav. Brain Res.* 250, 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.019>

Fricová, J., Klířová, M., Masopust, V., Novák, T., Vérebová, K., Rokyta, R., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol. Res.* 62 Suppl 1, S125-134.

Garcia-Larrea, L., Bastuji, H., 2018. Pain and consciousness. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 87, 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.007>

Garcia-Larrea, L., Peyron, R., 2013. Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review: *Pain* 154, S29–S43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>

Garcia-Larrea, L., Peyron, R., 2007. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage* 37, S71–S79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.062>

- García-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguière, F., Sindou, M., Laurent, B., 1999. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83, 259–273.
- Goto, T., Saitoh, Y., Hashimoto, N., Hirata, M., Kishima, H., Oshino, S., Tani, N., Hosomi, K., Kakigi, R., Yoshimine, T., 2008. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140, 509–518.
- Guenot, M., Bullier, J., Sindou, M., 2002. Clinical and electrophysiological expression of deafferentation pain alleviated by dorsal root entry zone lesions in rats. *J. Neurosurg.* 97, 1402–1409. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.6.1402>
- Hall, G.C., Carroll, D., Parry, D., McQuay, H.J., 2006. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 122, 156–162.
- Hardy, S.G., Leichnetz, G.R., 1981. Frontal cortical projections to the periaqueductal gray in the rat: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neurosci. Lett.* 23, 13–17.
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., Schönfeldt-Lecuona, C., 2001. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biol. Psychiatry* 50, 58–61.
- Hirayama, A., Saitoh, Y., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Kato, A., Yoshimine, T., 2006a. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *PAIN* 122, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.001>
- Hirayama, A., Saitoh, Y., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Kato, A., Yoshimine, T., 2006b. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex: *Pain* 122, 22–27.

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.001>

Hirayama, T., Tsubokawa, T., Katayama, Y., Maejima, S., Koyama, S., Yamamoto, T., 1990. Chronic changes in activity of thalamic lemniscal relay neurons following spino-thalamic tractotomy in cats: Effects of motor cortex stimulation. *Pain* 273.

Holsheimer, J., Nguyen, J.-P., Lefaucheur, J.-P., Manola, L., 2007. Cathodal, anodal or bifocal stimulation of the motor cortex in the management of chronic pain? *Acta Neurochir. Suppl.* 97, 57–66.

Hoogendam, J.M., Ramakers, G.M., Di Lazzaro, V., 2010. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulat.* 3, 95–118.

Hosobuchi, Y., 1993. Motor cortical stimulation for control of central deafferentation pain. *Adv. Neurol.* 63, 215–217.

Hosobuchi, Y., Adams, J.E., Linchitz, R., 1977. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197, 183–186.

Hosobuchi, Y., Adams, J.E., Rutkin, B., 1973. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch. Neurol.* 29, 158–161.

Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Shimokawa, T., Yoshimine, T., 2008. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin. Neurophysiol.* 119, 993–1001.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.12.022>

Hosomi, K., Seymour, B., Saitoh, Y., 2015. Modulating the pain network—neurostimulation for central poststroke pain. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 290–299.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.58>

Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T., Saitoh, Y., 2013. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind,

crossover, sham-controlled trial. PAIN® 154, 1065–1072.

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.016>

Hsieh, J.C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P., Ingvar, M., 1995. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 63, 225–236.

Iyer, M.B., Schleper, N., Wassermann, E.M., 2003. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 10867–10872.

Janicak, P.G., Nahas, Z., Lisanby, S.H., Solvason, H.B., Sampson, S.M., McDonald, W.M., Marangell, L.B., Rosenquist, P., McCall, W.V., Kimball, J., O’Reardon, J.P., Loo, C., Husain, M.H., Krystal, A., Gilmer, W., Dowd, S.M., Demitrack, M.A., Schatzberg, A.F., 2010. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulat.* 3, 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.07.003>

Jasmin, L., Rabkin, S.D., Granato, A., Boudah, A., Ohara, P.T., 2003. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature* 424, 316–320. <https://doi.org/10.1038/nature01808>

Jeanmonod, D., Sindou, M., Mauguière, F., 1991. The human cervical and lumbo-sacral evoked electrospinogram. Data from intra-operative spinal cord surface recordings. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 80, 477–489.

Jessell, T.M., Iversen, L.L., 1977. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature* 268, 549–551. <https://doi.org/10.1038/268549a0>

Jetté, F., Côté, I., Meziane, H.B., Mercier, C., 2013. Effect of Single-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied Over the Hand Versus Leg Motor Area on Pain After Spinal Cord Injury. *Neurorehabil. Neural Repair* 27, 636–643.

<https://doi.org/10.1177/1545968313484810>

Johansen, A., Romundstad, L., Nielsen, C.S., Schirmer, H., Stubhaug, A., 2012. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain* 153, 1390–1396. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.018>

Jones, A.K., Qi, L.Y., Fujirawa, T., Luthra, S.K., Ashburner, J., Bloomfield, P., Cunningham, V.J., Itoh, M., Fukuda, H., Jones, T., 1991. In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. *Neurosci. Lett.* 126, 25–28.

Kang, B.S., Shin, H.I., Bang, M.S., 2009. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 90, 1766–1771. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.04.008>

Katayama, Y., Fukaya, C., Yamamoto, T., 1998. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J. Neurosurg.* 89, 585–591.

Khedr, E.M., 2005. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 833–838. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055806>

Kirkcaldie, M.T., Pridmore, S.A., Pascual-Leone, A., 1997. Transcranial magnetic stimulation as therapy for depression and other disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 31, 264–272. <https://doi.org/10.3109/00048679709073830>

Klit, H., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., 2009. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 8, 857–868.

Kobayashi, M., Pascual-Leone, A., 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2, 145–156.

Kuhar, M.J., Pert, C.B., Snyder, S.H., 1973. Regional distribution of opiate receptor binding

in monkey and human brain. *Nature* 245, 447–450.

Lee, S.J., Kim, D.Y., Chun, M.H., Kim, Y.G., 2012. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 91, 1077–1085.  
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182745a04>

Lefaucheur, Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., Nguyen, J.P., 2004. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 34, 91–95.  
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2004.02.001>

Lefaucheur, J.-P., 2016. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *PAIN* 157, S81–S89. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000401>

Lefaucheur, J.-P., 2009. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 39, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.11.001>

Lefaucheur, J.P., 2006. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 36, 117–124.  
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.002>

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., Cantello, R.M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., others, 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 125, 2150–2206.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., Leroi, A.-M., Radtchenko, A., Saba, G., Thai-Van, H., Litré, C.-F., Vercueil, L., Bouhassira, D., Ayache, S.-S., Farhat, W.-H., Zouari, H.-G., Mylius, V., Nicolier, M., Garcia-Larrea, L., 2011. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS): règles de sécurité et indications thérapeutiques.

Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 41, 221–295. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062>

Lefaucheur, J.-P., Ayache, S.S., Sorel, M., Farhat, W.H., Zouari, H.G., Ciampi de Andrade, D., Ahdab, R., Ménard-Lefaucheur, I., Brugières, P., Goujon, C., 2012. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: influence of theta burst stimulation priming. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 16, 1403–1413. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00150.x>

Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Cunin, P., Bruckert, R., Lepetit, H., Creange, A., Wolkenstein, P., Maison, P., Keravel, Y., Nguyen, J.-P., 2009. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132, 1463–1471. <https://doi.org/10.1093/brain/awp035>

Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., Nguyen, J.P., 2006a. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 67, 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>

Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., Keravel, Y., Nguyen, J.-P., 2004. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 612–616.

Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Nguyen, J.P., 2001. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 31, 247–252.

Lefaucheur, J.P., Hatem, S., Nineb, A., Ménard-Lefaucheur, I., Wendling, S., Keravel, Y., Nguyen, J.P., 2006b. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 67, 1998–2004.

Lefaucheur, J.-P., Holsheimer, J., Goujon, C., Keravel, Y., Nguyen, J.-P., 2010. Descending volleys generated by efficacious epidural motor cortex stimulation in patients with chronic

neuropathic pain. *Exp. Neurol.* 223, 609–614.

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.02.008>

Lefaucheur, Jean-Pascal, Ménard-Lefaucheur, I., Goujon, C., Keravel, Y., Nguyen, J.-P., 2011. Predictive Value of rTMS in the Identification of Responders to Epidural Motor Cortex Stimulation Therapy for Pain. *J. Pain* 12, 1102–1111.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.05.004>

Levy, R.M., Lamb, S., Adams, J.E., 1987. Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 21, 885–893.

Leyman, L., De Raedt, R., Vanderhasselt, M.-A., Baeken, C., 2011. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in major depression: A pilot study. *Psychiatry Res.* 185, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.008>

Lima, M.C., Fregni, F., 2008. Motor cortex stimulation for chronic pain systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70, 2329–2337.

Lindblom, U.F., Ottosson, J.O., 1957. Influence of pyramidal stimulation upon the relay of coarse cutaneous afferents in the dorsal horn. *Acta Physiol. Scand.* 38, 309–318. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1957.tb01394.x>

Lindholm, P., Lamusuo, S., Taiminen, T., Pesonen, U., Lahti, A., Virtanen, A., Forssell, H., Hietala, J., Hagelberg, N., Pertovaara, A., Parkkola, R., Jääskeläinen, S., 2015. Right secondary somatosensory cortex-a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 156, 1276–1283. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000175>

Loeser, J.D., Treede, R.-D., 2008. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137, 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>

Loeser, J.D., Ward, A.A., 1967. Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal

cord. *Arch. Neurol.* 17, 629–636.

Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2013a. Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain. *Pain* 154, 2563–2568. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.042>

Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2013b. Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain: *Pain* 154, 2563–2568. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.042>

Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2007. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 69, 827–834. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269783.86997.37>

Mandat, T., Koziara, H., Barszcz, S., Rola, R., Karliński, M., Śliwińska, A., Palfi, S., Michalik, R., Oziębło, A., Kunicki, J., Nauman, P., Bonicki, W., 2012. Motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain. *Neurol. Neurochir. Pol.* 46, 428–435. <https://doi.org/10.5114/ninp.2012.31352>

Matsumura, Y., Hirayama, T., Yamamoto, T., 2013. Comparison Between Pharmacologic Evaluation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Analgesia in Poststroke Pain Patients: Comparison of rTMS and Pharmacologic Evaluation. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 16, 349–354. <https://doi.org/10.1111/ner.12019>

Melzack, R., Wall, P.D., 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971–979.

Mertens, P., Nuti, C., Sindou, M., Guenot, M., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Laurent, B., 1999. Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain: results of a prospective study in a 20-patient series. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 73, 122–125.

Meyerson, B.A., Lindblom, U., Linderöth, B., Lind, G., Herregodts, P., 1993. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 58,

150–153.

Mhalla, A., Baudic, S., de Andrade, D.C., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M.J., Attal, N., Bouhassira, D., 2011. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *PAIN* 152, 1478–1485. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.034>

Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C., Filipovic, S., Bestmann, S., Berardelli, A., Rothwell, J., 2001. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp. Brain Res.* 140, 453–459. <https://doi.org/10.1007/s002210100843>

Mogilner, A.Y., Rezai, A.R., 2001. Epidural motor cortex stimulation with functional imaging guidance. *Neurosurg. Focus* 11, E4.

Moisset, X., Goudeau, S., Poindessous-Jazat, F., Baudic, S., Clavelou, P., Bouhassira, D., 2015. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than “classical” high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulat.* 8, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.006>

Moniz, E., 1954. I succeeded in performing the prefrontal leukotomy. *J. Clin. Exp. Psychopathol.* 15, 373–379.

Murphy, S.C., Palmer, L.M., Nyffeler, T., Müri, R.M., Larkum, M.E., 2016. Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. *eLife* 5. <https://doi.org/10.7554/eLife.13598>

Mylius, V., Ayache, S.S., Ahdab, R., Farhat, W.H., Zouari, H.G., Belke, M., Brugières, P., Wehrmann, E., Krakow, K., Timmesfeld, N., Schmidt, S., Oertel, W.H., Knake, S., Lefaucheur, J.P., 2013. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: Inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *NeuroImage* 78, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.061>

Nahmias, F., Debes, C., de Andrade, D.C., Mhalla, A., Bouhassira, D., 2009. Diffuse

analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers: *Pain* 147, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>

Nauczyciel, C., Hellier, P., Morandi, X., Blestel, S., Drapier, D., Ferre, J.C., Barillot, C., Millet, B., 2011. Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression. *Psychiatry Res.* 186, 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.012>

Nguyen, J.P., Lefaucher, J.P., Le Guerinel, C., Eizenbaum, J.F., Nakano, N., Carpentier, A., Brugieres, P., Pollin, B., Rostaing, S., Keravel, Y., 2000. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch. Med. Res.* 31, 263–265.

Nguyen, J.-P., Lefaucheur, J.-P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., Brugières, P., Pollin, B., Fève, A., Rostaing, S., 1999a. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82, 245–251.

Nguyen, J.-P., Lefaucheur, J.-P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., Brugières, P., Pollin, B., Fève, A., Rostaing, S., others, 1999b. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82, 245–251.

Nguyen, J.P., Lefaucheur, J.P., Raoul, S., Roualdes, V., Péréon, Y., Keravel, Y., 2009. Motor cortex stimulation for the treatment of neuropathic pain., in: *Neuromodulation* 1st. Ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 515–526.

Nguyen, J.-P., Velasco, F., Brugières, P., Velasco, M., Keravel, Y., Boleaga, B., Brito, F., Lefaucheur, J.-P., 2008. Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: Results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimulat.* 1, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.03.007>

Nicholson, B.D., 2004. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* 62, S30–S36.

Nowak, L.G., Bullier, J., 1998a. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp. Brain Res.* 118, 477–488.

Nowak, L.G., Bullier, J., 1998b. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp. Brain Res.* 118, 489–500.

Nuti, C., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Brunon, J., Laurent, B., Sindou, M., Mertens, P., 2005. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 118, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.020>

O’Connell, N.E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L.H., Wand, B.M., 2018. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub5>

Onesti, E., Gabriele, M., Cambieri, C., Ceccanti, M., Raccach, R., Di Stefano, G., Biasiotta, A., Truini, A., Zangen, A., Inghilleri, M., 2013. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 17, 1347–1356. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00320.x>

Paganol, R.L., Assis, D.V., Claral, J.A., Alves, A.S., Dalel, C.S., Teixeiral, M.J., Fonoffl, E.T., Brittol, L.R., 2011. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: A profile of neuronal activation. *Eur. J. Pain* 15, 268.e1-268.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.003>

Pascual-Leone, A., Catalá, M.D., Pascual-Leone Pascual, A., 1996. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46, 499–502.

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Hallett, M., 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J. Neurol.* 117 ( Pt 4),

847–858.

Pascual-Leone, A., Walsh, V., Rothwell, J., 2000. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10, 232–237.

Passard, A., Attal, N., Benadhira, R., Brasseur, L., Saba, G., Sichere, P., Perrot, S., Januel, D., Bouhassira, D., 2007. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 130, 2661–2670. <https://doi.org/10.1093/brain/awm189>

Paus, T., 1999. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 37, 219–224.

Peleman, K., Van Schuerbeek, P., Luypaert, R., Stadnik, T., De Raedt, R., De Mey, J., Bossuyt, A., Baeken, C., 2009. Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS research. *World J. Biol. Psychiatry* 1–6. <https://doi.org/10.1080/15622970802669564>

Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M., Ingvar, M., 2002. Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science* 295, 1737–1740. <https://doi.org/10.1126/science.1067176>

Peyron, R., Faillenot, I., Mertens, P., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2007. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage* 34, 310–321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.037>

Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Deiber, M.P., Cinotti, L., Convers, P., Sindou, M., Mauguière, F., Laurent, B., 1995. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 62, 275–286.

Pirotte, B., Neugroschl, C., Metens, T., Wikler, D., Denolin, V., Voordecker, P., Joffroy, A., Massager, N., Brotchi, J., Levivier, M., Baleriaux, D., 2005. Comparison of functional MR

imaging guidance to electrical cortical mapping for targeting selective motor cortex areas in neuropathic pain: a study based on intraoperative stereotactic navigation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 2256–2266.

Pommier, B., Brinzeu, A., Vassal, F., Sindou, M., 2017. La Douleur Chronique en Neurochirurgie et son traitement Neurochirurgical. *Encycl. Neurochir.*

Pommier, B., Créac'h, C., Beauvieux, V., Nuti, C., Vassal, F., Peyron, R., 2016. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 20, 907–916. <https://doi.org/10.1002/ejp.815>

Quesada, C., 2018. L'effet antalgique de stimulations corticales non invasives par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS). Confirmation de l'intérêt antalgique de la stimulation du cortex moteur primaire et exploration du potentiel d'une nouvelle cible corticale: le cortex somatosensoriel secondaire. (PhD). Université Jean Monnet, Saint Etienne.

Quesada, C., Pommier, B., Fauchon, C., Bradley, C., Créac'h, C., Vassal, F., Peyron, R., 2018. Robot-guided neuronavigated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in central neuropathic pain. An update of long-term follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 0. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.013>

Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S., 1995. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 5, 323–337.

Ranck, J.B., 1975. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 98, 417–440.

Rasche, D., Ruppolt, M., Stippich, C., Unterberg, A., Tronnier, V.M., 2006. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: A 10 year experience. *Pain* 121,

43–52. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.006>

Rasche, D., Tronnier, V.M., 2016. Clinical Significance of Invasive Motor Cortex Stimulation for Trigeminal Facial Neuropathic Pain Syndromes. *Neurosurgery* 79, 655–666. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001353>

Reda, H., Greene, K., Rice, F.L., Rowbotham, M.C., Petersen, K.L., 2013. Natural history of herpes zoster: late follow-up of 3.9 years (n=43) and 7.7 years (n=10). *Pain* 154, 2227–2233. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.015>

Rollnik, J.D., Wüstefeld, S., Däuper, J., Karst, M., Fink, M., Kossev, A., Dengler, R., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain—a pilot study. *Eur. Neurol.* 48, 6–10.

Sachs, A.J., Babu, H., Su, Y.-F., Miller, K.J., Henderson, J.M., 2014. Lack of Efficacy of Motor Cortex Stimulation for the Treatment of Neuropathic Pain in 14 Patients: Lack of Efficacy of Motor Cortex Stimulation. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 17, 303–311. <https://doi.org/10.1111/ner.12181>

Saitoh, Y., Shibata, M., Hirano, S., Hirata, M., Mashimo, T., Yoshimine, T., 2000. Motor cortex stimulation for central pain and peripheral deafferentation pain: Report of eight cases. *J. Neurosurg.* 92, 150–155.

Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T., Kanazawa, I., 1997. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp. Brain Res.* 113, 24–32.

Sanford, M., 2013. Intrathecal ziconotide: a review of its use in patients with chronic pain refractory to other systemic or intrathecal analgesics. *CNS Drugs* 27, 989–1002. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0107-5>

Sano, K., 1977. Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. *Prog Neurol Surg* 8, 103.

Schwartzman, R.J., Grothusen, J., Kiefer, T.R., Rohr, P., 2001. Neuropathic central pain: epidemiology, etiology, and treatment options. *Arch. Neurol.* 58, 1547–1550.

Scibilia, A., Conti, A., Raffa, G., Granata, F., Abbritti, R.V., Priola, S.M., Sindorio, C., Cardali, S., Germanò, A., 2018. Resting-state fMR evidence of network reorganization induced by navigated transcranial magnetic repetitive stimulation in phantom limb pain. *Neurol. Res.* 40, 241–248. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1429203>

Seewoo, B.J., Etherington, S.J., Feindel, K.W., Rodger, J., 2018. Combined rTMS/fMRI Studies: An Overlooked Resource in Animal Models. *Front. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00180>

Senapati, A.K., Huntington, P.J., Peng, Y.B., 2005. Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. *Brain Res.* 1036, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.043>

Shieff, C., Nashold, B.S., 1987. Stereotactic mesencephalic tractotomy for thalamic pain. *Neurol. Res.* 9, 101–104.

Short, E.B., Borckardt, J.J., Anderson, B.S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S.T., George, M.S., 2011. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain* 152, 2477–2484. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.033>

Simonetta-Moreau, M., 2014. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 57, 530–542. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.08.003>

Smith, H., Joint, C., Schlugman, D., Nandi, D., Stein, J.F., Aziz, T.Z., 2001. Motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Neurosurg. Focus* 11, E2.

Sokal, P., Harat, M., Zieliński, P., Furtak, J., Paczkowski, D., Rusinek, M., 2015. Motor Cortex Stimulation in Patients with Chronic Central Pain. *Adv. Clin. Exp. Med.* 24, 289–296.

<https://doi.org/10.17219/acem/40452>

Sol, J.C., Casaux, J., Roux, F.E., Lotterie, J.A., Bousquet, P., Verdié, J.C., Mascott, C., Lazorthes, Y., 2001. Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: correlations between pain relief and functional imaging studies. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 77, 172–176. <https://doi.org/64616>

Sommer, M., Norden, C., Schmack, L., Rothkegel, H., Lang, N., Paulus, W., 2013. Opposite Optimal Current Flow Directions for Induction of Neuroplasticity and Excitation Threshold in the Human Motor Cortex. *Brain Stimulat.* 6, 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.003>

Talairach, J., Hécaen, H., David, M., 1949. Recherche sur la coagulation thérapeutique des structures sous corticales chez l’homme. *Rev Neurol* 4–23.

Torrance, N., Smith, B.H., Bennett, M.I., Lee, A.J., 2006. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J. Pain* 7, 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>

Touge, T., Gerschlagel, W., Brown, P., Rothwell, J.C., 2001. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 112, 2138–2145.

Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., 1993. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J. Neurosurg.* 78, 393–401. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.3.0393>

Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., 1991a. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 52, 137–139.

Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., 1991b. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 14, 131–

Van Der Werf, Y.D., Paus, T., 2006. The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. I. Intracortical and cortico-cortical contributions. *Exp. Brain Res.* 175, 231–245. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0551-2>

van Hecke, O., Austin, S.K., Khan, R.A., Smith, B.H., Torrance, N., 2014. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies: *Pain* 155, 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>

Vartiainen, N., Perchet, C., Magnin, M., Creac'h, C., Convers, P., Nighoghossian, N., Mauguière, F., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., 2016. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain* 139, 708–722. <https://doi.org/10.1093/brain/awv389>

Velasco, F., Argüelles, C., Carrillo-Ruiz, J.D., Castro, G., Velasco, A.L., Jiménez, F., Velasco, M., 2008a. Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial.

Velasco, F., Argüelles, C., Carrillo-Ruiz, J.D., Castro, G., Velasco, A.L., Jiménez, F., Velasco, M., 2008b. Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial.

Wassermann, E.M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., Hallett, M., 1996. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 101, 412–417.

Watson, J.C., Sandroni, P., 2016. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin. Proc.* 91, 372–385. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.01.017>

Wiech, K., 2016. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 354, 584–587. <https://doi.org/10.1126/science.aaf8934>

Wu, M.-T., Sheen, J.-M., Chuang, K.-H., Yang, P., Chin, S.-L., Tsai, C.-Y., Chen, C.-J., Liao, J.-R., Lai, P.-H., Chu, K.-A., Pan, H.-B., Yang, C.-F., 2002. Neuronal specificity of

acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture. *NeuroImage* 16, 1028–1037.

Xu, Q., Yaksh, T.L., 2011. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 24, 400–407.

<https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834871df>

Yamamoto, T., Katayama, Y., Hirayama, T., Tsubokawa, T., 1997a. Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72, 5–12.

Yamamoto, T., Katayama, Y., Hirayama, T., Tsubokawa, T., 1997b. Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72, 5–12.

Zghoul, N., Ross, E.L., Edwards, R.R., Ahmed, A., Jamison, R.N., 2017. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics: a randomized telephone survey among medical center patients in Kuwait. *J. Pain Res.* 10, 679–687. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123966>

Zhang, X., Hu, Y., Tao, W., Zhu, H., Xiao, D., Li, Y., 2017. The Effect of Motor Cortex Stimulation on Central Poststroke Pain in a Series of 16 Patients With a Mean Follow-Up of 28 Months: The effect and outcome predictors of MCS. *Neuromodulation Technol. Neural Interface.* <https://doi.org/10.1111/ner.12547>

Zhuo, M., Wu, G., Wu, L.-J., 2011. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain.

*Mol. Brain* 4, 31. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-4-31>