



**HAL**  
open science

# Etude des mécanismes de l'action antalgique de la stimulation magnétique transcrânienne. : Focus sur la douleur de la Sclérose en Plaques.

Xavier Moisset

## ► To cite this version:

Xavier Moisset. Etude des mécanismes de l'action antalgique de la stimulation magnétique transcrânienne. : Focus sur la douleur de la Sclérose en Plaques.. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2016. Français. NNT : 2016CLF1MM01 . tel-01845598

**HAL Id: tel-01845598**

**<https://theses.hal.science/tel-01845598>**

Submitted on 20 Jul 2018

**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.

*ECOLE DOCTORALE*  
*DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*  
N° d'ordre :

*Thèse*

Présentée à l'Université d'Auvergne

pour l'obtention du grade de DOCTEUR  
(Décret du 5 juillet 1984)

Spécialité Neurosciences

soutenue le 5 janvier 2016

MOISSET Xavier

---

ETUDE DES MECANISMES DE L'ACTION  
ANTALGIQUE DE LA STIMULATION MAGNETIQUE  
TRANSCRANIENNE  
Focus sur la douleur de la Sclérose en Plaques

---

Président : M. Alain ESCHALIER  
Membres : M. Didier BOUHASSIRA  
M. Pierre CLAVELOU  
M. Radhouane DALLEL  
M. Roland PEYRON  
Rapporteurs : M. Bruno BROCHET  
M. Jean-Pascal LEFAUCHEUR

Laboratoires: Inserm U-987 "Pathophysiology and Clinical Pharmacology of Pain"  
et Inserm U-1107 "Neuro-Dol, Trigeminal Pain and Migraine"

Ce travail a été réalisé au sein des équipes INSERM « Physiologie et pharmacologie clinique de la douleur », dirigée par Monsieur Didier BOUHASSIRA et « douleur trigéminal et migraine » dirigée par Monsieur Radhouane DALLEL (au sein de NeuroDol, dirigé par Monsieur Alain Eschalié), sous la co-direction de Messieurs Didier BOUHASSIRA et Pierre CLAVELOU.

Je remercie chaleureusement le Docteur Bouhassira qui a supervisé mon Master 2 en 2005-2006 et qui a continué à me proposer des travaux et à m'encadrer depuis. Il m'a permis de découvrir la recherche clinique dans d'excellentes conditions et en me prodiguant des conseils précieux. Il a joué un rôle majeur dans mon choix de spécialité.

Je remercie le Professeur Clavelou qui a contribué à me faire choisir Clermont-Ferrand pour mon internat. Depuis ce choix, il m'a toujours conseillé avec bienveillance, me laissant une grande liberté dans mes choix tout en facilitant toutes mes démarches. Il a permis que ce travail de thèse se déroule dans de bonnes conditions. Bien d'autres projets sont en cours grâce à son soutien.

Je tiens ensuite à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail.

Monsieur le Professeur LEFAUCHEUR, vous êtes l'un des plus grands experts au monde de l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne à visée antalgique. C'est un honneur de bénéficier de vos critiques, incitant à la précision et à la rigueur.

Monsieur le Professeur BROCHET, votre expertise dans le domaine de la sclérose en plaques est reconnue, tant pour la prise en charge clinique que pour votre activité de recherche. Vous avez également une très bonne connaissance de la problématique douloureuse dans cette pathologie. Il était naturel que vous fassiez partie de ce jury et je suis heureux que vous ayez accepté d'évaluer ce travail.

Monsieur le Professeur PEYRON, vous êtes une référence dans le domaine de la recherche sur la douleur, en particulier via l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle et de l'électrophysiologie. Je souhaite bénéficier de vos critiques pour améliorer l'interprétation de mes données.

Monsieur le Professeur ESCHALIER, votre travail et votre engagement ont permis de faire de la recherche sur la douleur l'une des compétences clermontoises reconnue au niveau national. Votre volonté de développer la recherche clinique au sein de NeuroDol constitue évidemment pour moi une perspective enthousiasmante.

Monsieur le Professeur DALLEL, vous êtes le premier qui, dès 2004, avez su me montrer l'intérêt que peut avoir la recherche sur la physiopathologie et le traitement de la douleur. Vous m'avez toujours conseillé et soutenu dans mes projets depuis ce moment-là. Vous m'avez également permis de poursuivre ma formation précoce à la recherche au sein de l'équipe du docteur Bouhassira. De nombreux projets sont encore à mener à bien !

A la femme de ma vie et à notre petite fille qui arrivera prochainement.

A ma famille, qui comprend que je sois encore étudiant.

Je remercie le CHU de Clermont-Ferrand du soutien financier qu'il m'a apporté sous la forme d'une année-recherche ainsi que l'Inserm pour le poste d'accueil qui m'a été accordé pour deux ans et m'a permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions.

Merci à l'école de l'Inserm et à ses dirigeants Jean-Claude Chottard et Philippe Ascher pour toute l'énergie qu'ils ont déployée pour créer et faire vivre durablement cette filière, même si la recherche clinique n'était peut-être pas leur priorité.

Un grand merci à M et Mme MISSON qui m'ont permis d'avoir des conditions de vie excellentes durant mon année parisienne.

A Boulogne : Simon Goudeau (Pharmacien dont j'ai encadré le stage de M2), Frédérique Poindessous-Jazat, Sophie Baudic, Françoise Morain, Pr Nadine Attal, Anne Masselin-Dubois, Mireille Pauchard, Pr Valéria Martinez et Pr Lacombe (accès à l'IRM).

A Clermont-Ferrand : tous mes co-internes (et en 7 ans il y en a eu un certain nombre !), les médecins et l'ensemble des soignants du service de neurologie, Bruno Pereira, Pr Jean-Jacques Lemaire, Jérôme Coste, Candy Auclair, Vincent Cotte, Tristan Celse, Alice Brunelet, Louis Florin, Ami-Marie Bocoum, Diane Pakkiam, Betty Jean et Anne Crouan.

Merci à Daniel Ciampi de Andrade, toujours amical, bienveillant et motivé.

# TABLE DES MATIERES

Table des matières .....	5
Résumé .....	9
Abréviations .....	11
Introduction générale.....	13
Chapitre 1 : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive .....	16
I - Principes physiques et développement initial de la technique.....	17
II – Généralités sur l’utilisation diagnostique et thérapeutique .....	20
1 – Utilisation de la Stimulation Magnétique Trans-crânienne à visée diagnostique et pronostique .....	20
1.1 – Principes de l’exploration du système moteur.....	20
1.2 – Seuil Moteur .....	20
1.3 – Potentiels évoqués moteurs (PEM).....	21
1.4 – Paired-pulse TMS .....	21
2 – Comment stimuler précisément une zone corticale?.....	23
2.1 – Une bobine adaptée pour une stimulation focale.....	23
2.2 – Neuronavigation .....	24
3 – La Stimulation Magnétique Trans-crânienne répétitive (rTMS).....	25
3.1 – Principes .....	25
3.2 – Différents types de rTMS .....	27
3.3 – Orientation de la bobine.....	29
III – La rTMS à visée antalgique .....	30
1 – Cibles corticales et mécanismes d’action supposés .....	30
2 – Intensité de stimulation .....	42

3 – La douleur expérimentale .....	42
4 – Applications aux douleurs cliniques.....	46
Chapitre 2 : Données expérimentales .....	54
I – Première étude : épidémiologie de la douleur dans la SEP .....	55
1 – Introduction .....	55
2- Méthodes .....	56
2.1- Sujets .....	56
2.2- Questionnaire utilisé.....	57
2.3- Analyses statistiques.....	58
3- Résultats .....	58
3.1- Douleur avec caractéristiques neuropathiques .....	60
3.2- Céphalées.....	62
3.3- Comorbidités .....	64
3.4- Impact de la durée d'évolution de la SEP et de l'âge.....	65
3.5- Traitements de fond de la SEP .....	67
4- Discussion .....	68
4.1- Douleur.....	69
4.1.1- Douleur avec caractéristiques neuropathiques .....	69
4.1.2- Céphalées .....	71
4.2- Mécanismes possibles des douleurs aux caractéristiques neuropathiques et des migraines chez les patients SEP .....	72
4.3- Limites.....	73
5- Conclusion .....	73
II - Deuxième étude : la stimulation theta-burst continue prolongée est plus antalgique que la stimulation trans-crânienne répétitive 'classique' .....	74
1 – Introduction .....	74
2 – Méthodes .....	75
2.1. Design de l'étude .....	76

2.2. Procédures expérimentales .....	77
2.3. Stimulation magnétique transcrânienne.....	78
2.4. Analyses statistiques.....	80
3. Résultats .....	80
3.1. Effet de la stimulation du M1 gauche sur le seuil de douleur au froid.....	80
3.2. Effet de la stimulation du M1 gauche sur la modulation de la douleur induite par un stimulus conditionnant (CPM).....	81
3.3. Effet de la stimulation du M1 gauche sur l'excitabilité corticale du M1 gauche.....	82
3.3.1. Effet de la rTMS sur le seuil moteur de repos (RMT) et l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (MEP) .....	82
3.3.2. Effet de la rTMS sur l'inhibition intra-corticale (SICI) .....	83
3.3.3. Effet de la rTMS sur la facilitation intracorticale (ICF).....	84
3.4. Corrélation entre modification des seuils de douleur au froid et de l'excitabilité corticale .....	84
3.5 Effets indésirables.....	84
3.6 Aveugle.....	84
4. Discussion .....	85
III- Troisième étude : douleur et excitabilité corticale dans la SEP : étude physiopathologique et thérapeutique utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (STIMASEP) .....	89
1- Introduction.....	89
1.1 – Anomalies d'excitabilité corticale dans la SEP .....	89
1.2 – Utilisation de la rTMS dans la SEP .....	89
1.3 – Questions en suspens .....	90
1.4 – Détail des objectifs .....	91
1.4.1 - Objectif principal.....	91
1.4.2 - Objectifs secondaires.....	91



2 – Patients et méthodes .....	92
2.1 – Considérations éthiques .....	92
2.2 – Calcul de l’effectif nécessaire.....	92
2.3 – Critères d’inclusion.....	93
2.4 - Critères de non inclusion.....	94
2.5 - Déroulement de l’étude .....	94
3 – Description des groupes à l’inclusion.....	100
3.1 – Caractéristiques générales .....	100
3.2 - Données d’imagerie.....	101
3.3 – Signes et symptômes évalués par des tests ou questionnaires .....	102
3.4 – Evaluation de l’excitabilité corticale .....	106
4- Discussion .....	106
Chapitre 3 : Discussion.....	108
Conclusion générale .....	115
Bibliographie .....	116

# RESUME

La douleur neuropathique est fréquente, invalidante et souvent difficile à traiter avec les médicaments dont nous disposons actuellement. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces douleurs et le développement de nouvelles thérapeutiques sont nécessaires. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique permettant d'évaluer l'excitabilité corticale et de moduler la douleur et pourrait ainsi constituer une piste intéressante. La sclérose en plaques (SEP) engendre fréquemment des douleurs neuropathiques et constitue la pathologie sur laquelle s'est focalisé ce travail. L'objectif de ce dernier était tout d'abord de définir précisément les caractéristiques des douleurs dans la SEP, ensuite de tester chez des sujets sains de nouvelles fréquences de TMS répétitives (rTMS) pour tenter d'améliorer et de mieux comprendre les effets antalgiques de cette technique et enfin, de réaliser une étude thérapeutique de l'effet de la rTMS chez des patients présentant des douleurs neuropathiques centrales en rapport avec une SEP.

Durant la première partie de ce travail, nous avons conduit une enquête postale adressée à 1300 patients SEP qui a permis de montrer que 51% des patients présentaient des douleurs aux caractéristiques neuropathiques, 46% des migraines et que ces deux symptômes n'étaient pas indépendants mais semblaient médiés par des mécanismes distincts.

La seconde partie de ce travail a débuté par une revue de la littérature concernant les mécanismes d'action de la rTMS utilisée à visée antalgique. Nous avons ensuite réalisé une étude impliquant 14 sujets sains, qui a permis de montrer qu'une nouvelle fréquence de rTMS, la stimulation theta burst prolongée continue (pcTBS), permettait d'obtenir une antalgie au froid plus importante que la rTMS classique à 10Hz après stimulation du cortex moteur primaire (M1) gauche. Chez ces sujets sains, l'effet antalgique n'était pas lié à une modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire ou à une majoration de la modulation de la douleur induite par une stimulation conditionnante.

La dernière partie du travail est en cours. Elle correspond à un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, impliquant 3 groupes parallèles (rTMS à 10Hz, pcTBS et rTMS placebo ciblant le M1 gauche). Soixante-six patients SEP présentant des douleurs neuropathiques réfractaires seront inclus (22 par groupe). Ils bénéficieront d'une séance de rTMS par jour durant cinq jours consécutifs et seront suivis durant un mois. Le critère principal de jugement porte sur la variation de la douleur entre la semaine précédant les rTMS et le huitième jour après la première rTMS. Des objectifs secondaires physiopathologiques (imagerie et excitabilité corticale) impliquent l'inclusion de 40 patients SEP ne présentant pas de douleur (STIMASEP, NCT02059096).

# ABREVIATIONS

ACC : *Anterior Cingulate Cortex*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPI : *Brief Pain Inventory* (questionnaire concis sur les douleurs)

CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus induit par des stimulations Nociceptives

CPM : *Conditioned Pain Modulation*

dIPFC : *dorsolateral PreFrontal cortex*

DN-4 : Douleurs Neuropathiques, questionnaires en 4 thèmes

GABA : *Gamma Amino Butyric Acid*

EDSS : *Expanded Disability Status Scale*

EVA : Echelle Visuelle Analogique

ICF : *Intra-Cortical Facilitation*

ISI : *Inter-Stimulus Interval*

LTD : *Long Term Depression*

LTP : *Long Term Potentiation*

M1 : Cortex moteur primaire

NPSI : *Neuropathic Pain Symptoms Inventory*

NRL : Noyau réticulaire latéral

PCS : *Pain Catastrophizing Scale* (Echelle de dramatisation liée à la douleur)

PEL : Potentiel Evoqué Laser

PEM : Potentiel Evoqué Moteur

PPC : *Posterior Parietal Cortex*

RMT : *Resting Motor Threshold* ou Seuil Moteur de Repos

RVM : *Rostral ventromedial medulla*

rTMS : Stimulation Magnétique Trans-crânienne répétitive

S1 : Cortex somatosensoriel primaire

S2 : Cortex somatosensoriel secondaire

SCM : Stimulation épidurale du Cortex Moteur

SEP : Sclérose en Plaques

PP : Progressive Primaire

RR : Récurrente Rémittente

SP : Secondairement progressive

SGPA : Substance grise périaqueducale

SICI : *Short Intra-Cortical Inhibition*

SMA : *Supplementary Motor Area*

STB : Stimulation Thêta Burst

TMS : Stimulation Magnétique Trans-crânienne

tDCS : *Transcranial direct current stimulation*

# INTRODUCTION

## GENERALE

Selon la définition de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), la douleur est : "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en des termes évoquant de telles lésions". Cette définition met bien en avant la complexité de cette perception, à la fois sensitive et émotionnelle.

Les expériences douloureuses peuvent être subdivisées en plusieurs groupes en fonction de leur profil évolutif et des mécanismes neurophysiologiques sous-tendant cette perception. La douleur aiguë est une expérience physiologique qui joue un rôle de système d'alarme, indispensable pour assurer l'intégrité de l'organisme. La douleur chronique, quant à elle, est une douleur persistant au-delà de trois mois, ayant perdu son intérêt protecteur et qui, au contraire, devient une contrainte pour l'organisme.

La douleur peut aussi être classée en fonction des mécanismes neurophysiologiques mis en jeu. Les douleurs par excès de nociception sont dues à des lésions des tissus périphériques, survenant chez un individu sans lésion neurologique, provoquant un excès d'influx douloureux dans le système nerveux, via une stimulation excessive des nocicepteurs périphériques. L'excès de nociception est à l'origine de la majorité des douleurs aiguës (traumatismes, inflammation), mais également de certaines douleurs chroniques (arthrose). Au contraire, les douleurs neuropathiques sont dues à des lésions du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique (neuropathie diabétique, douleur post-zostérienne, lésion nerveuse traumatique) ou central (Sclérose en Plaques, accident vasculaire cérébral, lésion médullaire traumatique). Ces douleurs peuvent être intermittentes ou permanentes, spontanées ou provoquées. Les douleurs provoquées peuvent correspondre à une hyperalgésie (stimulation peu douloureuse ressentie de

façon exagérée) ou à une allodynie (douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse). Dans tous les cas, ce sont des douleurs invalidantes et dont la prise en charge thérapeutique est difficile (Attal *et al.*, 2011; Doth *et al.*, 2010; Torrance *et al.*, 2013). Enfin, il existe également des douleurs appelées dysfonctionnelles, pour lesquelles aucune lésion n'est retrouvée malgré un bilan approfondi.

La douleur chronique est fréquente dans la population générale, concernant 19 à 48% de la population adulte (Azevedo *et al.*, 2012; Bouhassira *et al.*, 2008; Landmark *et al.*, 2012; Ohayon and Stingl, 2012; Schopflocher *et al.*, 2011; Torrance *et al.*, 2006). La douleur neuropathique chronique, quant à elle, concerne 7 à 10% de la population générale (Bouhassira *et al.*, 2008; van Hecke *et al.*, 2014; Torrance *et al.*, 2006). Les traitements de première intention des douleurs neuropathiques chroniques sont certains antidépresseurs et anti-épileptiques (Finnerup *et al.*, 2015). Ils ont souvent une efficacité partielle et leur tolérance n'est pas toujours bonne, ce qui limite leur utilisation. Ce constat justifie pleinement le développement de nouvelles approches antalgiques, notamment non médicamenteuses.

La stimulation magnétique trans-crânienne (TMS) permet de dépolariser une population ciblée de neurones corticaux. En stimulant le cortex moteur primaire (M1), il est possible d'enregistrer une réponse motrice en périphérie. Cette technique est utilisée quotidiennement en exploration fonctionnelle neurologique et elle est connue sous le nom de Potentiels Evoqués Moteurs (PEM). Plusieurs mesures permettent également de quantifier l'excitabilité corticale (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Cette excitabilité est anormale dans le cadre de douleurs chroniques, tant neuropathiques (Hosomi, Shimokawa, *et al.*, 2013; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Schwenkreis *et al.*, 2010) que fibromyalgiques (Mhalla *et al.*, 2010). Des anomalies d'excitabilité corticale ont également été mises en évidence dans la Sclérose en Plaques (SEP), sans que le lien entre douleur et anomalie d'excitabilité n'ait été recherché (Conte *et al.*, 2009; Vucic *et al.*, 2012).

La TMS répétitive (rTMS) est une technique développée durant les années 1990, dont les applications thérapeutiques se développent rapidement, notamment à visée antalgique. La rTMS permet de moduler la fonction d'une population de neurones corticaux, vers une inhibition ou une majoration (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). La rTMS de M1, à haute fréquence (>5 Hz), a prouvé son efficacité antalgique dans le cadre de douleurs expérimentales et de douleurs cliniques (Galhardoni *et al.*, 2015; J-P Lefaucheur *et al.*, 2011; Lefaucheur *et al.*, 2014). Cependant, les mécanismes d'action de cette technique ne sont pas clairement élucidés.

Un lien entre rétablissement d'une excitabilité corticale normale et antalgie semble possible (Hosomi, Shimokawa, *et al.*, 2013; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2011), mais aucun essai n'a mis en évidence, chez des volontaires sains, un lien entre efficacité antalgique et modification de l'excitabilité corticale. Enfin, aucun essai antalgique n'a porté sur les douleurs chroniques liées à la SEP. Bien que très complexe par la multiplicité et la localisation des lésions, l'expression et l'origine des douleurs, l'existence de phénomènes confondants (dépression, troubles cognitifs, handicap moteur), cette pathologie a été choisie pour tester l'hypothèse d'un lien éventuel entre anomalie d'excitabilité et douleur.

L'objectif de ce travail de thèse est d'améliorer la compréhension du mode d'action antalgique de la rTMS ainsi que de mieux comprendre la physiopathologie de la douleur dans la SEP. Pour arriver à ce but, le travail s'est organisé en plusieurs étapes, détaillées dans le chapitre 2 :

1) Réalisation d'une étude épidémiologique dans une population générale de patients SEP pour identifier la prévalence et les éventuels facteurs de risque de développement d'une douleur neuropathique.

2) Chez des volontaires sains, essai de nouveaux protocoles de rTMS afin d'évaluer leur impact sur la douleur et sur l'excitabilité corticale.

3) Chez des patients SEP, évaluer le lien entre la douleur et des paramètres d'excitabilité corticale et d'imagerie du système nerveux central.

4) Chez des patients SEP présentant des douleurs neuropathiques centrales réfractaires aux traitements médicamenteux, évaluer l'efficacité antalgique de la rTMS et le lien entre antalgie et modulation de l'excitabilité corticale.

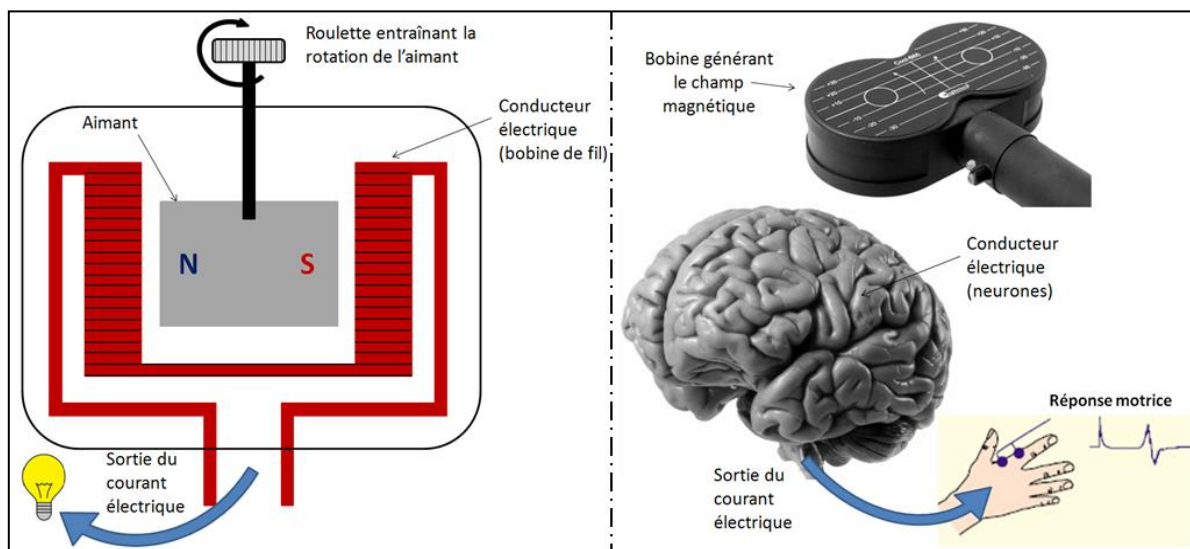


# **CHAPITRE 1 : LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETITIVE**

Au sein de ce premier chapitre, nous nous intéresserons tout d'abord aux principes généraux de la Stimulation Magnétique Trans-crânienne (TMS), à son utilisation clinique quotidienne et enfin à la TMS répétitive (rTMS) utilisée à visée antalgique, tant dans les études expérimentales que pour la prise en charge des douleurs cliniques.

# I - PRINCIPES PHYSIQUES ET DEVELOPPEMENT INITIAL DE LA TECHNIQUE.

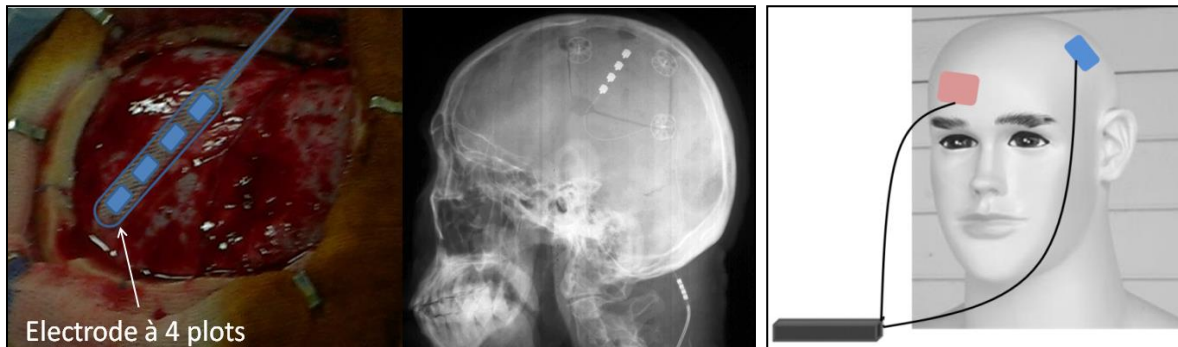
Les bases de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) reposent sur le principe de l'induction électromagnétique décrit par Faraday dès 1831. De façon simple, cette loi peut être énoncée ainsi : un circuit soumis à un flux magnétique variable est le siège d'une force électromotrice. Ainsi, un champ magnétique changeant rapidement d'orientation produit un courant électrique dans un élément conducteur placé à proximité, cet élément pouvant être une bobine de cuivre comme dans une dynamo, ou un réseau neuronal du cortex cérébral dans le cas qui nous intéresse (**Figure I.1**).



**Figure I.1** : **A gauche** : application de la loi d'induction électromagnétique de Faraday, expliquant le fonctionnement d'une dynamo. La rotation de l'aimant est à l'origine d'un champ magnétique alternant rapidement, ce qui induit un courant électrique dans la bobine de fil placée à proximité. **A droite** : Champ magnétique créé par la bobine qui va induire un champ électrique au niveau du cortex cérébral et dépolairiser les neurones sous-jacents.

L'objectif de la technique est donc bien, *in fine*, d'effectuer une stimulation électrique de certains neurones corticaux. Une stimulation électrique directe peut être utilisée, soit en mettant en place des électrodes épidurales, soit à travers le scalp (**Figure I.2**). La première solution nécessite le recours à une chirurgie et la mise en place de matériel dans la boîte crânienne. La deuxième solution est utilisée sous le nom de *tDCS* (*transcranial Direct Current Stimulation*). Cependant, cette technique est totalement différente de la rTMS ou de la

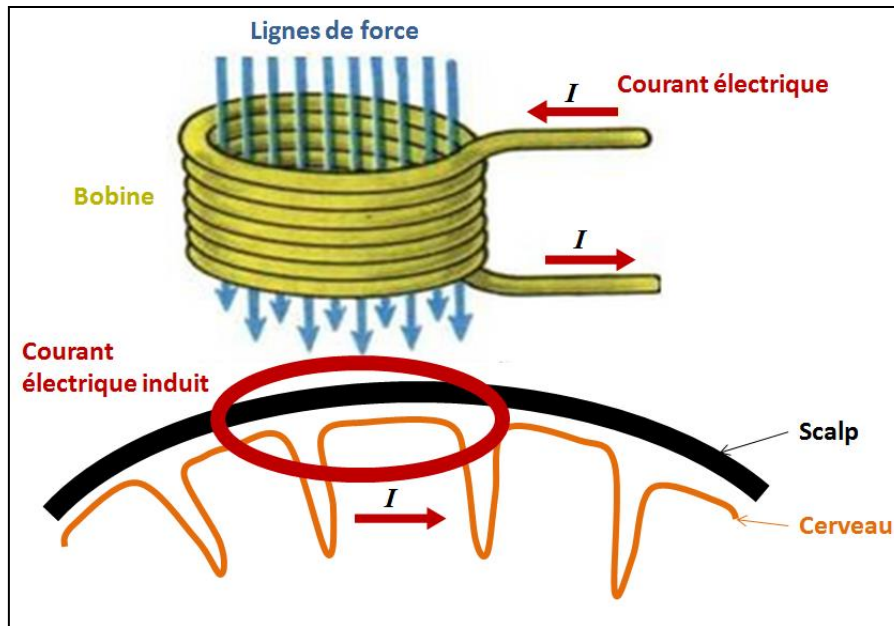
stimulation épidurale sur le plan de ses principes. En effet, ces dernières techniques induisent un courant cérébral d'intensité suffisante pour générer des potentiels d'action (effet de « stimulation »), alors que l'intensité résultante de la tDCS est très faible et ne produit qu'une modification du potentiel de repos des axones affectés par la stimulation : une modification dans le sens d'une dépolarisation favorise l'excitabilité neuronale, alors qu'une hyperpolarisation la réduit (effet de « modulation »). Ceci dépendra notamment de la polarité des électrodes et de l'orientation des fibres nerveuses dans le champ électrique.



**Figure I.2** : **A gauche** : électrode épidurale à 4 zones de stimulation positionnée en regard du cortex moteur primaire (*MCS* ou *Motor Cortex Stimulation*), visualisée lors de la chirurgie puis sur une radiographie post-opératoire. **A droite** : dispositif utilisé pour la stimulation électrique trans-crânienne (*tDCS* ou *transcranial Direct Current Stimulation*). Dans cet exemple, une électrode est positionnée en regard du cortex moteur gauche tandis que l'autre est positionnée sur la moitié droite du front.

L'objectif de la TMS est ainsi de permettre la stimulation électrique du cortex de manière non invasive et indolore. Les premiers essais eurent lieu dès le début du 20<sup>e</sup> siècle. Mais en 1985, Barker et ses collaborateurs (Barker *et al.*, 1985) furent les premiers à stimuler de manière simple et « clinique » le cortex cérébral à l'aide d'une bobine produisant un champ magnétique bref et intense à la surface du scalp. Le champ magnétique produit par la bobine est faiblement atténué par les tissus traversés (peau, os, méninges) et produit alors un courant électrique suffisant pour induire une dépolarisation au niveau des axones de neurones corticaux (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003; Lefaucheur, 2008b, 2009).

Le champ magnétique est perpendiculaire au plan dans lequel circule le courant dans la bobine (loi d'induction électromagnétique). De même, le champ électrique induit au niveau du cerveau est perpendiculaire au champ magnétique (**figure I.3**).



**Figure I.3 : Orientations du champ magnétique et du courant électrique induit.** Un champ magnétique bref est généré, dont les lignes de force magnétique sont perpendiculaires à la direction du courant circulant dans la bobine (induction électromagnétique). Cette impulsion magnétique va à son tour induire un champ électrique dans le cerveau. La direction de ce courant induit sera perpendiculaire aux lignes de force magnétique. Inspiré de (Hallett, 2007).

Nous détaillerons d'abord les principes et les utilisations diagnostiques de la TMS, avant de nous intéresser à la TMS répétitive et en particulier à son utilisation à visée antalgique.

## **II – GENERALITES SUR L'UTILISATION DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE**

### **1 – UTILISATION DE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANS- CRANIENNE A VISEE DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE**

#### **1.1 – PRINCIPES DE L'EXPLORATION DU SYSTEME MOTEUR**

L'utilisation de la TMS à visée diagnostique et pronostique est quotidienne en neurologie. Une stimulation magnétique, délivrée à différents niveaux du système moteur, peut fournir des informations sur l'excitabilité du cortex moteur, l'intégrité fonctionnelle des structures neuronales intra-corticales, la conduction dans les voies cortico-spinales ou trans-calleuses, ainsi que sur les racines nerveuses et les nerfs périphériques jusqu'aux muscles.

Les informations fournies par ces explorations peuvent aider à localiser le niveau d'une lésion, orienter vers un caractère principalement démyélinisant ou de perte axonale, ou prédire le pronostic fonctionnel après un traumatisme. Cependant, les anomalies mises en évidence par cet examen ne sont pas spécifiques d'une maladie et doivent être interprétées en fonction des données cliniques (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

#### **1.2 – SEUIL MOTEUR**

Lorsqu'on applique une TMS en regard du cortex moteur primaire (M1) à une intensité suffisante, un Potentiel Evoqué Moteur (PEM) est enregistrable au niveau des muscles de l'hémicorps controlatéral.

Le seuil moteur de repos (RMT pour *Resting Motor Threshold*) correspond à l'intensité minimale nécessaire lors d'une impulsion unique réalisée en regard de M1, pour qu'une réponse motrice soit enregistrable dans un muscle de l'hémicorps controlatéral. Dans la très grande majorité des études récentes, le RMT est défini comme l'intensité minimale pour induire un PEM d'au moins 50  $\mu$ V d'amplitude dans le muscle ciblé relâché, lors de 50% des essais réalisés successivement. D'autres auteurs utilisent le seuil moteur actif (ou AMT pour *Active Motor Threshold*). Ce seuil correspond à l'intensité minimale pour induire un PEM dans le muscle ciblé contracté. La contraction est en général de l'ordre de 10% de la contraction

maximale du muscle ciblé. Cette contraction préalable à l'impulsion magnétique va favoriser la réponse motrice du muscle cible. Ainsi, on obtient  $AMT < RMT$ .

Le RMT est supposé refléter l'excitabilité membranaire des neurones cortico-spinaux ainsi que des inter-neurones projetant sur ces neurones à l'intérieur du cortex moteur. Il dépend également de l'excitabilité des motoneurones médullaires, de la jonction neuromusculaire et du muscle lui-même (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Le RMT n'est donc pas la mesure simple de l'excitabilité d'une population unique de neurones, mais une mesure globale de l'excitabilité d'une chaîne de neurones et de synapses, ces neurones recevant eux-mêmes des *inputs* excitateurs ou inhibiteurs.

### **1.3 – POTENTIELS EVOQUES MOTEURS (PEM)**

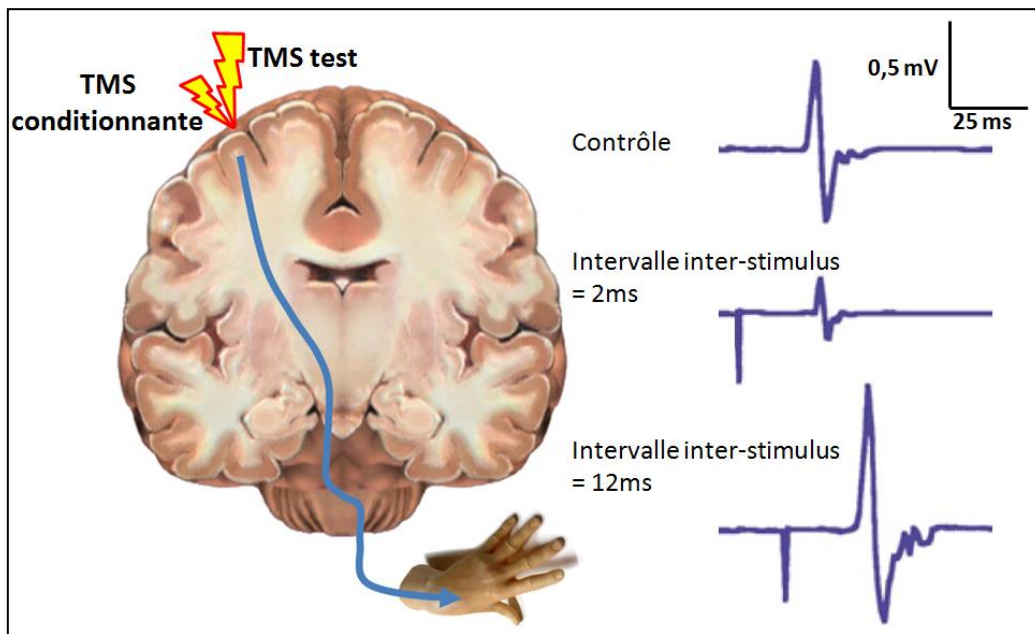
La pratique des PEM comporte des stimulations effectuées au niveau cortical (par l'application de la bobine sur le scalp) et au niveau des racines nerveuses dans les trous de conjugaison (par l'application de la bobine au niveau du rachis). Le recueil des réponses motrices s'effectue au moyen d'électrodes de surface placées en regard de différents muscles. Ceci permet d'étudier de façon objective les temps de conduction centrale et périphérique proximale des voies motrices (entre le cortex et les racines) et les temps de conduction périphérique (entre les racines et les muscles). Cette technique est simple, rapide, non invasive et très sensible à différents types de lésion, notamment des voies médullaires pyramidales. Cette méthode d'investigation clinique reste probablement sous-utilisée et sa limite est la difficulté à différencier une atteinte médullaire d'une atteinte radiculaire intra-canalair au niveau lombaire.

### **1.4 – PAIRED-PULSE TMS**

Les interactions inhibitrices et facilitatrices à l'intérieur du cortex peuvent être étudiées en combinant un stimulus conditionnant infraliminaire et un stimulus test supraliminaire, appliqués sur une même zone en un intervalle de temps bref (entre 1 et 20 ms), comme représenté sur la **figure I.4**. Cette méthode est couramment utilisée en recherche pour évaluer l'excitabilité du cortex moteur (Benali *et al.*, 2011; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2010; Schwenkreis *et al.*, 2010). L'effet du stimulus conditionnant sur la taille du PEM produit par le stimulus test dépend de l'intensité du stimulus conditionnant et de l'intervalle

entre les 2 stimuli (ISI pour *Inter-Stimulus Interval*). L'effet inhibiteur le plus marqué est trouvé pour des ISI courts (1 à 4 ms) et un stimulus conditionnant entre 60 et 80% du RMT. L'inhibition maximale donne lieu à un PEM dont l'amplitude est réduite de 60 à 80% par rapport au PEM standard. Les effets facilitateurs induits par le stimulus conditionnant sont observés pour des ISI plus longs (7 à 20 ms). L'importance de cette facilitation est très variable, entraînant une majoration de l'amplitude du PEM pouvant être comprise entre 20 et 200% (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

La taille de ces effets inhibiteurs ou facilitateurs intra-corticaux (notés *SICI* et *ICF* pour *Short Intra-Cortical Inhibition* et *Intra-Cortical Facilitation*) varient en fonction de différents facteurs, comme l'amplitude du PEM test. La *SICI* est très constante, et cette inhibition se trouve être réduite dans un certain nombre de pathologies neurologiques, ce qui en fait un biomarqueur sensible, mais peu spécifique. L'*ICF* est beaucoup plus variable et moins performante comme outil d'évaluation.



**Figure I.4 : Exemple de résultats obtenus lors de TMS doubles.** Un PEM contrôle est représenté (à droite, en haut), ainsi qu'un PEM diminué lors de l'application d'un stimulus conditionnant 2 ms avant le stimulus test (à droite, au milieu) et un PEM majoré lors de l'application d'un stimulus conditionnant 12 ms avant le stimulus test (à droite, en bas). Figure adaptée de (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Dans le cadre de cette thèse, le stimulus conditionnant est appliqué à 80% du seuil moteur et le stimulus test à 120% de celui-ci.



## 2 – COMMENT STIMULER PRECISEMENT UNE ZONE CORTICALE?

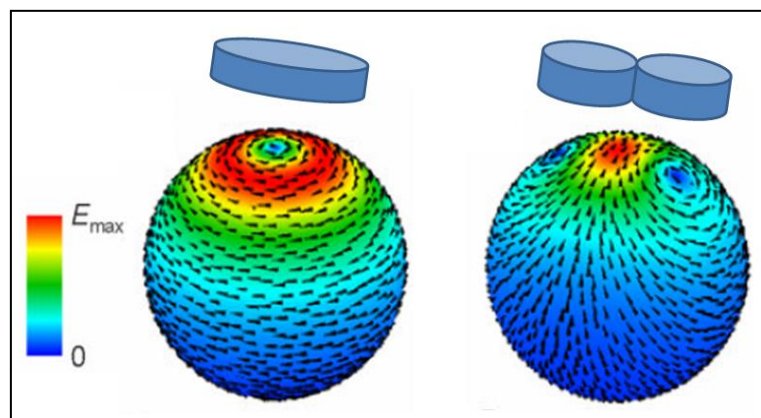
### 2.1 – UNE BOBINE ADAPTEE POUR UNE STIMULATION FOCALE

Différents types de bobines sont utilisés pour appliquer les TMS en pratique courante. Dans tous les cas, la stimulation est limitée à la partie superficielle du cortex. En effet, la stimulation électrique efficace est limitée à une profondeur inférieure à 2 cm (Deng *et al.*, 2013).

Les bobines circulaires sont utilisées au quotidien dans les laboratoires d'explorations fonctionnelles neurologiques. Elles entraînent une stimulation peu focalisée, ce qui permet de stimuler facilement le cortex moteur primaire, même en l'absence de neuronavigation. Ces bobines sont utilisables pour la réalisation de PEM et de TMS doubles.

Le deuxième type de bobine permet une stimulation moins étendue. En effet, une bobine en forme de 8 limite la surface de la zone stimulée à quelques cm<sup>2</sup> (voir **figure I.5**). Quasiment toutes les études actuelles de rTMS sont réalisées avec ce type de matériel. Le caractère focal de la stimulation nécessite l'utilisation d'un système de repérage de la zone de stimulation afin de permettre des mesures comparables d'une séance à une autre.

Beaucoup d'autres sortes de bobines ont été développées, notamment pour essayer d'obtenir la possibilité de stimuler des zones plus profondément situées à l'intérieur du cerveau. C'est notamment le cas des bobines « double cône » ou des « H-coils » (Deng *et al.*, 2013).



**Figure I.5 : représentation schématique du champ électrique induit par une bobine circulaire (à gauche) ou par une bobine en forme de 8 (à droite) à la surface d'une sphère.** Adapté de (Deng *et al.*, 2013).

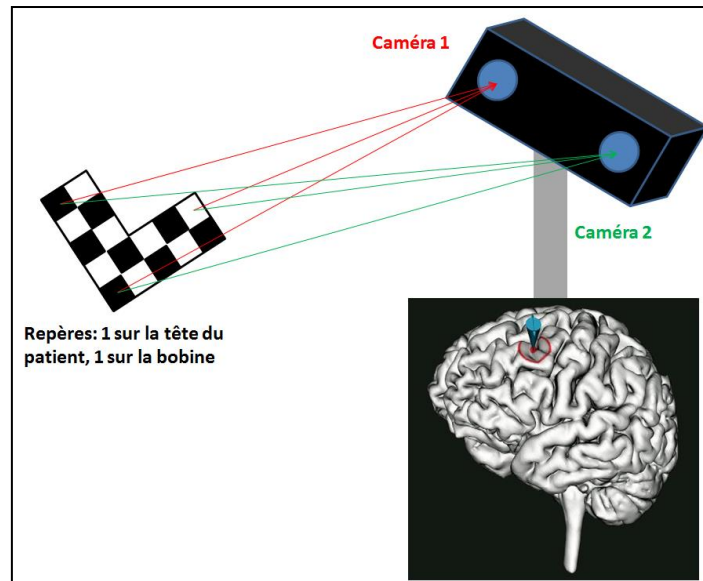


Quel que soit le type de bobine, il existe de l'énergie libérée lors de chaque impulsion magnétique, entraînant une production de chaleur. Pour permettre l'utilisation prolongée d'une bobine, un système de refroidissement peut être utilisé.

## 2.2 – NEURONAVIGATION

Pour la stimulation du cortex moteur primaire, l'enregistrement du PEM permet un repérage de la zone cible via ce contrôle électrophysiologique. Pour la stimulation de zones corticales autres que M1, aucun repérage électrophysiologique n'est possible et la localisation peut se faire en mesurant une certaine distance par rapport à M1. Cela permet de localiser de façon approximative d'autres zones corticales, notamment le cortex préfrontal. Néanmoins, cette technique standard est imprécise et faiblement reproductible d'une séance de stimulation à une autre. Ainsi, de nombreux auteurs décrivent une stimulation du cortex préfrontal alors que c'est probablement le cortex pré-moteur qui recevait la part la plus importante de la stimulation (Ahdab *et al.*, 2010).

Pour améliorer les capacités de localisation spatiale, des systèmes de neuronavigation ont vu le jour. Ils reposent sur le repérage de points fixes sur la bobine de stimulation et sur le crâne du sujet. Deux caméras visualisent ces repères et permettent ainsi, par triangulation, une localisation dans l'espace des 2 objets. Les images anatomiques du cerveau, enregistrées dans un ordinateur, permettent alors une superposition virtuelle, en temps réel, qui représente sur un écran la position de la bobine par rapport à la zone corticale cible (**figure I.6**).



**Figure I.6 : Principe de fonctionnement de la neuronavigation.** Deux caméras visualisent les 2 repères (l'un se trouvant sur la tête du patient, l'autre sur la bobine) et permettent ainsi par triangulation une localisation en 3 dimensions. Un ordinateur effectue alors une superposition virtuelle, en temps réel, qui permet de déterminer la position de la bobine par rapport à la zone corticale cible.

### 3 – LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANS-CRANIENNE REPETITIVE (RTMS)

#### 3.1 – PRINCIPES

Une stimulation répétée d'une zone corticale va induire une modification de l'excitabilité de cette même zone. Il faut tout de même noter que les effets de la rTMS ont été évalués quasi-exclusivement pour des stimulations du cortex moteur, à partir de la modulation de l'amplitude des PEM et cela principalement chez des sujets sains. L'extrapolation de ces effets doit donc être extrêmement prudente pour des régions corticales autres que le cortex moteur, en particulier dans des conditions pathologiques.

Au cours des années 1990, une forme de consensus est apparue, désignant la stimulation basse fréquence ( $\leq 1$  Hz) comme «inhibitrice» et celle à haute fréquence ( $\geq 5$  Hz) comme «facilitatrice» de l'activation pyramidale, avec de surcroît un effet variable en fonction de l'intensité de stimulation et du nombre de chocs délivrés (Lefaucheur, 2008b, 2009). Cette dichotomie est séduisante car elle permet d'établir un parallèle avec les effets de facilitation (*long term potentiation* ou LTP) et de dépression (*long term depression* ou LTD) à long terme

de la transmission synaptique obtenus chez l'animal (notamment dans l'hippocampe ou le cervelet) selon qu'une stimulation axonale soit appliquée à des hautes ou des basses fréquences (Bliss and Cooke, 2011).

L'application directe de cette division selon la fréquence de stimulation de la rTMS n'est toutefois pas entièrement satisfaisante, et il semble que le sens de l'effet soit en réalité plus complexe à appréhender et dépende de nombreux autres paramètres. Il a notamment été montré que dans certaines conditions, une stimulation basse fréquence pouvait induire une facilitation et inversement, qu'une stimulation haute fréquence était susceptible d'entraîner une inhibition. D'autre part, pour une stimulation donnée (stimulation "theta-burst" (TBS) continue), il est possible d'obtenir un effet inhibiteur après avoir délivré 600 impulsions et facilitateur en délivrant un train deux fois plus important (Gamboa *et al.*, 2010a). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait qu'une stimulation semble posséder à la fois un impact sur les réseaux excitateurs et sur les réseaux inhibiteurs (Houdayer *et al.*, 2008).

D'autre part, il faut souligner l'extrême variabilité inter et intra individuelle de la rTMS, dont les effets pourraient également dépendre du niveau d'excitabilité corticale au moment de la stimulation. Lorsque celui-ci est abaissé au préalable par la méthode de *tDCS*, la rTMS basse fréquence, « classiquement inhibitrice », peut avoir un effet facilitateur (Siebner *et al.*, 2004). De même, un train haute fréquence, classiquement facilitateur, peut exercer l'effet inverse si l'excitabilité corticale a auparavant été amenée à un niveau élevé (Lang *et al.*, 2005). L'influence de l'état d'excitabilité préalable d'une région corticale sur l'effet de la stimulation qui y est appliquée est majeure et fait référence au concept de plasticité et d'homéostasie corticales. Cela rend compte aussi de la variabilité des résultats que l'on peut observer pour un protocole de rTMS donné, en fonction du fait qu'il est réalisé chez des sujets sains ou des patients ou de la nature d'un traitement pharmacologique en cours par exemple.

L'aspect « excitateur » ou « inhibiteur » d'un paradigme de rTMS est également à relativiser. Par exemple, la potentialisation de la réponse motrice observée après un train à haute fréquence pourrait en fait être la résultante d'un phénomène inhibiteur portant sur l'inhibition intracorticale gabaergique, plutôt qu'une activation directe de l'excitabilité du cortex moteur (Di Lazzaro *et al.*, 2004; Lefaucheur, 2008b; Ziemann, 2004).

Sur le plan des perspectives thérapeutiques, l'intérêt de la rTMS réside principalement dans la persistance des effets qui peuvent être observés bien au-delà de la durée de la stimulation. La durée de ce post-effet augmente avec le nombre de chocs délivrés et peut

persister jusqu'à plusieurs dizaines de minutes après l'arrêt du train de stimulation. À nouveau, cette dissociation entre la durée de la stimulation et celle de l'effet biologique rappelle les données de l'expérimentation animale faisant état d'une augmentation durable de l'efficacité synaptique après stimulation par trains répétitifs à haute fréquence. L'hypothèse la plus fréquemment avancée pour expliquer ce phénomène est donc que la rTMS modifierait l'efficacité synaptique au sein des réseaux corticaux, à l'instar des mécanismes de LTP et LTD décrits pour des préparations hippocampiques *in vitro*. Toutefois, seuls des arguments indirects et des caractéristiques communes entre les effets de la rTMS et ceux de LTP et LTD rendent à l'heure actuelle cette hypothèse plausible (Lefaucheur, 2009; Ziemann, 2004). D'après certains auteurs, les phénomènes LTP et LTD-like seraient reflétés par la variation de l'amplitude des PEM, tandis que les changements du seuil moteur correspondraient à la plasticité intrinsèque (Delvendahl *et al.*, 2012).

### **3.2 – DIFFERENTS TYPES DE rTMS**

Comme nous venons de le voir, on distingue les protocoles « classiques » en fonction de leur fréquence de stimulation de plus ou moins de 5 Hz, basés sur une stimulation tonique régulière à basse fréquence, par exemple 1 Hz, ou sur des bouffées de stimulation plus rapide, par exemple 10 Hz, séparées de pauses. Cependant, de nouveaux protocoles de rTMS ont été proposés. C'est notamment le cas de la stimulation thêta burst (TBS), habituellement composée de triplets d'impulsions à 50 Hz, répétés 5 fois par seconde (Huang *et al.*, 2005a), qui correspond en fait à un pattern de stimulation utilisé depuis de nombreuses années en recherche fondamentale pour induire des phénomènes de LTP et LTD.

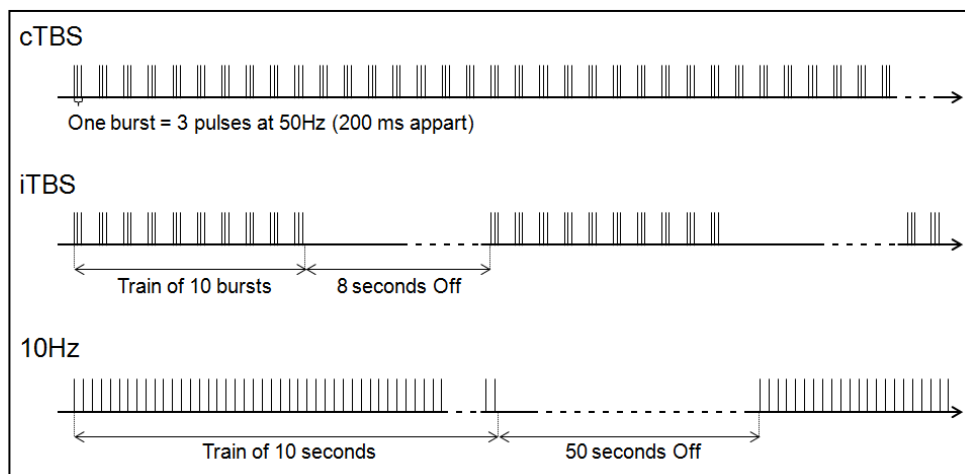
Pour les stimulations hautes fréquences, comme indiqué précédemment, les impulsions sont appliquées par trains séparés de pauses. Pour une rTMS à 10 Hz, il est classique de faire 10 secondes de stimulation (soit 100 impulsions), suivie d'une pause de 20 à 50 secondes avant le train suivant. Selon les protocoles, 500 à 4000 impulsions sont délivrées en une séance. L'augmentation de la durée des intervalles inter-train limite l'échauffement de la bobine et réduit le risque de déclencher une crise d'épilepsie.

Dans ce travail de thèse, trois protocoles de rTMS ont été employés. Le protocole de stimulation à haute fréquence est identique au protocole utilisé dans plusieurs études et a démontré son efficacité antalgique, tant chez des volontaires sains (de Andrade *et al.*, 2011a; Nahmias *et al.*, 2009a) que chez des patients fibromyalgiques (Mhalla *et al.*, 2011). Une séance

de stimulation était composée de 15 trains de 10 secondes à 10Hz, séparés par un intervalle inter-train de 50 secondes, pour un total de 1500 impulsions.

La TBS peut être appliquée de façon continue (cTBS) ou intermittente (iTBS). Dans la première utilisation de cette technique, les 2 protocoles comportaient un total de 600 impulsions. C'est ce nombre d'impulsions qui a été utilisé dans la très grande majorité des études et qui conduit à un phénomène LTD-like lors d'une stimulation continue et un phénomène LTP-like lors d'une stimulation intermittente. La reproductibilité de cet effet prolongé au-delà de la stimulation n'est pas toujours bonne et un point de mesure 5 minutes après la fin de la stimulation semble donner des résultats un peu plus constants qu'à d'autres temps de mesure (Vernet *et al.*, 2013). D'autre part, il est difficile de prolonger la durée de l'effet au-delà de la stimulation. Doubler le nombre d'impulsions a montré un effet opposé sur l'excitabilité entre deux protocoles, utilisant 600 ou 1200 impulsions (Gamboa *et al.*, 2010a). Répéter le protocole 2 fois de suite, séparé par un intervalle de temps de quelques minutes a donné des résultats contradictoires, certains auteurs décrivant un effet prolongé, tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence une durée d'effet plus longue (Gamboa *et al.*, 2011; Goldsworthy *et al.*, 2012a).

Ainsi, les 3 protocoles de stimulation choisis sont supposés induire une facilitation de l'excitabilité corticale : rTMS classique haute fréquence (10 Hz), iTBS en 600 impulsions et cTBS en 1200 impulsions (**Figure I.7**).



**Figure I.7 : Représentation schématique des différents types de rTMS utilisés.** cTBS = Stimulation Thêta Burst continue prolongée (1200 impulsions) ; iTBS = Stimulation Thêta Burst intermittente (600 impulsions) ; 10 Hz = rTMS à haute fréquence (1500 impulsions)

### 3.3 – ORIENTATION DE LA BOBINE

En pratique, avec une bobine en forme de 8, l'intensité seuil la plus basse pour évoquer une réponse motrice est obtenue lorsque le stimulus induit un courant postéro-antérieur perpendiculaire au sillon central, c'est-à-dire avec une poignée orientée à 45° vers l'arrière et latéralement. Avec une orientation inverse, c'est-à-dire antéropostérieure, le temps de latence de la réponse augmente de quelques millisecondes, ce qui suggère une activation via des ondes indirectes tardives (Lefaucheur, 2008b). Lorsque le courant induit est orienté selon la direction latéro-médiane, l'activation directe des cellules pyramidales est facilitée, avec la génération d'ondes directes (ondes D). Ces données ne sont vraies que si le champ magnétique délivré est monophasique, comme c'est le cas généralement des stimuli en choc unique. En revanche, la rTMS impose une forme de stimulus biphasique, ce qui conduit à des effets plus complexes au niveau des neurones corticaux. Il a ainsi été montré que dans la région motrice primaire contrôlant les muscles de la main, alors que le stimulus monophasique a une efficacité maximale pour une direction postéro-antérieure du courant, c'est l'orientation inverse de la bobine qui produira l'effet le plus efficace pour un stimulus biphasique (Kammer *et al.*, 2001). L'hypothèse la plus probable est que la seconde phase du stimulus est la plus à même d'influencer les circuits neuronaux (Di Lazzaro *et al.*, 2004). Ainsi la multiplicité des configurations géométriques corticales et du courant généré par le champ magnétique délivré rend très complexe la modélisation du schéma d'activation axonale produit par la TMS. La seule chose certaine est que la TMS produit une excitation axonale et joue sur des circuits neuronaux avec un effet biologique possiblement induit très à distance du site de stimulation.

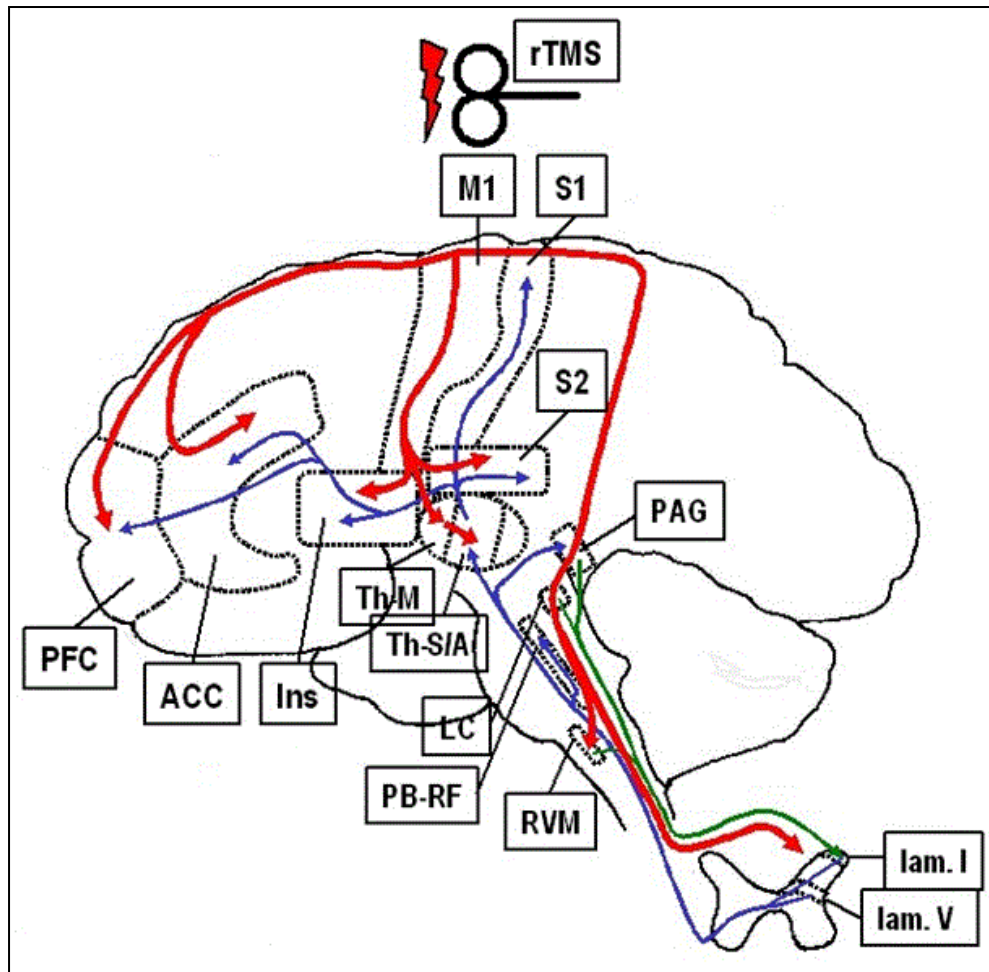
# III – LA rTMS A VISEE ANTALGIQUE

## 1 – CIBLES CORTICALES ET MECANISMES D’ACTION SUPPOSES

Il existe des preuves de l’efficacité antalgique de la rTMS lors de la stimulation du cortex moteur primaire (M1). Certaines études ont également montré un effet lors de la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC).

Le mode d’action de la rTMS ciblant M1 semble comparable à celui de la stimulation épidurale implantée, sans être strictement identique. L’action antalgique n’est pas directement liée à l’activation des neurones moteurs pyramidaux de M1, mais implique différentes structures à distance de la zone stimulée, telles que le cortex prémoteur dorsal, l’aire motrice supplémentaire, le cortex somatosensoriel primaire (S1), le cortex cingulaire antérieur, les noyaux gris centraux et le cervelet (voir **Figure I.8**). En effet, seuls 40% des neurones de M1 projettent directement sur les motoneurons au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière, via le faisceau pyramidal. La majorité des neurones de M1 projette en fait sur d’autres structures, impliquées dans la régulation du mouvement (noyau rouge, noyau caudé, putamen, cortex M1 controlatéral via le corps calleux et cervelet), la régulation du système nerveux autonome (rostral ventrolateral medulla, noyau du tractus solitaire, noyau moteur dorsal du vague), mais aussi sur l’aire S1 ipsilatérale ou le noyau réticulaire latéral. La rTMS est ainsi susceptible de moduler des aspects sensori-discriminatifs ou émotionnels de la douleur. Plusieurs études ont également mis en évidence l’activation des systèmes opioïdiques lors de la stimulation corticale (de Andrade *et al.*, 2011a; Maarrawi *et al.*, 2007, 2013). De plus, l’injection de kétamine (antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate) réduit significativement l’effet antalgique de la rTMS, suggérant la mise en jeu de phénomènes LTP-like dans ce processus (Ciampi de Andrade *et al.*, 2014).

La plupart des auteurs ont étudié l’effet antalgique de la stimulation du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse dans des cas de douleurs neuropathiques focales. Cependant, certaines ambiguïtés subsistent quant à cette approche. Notamment, l’effet antalgique maximal ne semble pas être obtenu en stimulant la représentation de la zone douloureuse au niveau du cortex moteur, mais plutôt une zone adjacente (Lefaucheur *et al.*, 2004). Par ailleurs, il a aussi été montré qu’une stimulation corticale motrice unilatérale pouvait produire des effets antalgiques diffus, notamment dans des conditions de douleurs non-neuropathiques ou provoquées (Nahmias *et al.*, 2009a).



**Figure I.8 : Structures nerveuses et voies potentiellement impliquées dans l'effet antalgique de la stimulation de M1.** En bleu: voies ascendantes de la douleur; En vert: voies descendantes de modulation de la nociception; En rouge: sites potentiels de l'action antalgique après rTMS de M1. *Abbreviations:* ACC, *anterior cingulate cortex*; Ins, *insular cortex*; lam, *lamina*; LC, *locus coeruleus*; M1, *primary motor cortex*; PAG, *periaqueductal grey matter*; PB-RF, *parabrachial nucleus and reticular formation*; PFC, *prefrontal cortex*; rTMS, *repetitive transcranial magnetic stimulation*; RVM, *rostral ventromedial medulla*; S1, *primary sensory cortex*; S2, *secondary sensory cortex*; Th-M, *motor thalamic nuclei* (ventral latéral et ventral antérieur); Th-S/A, *sensory and associative thalamic nuclei* impliqué dans la douleur (ventral postérieur, ventral médial, médial dorsal et intralaminaire). Tiré de (Lefaucheur, 2006).

En ce qui concerne la stimulation du dlPFC, là encore, l'effet antalgique n'est probablement pas lié à une action locale au site de stimulation. Un effet à distance a notamment été décrit lors de la stimulation par tDCS, la stimulation du dlPFC gauche entraînant une diminution de l'activité neuronale dans les 2 thalami (Stagg *et al.*, 2013). L'activité d'autres zones corticales peut être probablement modulée par la stimulation du dlPFC. Quant à l'implication des systèmes opioïdiques par la stimulation de cette cible, les résultats sont



discordants selon deux études récentes (de Andrade *et al.*, 2011a; Taylor *et al.*, 2012). Aussi, il est possible que l'effet antalgique obtenu après stimulation du M1 ou du dlPFC ne soit pas lié à la mise en jeu des mêmes voies de contrôle de la douleur.

Le fait que la stimulation unilatérale du M1 ou du dlPFC induise un effet analgésique bilatéral (Xavier Moisset *et al.*, 2015; Nahmias *et al.*, 2009a; Passard *et al.*, 2007a) est compatible avec la mise en jeu des systèmes de modulation de la douleur organisés dans le diencéphale et/ou des contrôles descendants (e.g. (França *et al.*, 2013; Lefaucheur, 2008a; Pagano *et al.*, 2011).

En principe, les effets analgésiques de la rTMS de M1 pourraient impliquer une inhibition de la transmission du signal nociceptif au niveau spinal. Des études électrophysiologiques anciennes chez l'animal ont montré l'implication directe du cortex moteur dans la modulation de l'intégration des informations sensorielles (Kuypers, 1987) et ont souligné le rôle de l'inhibition pré-synaptique des neurones trigémino- ou spino-thalamiques (Guo and Hu, 2014). Cependant, les résultats d'études réalisées chez des volontaires sains montrant l'absence d'effet de la stimulation de M1 sur le réflexe nociceptif de flexion RIII, considéré comme une mesure fiable de la nociception au niveau spinal chez l'Homme (Sandrini *et al.*, 2005), ne sont pas en faveur d'une modulation du message nociceptif au niveau spinal via une action directe de contrôles descendants issus du cortex moteur (Mylius *et al.*, 2007; Nahmias *et al.*, 2009a). D'autre part, plusieurs études de neuroimagerie ont mis en évidence que les modifications hémodynamiques induites par la rTMS ou la stimulation implantée de M1 ne se limitent pas au système moteur, mais implique au contraire un ensemble de zones corticales et sous-corticales (cingulum, insula, cortex préfrontal et orbitofrontal, thalamus et striatum), impliquées dans l'intégration et la modulation de la douleur (Bestmann *et al.*, 2004; García-Larrea *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 1995, 2007; Strafella *et al.*, 2001, 2003). De façon intéressante, la stimulation de M1 induit des changements dans des structures cérébrales plus spécifiquement impliquées dans la gestion de la composante affective et émotionnelle de la douleur, tels que les cortex insulaires et cingulaires, ce qui pourrait expliquer les effets de la stimulation de M1 sur la composante affective de la douleur notée chez les patients douloureux chroniques (Passard *et al.*, 2007a; Picarelli *et al.*, 2010).

Le rôle des contrôles descendants inhibiteurs « classiques », prenant leur origine dans le tronc cérébral, a été suggéré (Lefaucheur, 2006). Cette hypothèse était basée principalement sur l'analogie potentielle des mécanismes d'actions de la rTMS et de la stimulation épидurale du cortex moteur, connu pour induire une activation de structures du tronc cérébral impliqués dans les contrôles descendants inhibiteurs, telles que la substance grise périaqueducale (PAG) (Maarrawi *et al.*, 2007; Pagano *et al.*, 2012; Peyron *et al.*, 2007) et une diminution du réflexe nociceptif de flexion RIII chez des patients implantés pour une douleur neuropathique (García-Larrea *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 1995). Au contraire, le fait que la rTMS de M1 n'induit pas de changement du réflexe RIII (Mylius *et al.*, 2007; Nahmias *et al.*, 2009a) chez des volontaires sains ne supporte pas cette hypothèse. Cependant, ces études réalisées sur des volontaires sains n'incluaient qu'une séance de rTMS et de ce fait, il n'est pas possible d'exclure la possibilité que la mise en jeu de ces systèmes de contrôles descendants inhibiteurs nécessite plusieurs séances de stimulation ou que l'activation de ces système n'ait un rôle significatif que chez les patients douloureux chroniques qui présentent une altération de ces mécanismes descendants de modulation de la douleur. Les résultats d'une étude récente chez des patients diabétiques présentant une polyneuropathie douloureuse, montrant une réduction du réflexe RIII après la réalisation de 5 séances consécutives de rTMS en regard de M1 est compatible avec cette hypothèse (Onesti *et al.*, 2013).

L'implication des contrôles descendants a également été explorée en évaluant l'effet de la rTMS sur les contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (Diffuse Noxious Inhibitory Controls, DNIC). Des études chez l'animal et chez l'homme ont montré que l'inhibition d'une douleur par un stimulus nociceptif hétérotopique impliquait l'activation des DNIC, sous-tendus par une boucle spino-bulbo-spinale et qui peut être testée en mesurant l'inhibition d'un stimulus test douloureux induite par l'application concomitante d'un second stimulus nociceptif hétérotopique. Les effets de la rTMS de M1 sur l'inhibition d'un stimulus test correspondant à une douleur au chaud sur la main par un stimulus conditionnant correspondant à du froid douloureux au niveau du pied a été testée chez des volontaires sains. Il n'existait pas de modification significative de l'inhibition dépendante des DNIC suite à une rTMS de M1, suggérant que ce système de modulation n'est pas impliqué directement dans les effets analgésiques de la rTMS (Xavier Moisset *et al.*, 2015). Là encore, ces résultats obtenus chez des volontaires sains doivent être interprétés prudemment et ne reflètent pas obligatoirement les mécanismes à l'œuvre chez les patients

souffrant de douleurs chroniques. Ainsi, dans une étude récente portant sur des patients présentant un syndrome de douleurs myofasciales chroniques, il a été montré que la modulation de la douleur par une stimulation conditionnante (qui ne correspond pas nécessairement à la mise en jeu d'un contrôle descendant inhibiteur) été augmentée après une rTMS (Dall'Agnol *et al.*, 2014).

En ce qui concerne la rTMS du dIPFC, son rôle dans la modulation de la douleur a été établi il y a plus de 10 ans dans des études expérimentales, via ses connexions avec le système limbique et les structures du tronc cérébral impliquées dans les contrôles descendants (Craggs *et al.*, 2007; Lorenz *et al.*, 2003). Des études de neuroimagerie fonctionnelle réalisées chez l'homme ont confirmé que, comme pour les stimulations de M1, la rTMS du dIPFC induit des changements de l'activité de tout un réseau de structures impliquées dans l'intégration et la modulation du signal douloureux, et qui incluent le thalamus, le tronc cérébral, l'insula et le cortex cingulaire (Li *et al.*, 2004; Martin *et al.*, 2013). Comme la stimulation de M1, la stimulation du dIPFC n'était pas associée à une modification du réflexe RIII, suggérant que l'effet antalgique n'est pas directement lié à une activation de contrôles descendants inhibiteurs, en tout cas chez les volontaires sains (Nahmias *et al.*, 2009a).

Ainsi, il est probable que l'effet analgésique diffus induit par la rTMS du dIPFC (et probablement aussi de M1) dépende de mécanismes autres que celui de l'activation d'un réseau de modulation descendant « classique », telles que des modulations à un autre niveau dans le diencephale (par exemple via des boucles cortico-thalamiques). Des études complémentaires, en particulier chez l'animal, sont nécessaires pour poursuivre l'exploration de ces mécanismes.

Les systèmes de modulation de la douleur impliquent de nombreux neurotransmetteurs (Besson, 1999; Millan, 2002). Les opioïdes endogènes, qui sont produits de façon diffuse au sein des systèmes somatosensoriels (Peng *et al.*, 2012), sont connus depuis longtemps pour jouer un rôle majeur dans la modulation de la douleur (Besson, 1999; Millan, 2002). De ce fait, il a été proposé que le système opioïde endogène pourrait être impliqué dans l'action analgésique de la rTMS. Le rôle des systèmes opioïdes endogènes a été exploré en comparant l'influence de l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, la naloxone, ou d'un placebo sur l'effet antalgique de la rTMS de M1 ou du dIPFC (de Andrade *et al.*, 2011a). Chez ces volontaires sains, une réduction significative de l'effet

analgésique de la rTMS de M1 sur la douleur au froid a été observé après administration de naloxone, supportant l'implication des opioïdes endogènes dans l'action antalgique de la rTMS. Comme indiqué précédemment, la stimulation de M1 induit des changements dans l'activité de plusieurs aires diencephaliques impliquées dans la perception de la douleur, telles que le thalamus, le cingulum antérieur, l'insula et le cortex préfrontal (Bestmann *et al.*, 2004; García-Larrea *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 1995). Toutes ces aires cérébrales sont riches en récepteurs opioïdes (Baumgärtner *et al.*, 2006; Peckys and Landwehrmeyer, 1999) et des études réalisées chez l'animal ont montré que des micro-injections de morphine directement dans ces structures induisaient des effets antinociceptifs (Cohen and Melzack, 1985; Ma *et al.*, 1992). De ce fait, il est possible que les effets analgésiques de la rTMS de M1 consiste en la modulation, via les systèmes opioïdiques, de l'activité de neurones localisés dans une ou plusieurs de ces zones corticales ou sous-corticales.

Les mécanismes neuropharmacologiques de l'action de la rTMS pourraient dépendre du site de stimulation. En effet, l'action analgésique produit après rTMS du dlPFC/PMC n'était pas modifiée par la naloxone dans une étude (de Andrade *et al.*, 2011a). Cependant, cette conclusion nécessite une confirmation car des résultats contradictoires existent également (Taylor *et al.*, 2012, 2013).

Au total, ces résultats sont en accord avec ceux de Marrawi et collaborateurs (Marrawi *et al.*, 2007, 2013) montrant que la stimulation épидurale du cortex moteur était associée avec une diminution de la disponibilité des récepteurs opioïdes dans plusieurs aires cérébrales. Ces résultats correspondent aussi avec des expériences menées chez le rat, montrant que la naloxone diminue l'effet antinociceptif de la stimulation électrique du cortex moteur (Fonoff *et al.*, 2009). Ainsi, bien qu'il existe des différences évidentes dans leur mode d'activation du cortex, la rTMS et la stimulation électrique de M1 pourraient partager certains mécanismes d'action.

Il existe très peu d'autres données concernant la pharmacologie des effets analgésiques induits par la rTMS. Il a été montré que les effets analgésiques obtenus après stimulation de M1 ou du dlPFC sont réduits après administration de kétamine, suggérant un rôle des systèmes glutamatergiques impliquant les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans l'effet analgésique de la rTMS (voir plus bas). Concernant le GABA, des données d'IRM fonctionnelle obtenues chez l'homme (Bestmann *et al.*, 2004) et des données issues de modèles animaux (Cha *et al.*, 2013; Lucas *et al.*, 2011; Pagano *et al.*, 2012) ont montré une modulation de l'activité

thalamique après stimulation de M1, impliquant possiblement le noyau inhibiteur GABAergique de la zona incerta.

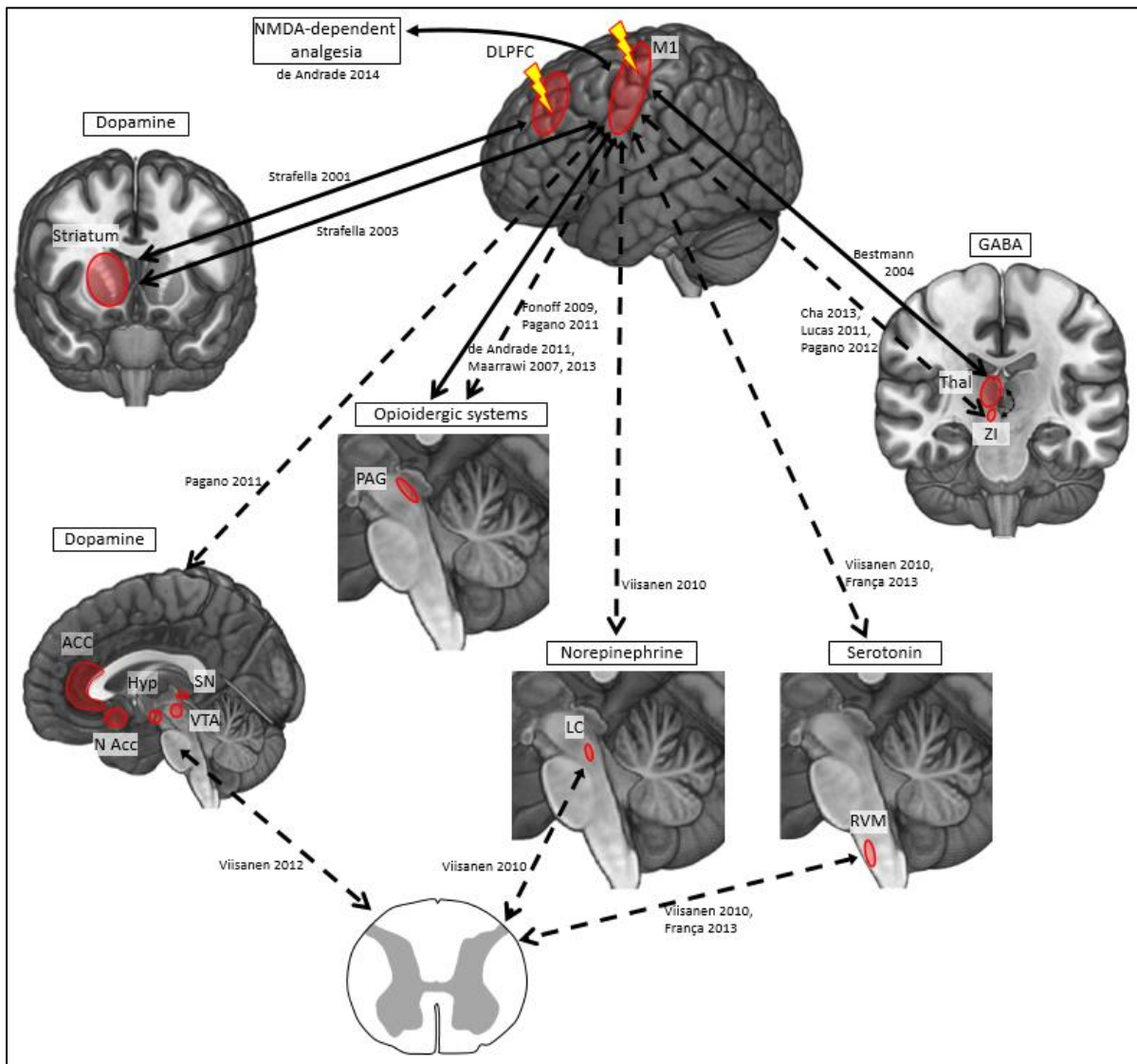
Les rTMS de M1 et du dlPFC sont toutes deux capables d'induire une libération de dopamine dans des structures sous-corticales ou corticales, notamment le cingulum antérieur et l'insula (Strafella *et al.*, 2001, 2003; Viisanen *et al.*, 2012). Néanmoins, il a récemment été suggéré que la douleur inhibe plutôt qu'elle active les contrôles descendants dopaminergiques pour produire un effet antinociceptif (Abdallah *et al.*, 2015). Bien que le mode d'action exact de la dopamine dans la modulation de la douleur soit seulement partiellement connu, il a été montré qu'une variation dans le gène du récepteur D2 à la dopamine contribue aux variations individuelles dans les effets analgésiques de la rTMS chez les sujets sains (Jääskeläinen *et al.*, 2014).

Il est probable que d'autres neurotransmetteurs, participant à la modulation de la douleur (Benarroch, 2008), soient impliqués dans les effets analgésiques de la rTMS. Par exemple, il a été montré que la stimulation de M1 résulte en la libération de sérotonine (Lee *et al.*, 2013; Viisanen and Pertovaara, 2010b) alors que la voie noradrénergique coeruleo-spinale ne semble avoir qu'un rôle minimal, si elle en a un, dans la modulation spinale (Viisanen and Pertovaara, 2010a). Il existe cependant très peu de données concernant ces neurotransmetteurs. Les principaux résultats concernant le mode d'action de la stimulation corticale sont résumés dans la **figure I.9** et le **tableau I.1**.

**Figure I.9. Principaux systèmes modifiés par les stimulations de M1 et du dlPFC probablement impliqués dans les effets analgésiques.**

Les flèches pleines indiquent des résultats obtenus chez l'Homme et celles en pointillés, ceux obtenus chez l'animal.

ACC: anterior cingulate cortex; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; Hyp: Hypothalamus; ISI: inter-stimulus interval; LC: locus coeruleus; M1: primary motor cortex; N Acc: Nucleus accumbens; RVM: rostral ventromedial medulla; SN: Substantia nigra; Thal: Thalamus; VTA: ventral tegmental area; ZI: zona incerta.



**Tableau I.1. Résumé des caractéristiques principales des études sur les mécanismes d'action de la rTMS à visée antalgique.**

**A/ Etudes précliniques**

First author	Date	Stimulation	Subjects	Acute or chronic pain	Other informations
Abdallah	2015	NA	Rats	Acute pain	GABAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia
Cha	2013	EMCS	Rats	Spinal cord injury	Increased spontaneous activity in 35% of ZI neurons; Suppressed spontaneous activity in 58% of posterior thalamus neurons; GABA-A involvement
Cohen	1985	NA	Rats	Acute pain (formalin)	Microinjection of morphine into the area of the habenula and dorsal posteromedial thalamus produces analgesia
Fonoff	2009	EMCS	Rats	Acute pain	Opioid receptors blockade by naloxone abolished the increase in nociceptive threshold induced by MCS
França	2013	EMCS	Rats	Acute pain (mechanical)	Somatotopic antinociceptive effect mediated, at least in part, by the activation of descendent inhibitory pain pathway (immunolabeling). Decrease in the expression of early genes in the superficial laminae of the spinal cord.
Kuypers	1987	NA	Macaque monkeys	NA	Physiology (tracing techniques)
Lee	2013	M1 pyramidal neurons activation (optogenetics)	Mice	NA	Activation of 5HT3aR interneurons in S1
Lucas	2011	EMCS	Rats	Spinal cord injury	Stimulation of the ZI mimics the effects of MCS; inactivation of ZI blocks the effects of MCS
Ma	1992	NA	Rats	NA	Periaqueductal gray, nucleus accumbens and habenula are interconnected and play a role in opioid-related analgesia
Pagano	2012	EMCS	Rats	NA	Inhibition of thalamic sensory neurons and disinhibition of neurons in the periaqueductal gray (immunolabelling)
Peckys	1999	NA	Human tissues	NA	Expression of opioid receptor messenger RNA in the human CNS (in situ hybridization study)
Peng	2012	NA	Human tissues	NA	Opioid receptor expression in human brain (quantitative PCR)
Viisanen	2012	EMCS	Rats	Spinal nerve ligation	Blocking spinal dopamine D2 receptors or A11 neurons inhibited MCS-induced analgesia.
Viisanen	2010	EMCS	Rats	Spinal nerve ligation	Spinal antinociception was reduced following block of the RVM with a GABA(A) receptor agonist, or following intrathecal administration of a 5-HT(1A) receptor antagonist
Viisanen	2010	EMCS	Rats	Spinal nerve ligation	Lidocaine block of the Locus Coeruleus or block of descending noradrenergic influence by intrathecal administration of a alpha(2)-adrenoceptor antagonist failed to produce a significant attenuation of the spinal antinociceptive effect

## B/ Etudes conduites chez des sujets sains

First author	Date	Stimulation	Subjects	Acute or chronic pain	Other informations
Arai	2007	10Hz rTMS over M1	11 healthy volunteers	NA	MEPs were enhanced for a few minutes after rTMS (stronger enhancement evoked after monophasic rTMS)
Baumgärtner	2006	NA	11 healthy volunteers	NA	High opiate receptor binding potential in ACC, MCC and operculo-insular cortex (PET study)
Bestmann	2004	3,125Hz rTMS over M1/S1	12 healthy volunteers	NA	Subthreshold rTMS activates distant brain areas: SMA, dorsal premotor cortex, cingulate motor area, putamen and thalamus (fMRI study)
Ciampi de Andrade	2014	10Hz rTMS over DLPFC or M1	36 healthy volunteers	Cold pain	RTMS-induced analgesia depends on NMDA glutamate receptors after both M1 and DLPFC stimulations; absence of cortical excitability modification
Daskalakis	2006	1, 10 or 20Hz rTMS over M1	12 healthy volunteers	NA	rTMS increases cortical inhibition, particularly in subjects with reduced baseline inhibition, a finding consistent with the concept of homeostatic plasticity
de Andrade	2011	10Hz rTMS over M1 or DLPFC	36 healthy volunteers	Acute pain	Naloxone decreased the analgesic effects of M1 rTMS, but did not change the effects of DLPFC rTMS
de Jesus	2014	1 or 20Hz rTMS over M1	66 healthy volunteers	NA	Only 6000 pulses of 20 Hz rTMS lead to a lengthening of the cortical silent period; No changes to excitability measures.
Gaede	2014	18Hz rTMS of the left DLPFC or 5Hz rTMS of M1 (H-coil)	13 healthy volunteers	NA	BDNF serum concentration decreased significantly after M1 and DLPFC stimulations
Jung	2008	10Hz rTMS over M1	20 healthy volunteers	NA	Enhancement of ICI and suppression of ICF were observed bilaterally for more than 90 min after 5s of 10-Hz rTMS
Lorenz	2003	NA	14 healthy volunteers	Acute pain (heat ± capsaicine)	DLPFC connectivity (PET study)
Martin	2013	10Hz rTMS over PFC	23 healthy volunteers	Acute pain	Increased activity in the posterior cingulate gyrus, precuneous, right superior frontal gyrus, right insula, and bilateral postcentral gyrus (fMRI study)
Moisset	2015	10Hz and prolonged cTBS rTMS over M1	14 healthy volunteers	Acute pain (cold)	Prolonged cTBS was more analgesic than 10 Hz rTMS; No effect on conditioned pain modulation; Absence of cortical excitability modulation
Mylius	2007	10 Hz rTMS over M1	12 healthy volunteers	RIII reflex	Absence of RIII reflex modulation
Nahmias	2009	10Hz rTMS over M1 or DLPFC	26 healthy volunteers	Acute	Diffuse and selective analgesic effects; lack of effect on the RIII reflex
Schaller	2014	25Hz rTMS of the left DLPFC	44 healthy volunteers	NA	Significant decrease of BDNF during active rTMS
Strafella	2001	10Hz rTMS over left DLPFC	8 healthy volunteers	NA	Release of endogenous dopamine in the ipsilateral caudate nucleus (PET study)
Strafella	2003	10Hz rTMS over left M1	6 healthy volunteers	NA	Release of endogenous dopamine in the ipsilateral putamen (PET study)
Taylor	2012	10Hz rTMS over left DLPFC	24 healthy volunteers	Acute pain (thermal)	rTMS reduced hot pain and hot allodynia; Naloxone reduced this analgesic effect



Taylor	2013	10Hz rTMS over left DLPFC	14 healthy volunteers	Acute pain (thermal)	rTMS reduced hot allodynia; Analgesia was associated with diminished BOLD signal in the ACC, thalamus, midbrain, and medulla during pain. Naloxone abolished rTMS-induced analgesia, as well as rTMS-induced attenuation of BOLD signal response to painful stimuli
--------	------	---------------------------	-----------------------	----------------------	---

### C/ Etudes conduites chez des patients

First author	Date	Stimulation	Subjects	Acute or chronic pain	Other informations
André-Obadia	2008	20Hz rTMS over M1	28 patients	Chronic neuropathic pain	Postero-anterior current reduced pain, maximum effect at day 3 after a single session
André-Obadia	2006	1Hz and 20Hz rTMS over M1	12 patients	Chronic pain	20Hz rTMS is more effective than 1Hz; strong placebo effect
André-Obadia	2011	20Hz rTMS over M1	45 patients	Neuropathic pain	Sham rTMS induces significant analgesia only when preceded by a successful active stimulation
Craggs	2007	NA	9 patients	Chronic pain (IBS)	Placebo analgesia (fMRI connectivity study)
Dall'Agnol	2014	10Hz rTMS over M1	24 patients	Chronic myofascial pain	Non-significant increase in serum BDNF but higher level than in the placebo-rTMS group; Conditioned pain modulation increase (both conditioning and test stimulus being performed on upper limbs, making it possible to involve a segmental pain control)
Garcia-Larrea	1999	EMCS	10 patients	Chronic pain	EMCS activates distant brain areas: CBF increases in thalamus, anterior cingulate/orbitofrontal cortex, anterior insula and upper brainstem (PET study)
Hosomi	2013	5Hz rTMS over M1	21 patients	Central post-stroke pain	ICF in the responders significantly increased after rTMS
Hosomi	2013	5Hz rTMS over M2	70 patients	Neuropathic pain	Daily high-frequency rTMS of M1 transiently provides modest pain relief in NP patients.
Jääskeläinen	2014	10Hz rTMS over DLPFC or M1	16 patients + 29 healthy volunteers	Neuropathic orofacial pain	Genetic regulation of dopamine receptor D2 function seems to influence pain sensitivity, its modulation by rTMS, and susceptibility to neuropathic pain
Kirveskari	2010	NA	8 patients, 8 healthy volunteers	Complex regional pain syndrome	Continuous pain in CRPS is associated with attenuated motor cortex reactivity to 20Hz painful laser stimulation
Lefaucheur	2001	10Hz rTMS over M1	14 patients	Chronic pain	A significant pain decrease was observed up to 8 days after rTMS sessions; maximum effect is achieved after 2 to 3 days
Lefaucheur	2006	1Hz or 10Hz rTMS over M1	22 patients	Chronic pain	Chronic neuropathic pain was associated with motor cortex disinhibition; analgesic effects were correlated with the restoration of defective intracortical inhibitory processes
Lefaucheur	2004	10Hz rTMS over M1	60 patients	Neuropathic pain	Transient relief of chronic pain; the target for rTMS procedure in pain control may not be the area corresponding to the painful zone but an adjacent one
Li	2004	1Hz rTMS over left PFC	14 depressed patients	NA	Connections of PFC with limbic regions: Increased activity in PFC, hippocampus, thalamus, putamen, pulvinar and insula (fMRI study)
Maarawi	2007	EMCS	8 patients	Chronic pain	Release of endogenous opioids in brain structures involved in the processing of acute and chronic pain: aMCC, PAG, PFC, and cerebellum (PET study)
Maarawi	2013	EMCS	15 patients	Chronic pain	Preoperative opioid-receptor availability was related to the efficacy of MCS (PET study)

Mhalla	2010	NA	46 patients, 21 healthy volunteers	Fibromyalgia	Patients had lower ICF and ICI, these lower values being correlated with fatigue, catastrophizing and depression
Mhalla	2011	10Hz rTMS over M1	40 patients	Fibromyalgia	Repeated sessions allow long-term maintenance of the analgesic effects (25 weeks); improvement in quality of life was directly correlated with changes in ICI
Onesti	2013	20Hz deep rTMS (H-coil) over M1	25 patients	Chronic pain (diabetic neuropathy)	Analgesic effects; Decreased RIII reflex area
Passard	2007	10Hz rTMS over M1	30 patients	Fibromyalgia	Analgesic effects were observed from the fifth stimulation onwards; effects of rTMS were more long-lasting for affective than for sensory pain
Peyron	1995	EMCS	2 patients	Chronic pain	Analgesic effects were somatotopically distributed; Absence of RIII reflex modulation; Activation of distant brain areas (PET study)
Peyron	2007	EMCS	19 patients	Chronic pain	MCS may involve prefrontal, orbitofrontal and ACC as well as basal ganglia, thalamus and brainstem (PET study)
Picarelli	2010	10Hz rTMS over M1	23 patients	Complex regional pain syndrome	Positive effect in sensory-discriminative and emotional-affective aspects of pain
Schwenkreis	2010	NA	46 patients, 14 healthy volunteers	26 osteoarthritis, 20 neuropathic pain	Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain
Schwenkreis	2003	NA	25 patients, 20 healthy volunteers	Complex regional pain syndrome	Significant reduction of ICI on both sides of patients with CRPS compared with control subjects

aMCC: anterior middle cingulate cortex; CBF: cerebral blood flow; (DL)PFC: (dorsolateral) prefrontal cortex; ICI: intra-cortical inhibition; EMCS: electrical motor cortex stimulation; fMRI: functional MRI; LC: Locus coeruleus; PAG: periaqueductal gray; PET: Positron Emission Tomography; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; RVM: Rostral Ventromedial Medulla; SMA: supplementary motor area; ZI: zona incerta

## 2 – INTENSITE DE STIMULATION

Lors de la rTMS du cortex moteur, l'intensité de stimulation est en général inférieure au seuil moteur, car les fibres et voies nerveuses dont l'activation est requise pour générer l'effet antalgique sont plus superficielles ou ont un seuil de recrutement plus bas que les fibres et voies motrices cortico-spinales. Ceci facilite la réalisation de protocoles en aveugle et limite le risque de crises d'épilepsie. On trouve dans la littérature des intensités de stimulation comprises entre 70% et 110% du RMT, ou entre 80 et 130% de l'AMT. En pratique, une intensité de stimulation de 80% ou 90% du RMT est la configuration la plus classique. Dans ces conditions, les séances sont réellement indolores, bien qu'une gêne modérée puisse être ressentie en raison de la contraction des muscles faciaux dans le champ de la stimulation.

La rTMS appliquée au niveau du dlPFC est réalisée, selon les équipes, à une intensité située entre 80 et 120% du RMT. Pour les intensités les plus fortes, la stimulation est généralement ressentie comme pénible, voire douloureuse.

## 3 – LA DOULEUR EXPERIMENTALE

On recense à l'heure actuelle plus de 20 publications concernant l'étude de l'effet de la rTMS sur des douleurs aiguës expérimentales chez des volontaires sains (Mylius *et al.*, 2012). Les protocoles sont très variables, tant dans la fréquence que dans l'intensité de stimulation, ou dans la zone ciblée. Il existe également une certaine imprécision concernant la zone stimulée notamment lorsqu'elle est non-motrice et qu'aucun système de neuronavigation n'a été utilisé. On pourra retenir un effet antalgique préférentiel sur le seuil de douleur au froid après application d'une stimulation à haute fréquence du cortex moteur. Le **tableau I.2** résume les principales caractéristiques de ces études réalisées contre placebo.

**Tableau I.2 : Principales caractéristiques des études de rTMS portant sur la douleur aigüe expérimentale.**

Référence	Sujets	Protocole rTMS	Zone cible (neuronavigation)	Effet sur l'excitabilité	Type de douleur	Effet sur la douleur
(Borckardt <i>et al.</i> , 2007)	10 + 10 (actif + placebo)	10Hz, 300p, 100%RMT	dIPFC gauche (non)	NA	Seuil de douleur au chaud	Variation minimale vers une antalgie
(Borckardt <i>et al.</i> , 2011)	65 (1 session active et 1 placebo chacun)	1 Hz 80 ou 100%RMT, 10Hz 80% ou 100%RMT, iTBS modifiée 90% AMT (2400 pulses)	M1 gauche (non)	NA	QST thermique et mécanique	Antalgie sur la douleur au froid après 10Hz à 80 ou 100% et 1Hz80% Hyperalgésie après iTBS
(Borckardt <i>et al.</i> , 2013)	144 patients dépressifs	10Hz, 3000p, 120%RMT	dIPFC gauche (non)	NA	Douleur de la rTMS	Diminution de 30% de l'EVA après 15 séances
(Bradley <i>et al.</i> , 2015)	20	20Hz, 1600p, 90%RMT	M1 gauche (ANT)	NA	Laser YAP	Aucun effet sur antalgie ou sur PEL
(Brighina <i>et al.</i> , 2011)	16	5 Hz, 1800p, 90%RMT	dIPFC droit ou gauche (Brainvoyager pour 7 sujets)	NA	Capsaïcine au niveau des 2 mains	Effet antalgique bilatéral après stimulation du dIPFC gauche
(Csifcsak <i>et al.</i> , 2009; Poreisz <i>et al.</i> , 2008)	10	cTBS, 600p, 80% AMT	M1 gauche (non)	NA	PEL et douleur induite par le Laser	Diminution de la douleur (main droite) et de l'amplitude N2-P2
(de Andrade <i>et al.</i> , 2011a)	3 groupes de 12 (M1, dIPFC ou placebo)	10 Hz, 1500p, 80%RMT	M1 droit ou dIPFC droit (non)	NA	QST thermique (main Gauche)	Effet analgésique sur la douleur au froid (supprimé après Naloxone pour M1)
(Ciampi de Andrade <i>et al.</i> , 2012)	7	10 Hz, 1500p, 80%RMT	Insula droite postéro-supérieure (Brainsight)	NA	QST thermique (main Gauche)	Tendance non significative pour une hypoalgésie au froid
(Ciampi de Andrade <i>et al.</i> , 2014)	3 groupes de 12 (M1, dIPFC ou placebo)	10 Hz, 1500p, 80%RMT	M1 droit ou dIPFC droit (non)	NA	QST thermique (main Gauche)	Effet analgésique sur la douleur au froid (supprimé après Kétamine)

(de Tommaso <i>et al.</i> , 2010)	13 migraineux ; 12 contrôles	5Hz, 1800p, 90%RMT	M1 gauche (non)	NA	Douleur laser	Aucun effet
(Doeltgen and Ridding, 2011; Suppa <i>et al.</i> , 2008)	14	cTBS and iTBS, 600p, 80% AMT	M1 gauche (non)	cTBS inhibiteur et iTBS facilitateur	NA	NA
(Fierro <i>et al.</i> , 2010)	7	5 Hz, 1800p, 90%RMT	dIPFC gauche (non)	Diminution PEM et SICI par la capsaïcine	Capsaïcine	Effet antalgique sur la douleur spontanée
(Goldsworthy <i>et al.</i> , 2012b)	12	cTBS, 600 ou 600*2p, 70%RMT	M1 gauche (non)	Diminution PEM et SICI par cTBS	NA	NA
(Houzé <i>et al.</i> , 2013)	13	20 Hz, 1600p, 90%RMT iTBS, 600p, 90%RMT	M1 droit (ANT)	NA	QST tactile et électrique	Modification du seuil de douleur électrique (antalgie) après 20Hz
(Martin <i>et al.</i> , 2013)	12 actif + 11 placebo	10 Hz, 3000p, 110%RMT	dIPFC gauche (non)	NA	Douleur au chaud (calibrée pour une EVA initiale à 7/10)	Antalgie significative mais modeste (13.3% dans le groupe actif vs 8.6%)
(Mylius <i>et al.</i> , 2007)	12	10Hz, 1000p, 90%RMT	M1 coté dominant (non)	NA	R III	Pas d'effet, ni sur la douleur électrique, ni sur le réflexe
(Nahmias <i>et al.</i> , 2009a)	2*26 (1 session active et 1 placebo chacun)	10Hz, 1500p, 80%RMT	M1 droit ou dIPFC droit (non)	NA	QST thermique et R III	Effet antalgique diffus sur le seuil de douleur au froid (maximal main Gauche) Aucun effet sur R III
(Oliviero <i>et al.</i> , 2005)	14	5 Hz, 50p, 100% AMT	M1 gauche (non)	NA	QST thermique	Variation du seuil de sensibilité au froid

(Seifert <i>et al.</i> , 2010)	10	1 Hz, 600p, 90%RMT	PPC droit et gauche (BrainVoyager)	NA	Douleur électrique	Pas d'effet
(Summers <i>et al.</i> , 2004a)	2*20 (1 session active et 1 placebo chacun)	1Hz ou 20Hz, 500p, 95%RMT	M1 gauche (non)	NA	QST thermique	Effet antalgique sur le seuil de douleur au froid à 20Hz uniquement
(Tamura <i>et al.</i> , 2004)	7	1Hz, 300p, 130%AMT	M1 gauche (non)	NA	Capsaïcine	Effet antalgique durant la rTMS (+ SPECT)
(Taylor <i>et al.</i> , 2012)	24	10Hz, 4000p, 110%RMT	dIPFC gauche (non)	NA	QST + capsaïcine	Réduction de la douleur et de l'allodynie au chaud, bloquée par la naloxone
(Torta <i>et al.</i> , 2013)	20 (9 pour M1, 11 pour S1)	cTBS, 600p, 80%RMT	S1 ou M1, randomisation pour D et G (oui)	NA	Laser CO <sub>2</sub>	Modification bilatérale des PEL mais analgésie uniquement controlatérale
(Valmunen <i>et al.</i> , 2009)	29	10Hz, 500p, 90%RMT	M1, S1, S2 ou dIPFC droit (Nexstim)	NA	QST thermique	Effet antalgique sur le seuil de douleur au chaud après rTMS de S2
(Yoo <i>et al.</i> , 2006)	2*8 (1 session active et 1 placebo chacun)	10Hz, 900p, 90%RMT	M1 ou Cortex frontal médian gauche (non)	NA	QST électrique	Antalgie 30 minutes après la rTMS de M1 (et du frontal)
(Zunhammer <i>et al.</i> , 2011)	10 + 12	1Hz et 10Hz, 1000p, 90%RMT	Cervelet	NA	QST thermique	Pas d'effet spécifique de la rTMS

AMT: *Active Motor Threshold* ; dIPFC : Cortex Pre-Frontal dorso-latéral ; EVA : Echelle Visuelle Analogique ; M1 : cortex moteur primaire ; NA : Non Applicable; p : *pulses* ; PEL : Potentiels Evoqués Laser ; PEM : Potentiels Evoqués Moteurs ; PPC : *Posterior Parietal Cortex* ; QST : *Quantitative Sensory Testing* ; R III : réflexe nociceptif de flexion ; RMT : *Resting Motor Threshold* ; S1 : cortex somatosensoriel primaire ; S2 : cortex somatosensoriel secondaire ; SICI : *Short Intra-Cortical Inhibition* ; rTMS : Stimulation Magnétique Trans-crânienne répétitive ; TBS : *Thêta Burst Stimulation* (i pour intermittente, c pour continue).

#### 4 – APPLICATIONS AUX DOULEURS CLINIQUES

Là encore, il existe de très nombreuses études, sans réelle standardisation des protocoles utilisés. Certains traitements ont été effectués dans le cadre de douleurs aiguës (douleurs post-opératoires), mais la plupart des essais s'intéressent aux douleurs chroniques, de différents types et origines. La majorité des études portent sur des syndromes douloureux fréquemment réfractaires aux traitements médicamenteux, telles que la fibromyalgie et les douleurs neuropathiques. En ce qui concerne la douleur neuropathique, certains auteurs se sont focalisés uniquement sur des douleurs d'origine périphérique (neuropathie diabétique douloureuse, douleur post-zostérienne, lésion nerveuse traumatique), tandis que d'autres ont sélectionné uniquement des patients avec des douleurs centrales (lésion médullaire, douleur centrale post accident vasculaire cérébral (AVC)). De manière globale, la stimulation de M1 permet d'obtenir une diminution de la douleur neuropathique chronique de 30% chez près de la moitié des patients et une diminution de la douleur de 50% chez environ 30% des patients. Ces valeurs correspondent à la diminution globale de la douleur, qui prend en compte à la fois l'effet propre de la technique et l'effet placebo. Ces résultats sont assez proches de ceux obtenus avec les médicaments dans ce type d'indications et ils semblent du même ordre dans le cadre d'autres douleurs chroniques telles que celles de la fibromyalgie, mais les données sont moins nombreuses. Certaines études suggèrent que la répétition de séances pourrait améliorer le degré et la durée de l'effet antalgique.

D'après les données de la dernière revue Cochrane, 30 études randomisées (528 participants au total) ont évalué l'efficacité antalgique de la rTMS. Les stimulations à haute fréquence (plus de 5Hz) ciblant le cortex moteur primaire ont montré leur potentiel antalgique tandis que les stimulations basse fréquence apparaissent inefficaces (O'Connell *et al.*, 2014). Cependant, la diminution moyenne de la douleur observée après une séance unique n'était que de 12% de plus que sous placebo. Ce résultat décevant est probablement lié, au moins en partie, à la forte hétérogénéité entre les études. De plus, les études portant sur des séances répétées restent peu nombreuses (Galhardoni *et al.*, 2015).

Des recommandations pour l'utilisation thérapeutique de la rTMS ont été établies récemment par un groupe d'experts européens (Lefaucheur *et al.*, 2014). En ce qui concerne la prise en charge de la douleur, ces experts concluent que, malgré une hétérogénéité inévitable, le niveau de preuve est suffisant pour affirmer l'efficacité de la stimulation haute fréquence du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse (grade A).

Plusieurs études ont montré que l'obtention d'un effet antalgique par la stimulation de M1 par rTMS à haute fréquence était prédictive de l'effet à long terme de la stimulation épidurale implantée du cortex moteur (André-Obadia *et al.*, 2006, 2014; Hosomi *et al.*, 2008; Jean-Pascal Lefaucheur *et al.*, 2011). Ainsi, la rTMS pourrait être un outil de sélection des candidats pour ce type de neurochirurgie fonctionnelle.

Enfin, les anomalies d'excitabilité corticale sont fréquentes dans le cadre des douleurs chroniques. Trois équipes ont montré un lien entre l'obtention d'un effet antalgique et la restauration d'une excitabilité corticale proche de la normale (Hosomi, Kishima, *et al.*, 2013; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2011). Cela pourrait constituer une piste pour définir des critères paracliniques prédictifs de réponse. Le **tableau I.3** résume les principales caractéristiques de ces 50 études réalisées chez des patients.



**Tableau I.3 : Principales caractéristiques des études de rTMS portant sur la douleur clinique.**

Référence	Sujets	Protocole rTMS	Zone cible (neuronavigation)	Effet sur l'excitabilité	Effet sur la douleur
(Ahmed <i>et al.</i> , 2011)	17 actif + 10 placebo ; douleurs d'un membre fantôme	20 Hz, 2000p, 80%RMT, 5 séances en 5 jours	M1 controlatéral (non)	NA	Effet antalgique prolongé (2 mois).
(André-Obadia <i>et al.</i> , 2006)	12 ; Douleurs neuropathiques (3 périphériques)	1Hz et 20Hz, 1600p, 90%RMT (2 séances actives et 1 placebo chacun)	M1 controlatéral (non)	NA	Stimulation active pas supérieure au placebo. Réponse à 20Hz prédictive de l'efficacité de SCM
(André-Obadia <i>et al.</i> , 2008)	28 ; Douleurs neuropathiques (12 périphériques)	20Hz, 1600p, 90%RMT	M1 (non)	NA	Effet antalgique 1 semaine (uniquement si courant postéro-antérieur)
(André-Obadia <i>et al.</i> , 2011)	45 ; Douleurs neuropathiques (17 périphériques)	20Hz, 1600p, 90%RMT	M1 (non)	NA	Antalgie (réduction de l'EVA de 10%) Importance de la place du placebo
(Avery <i>et al.</i> , 2015)	7 actif + 11 placebo ; douleurs chroniques diffuses	15 séances	dIPFC gauche (non)	NA	Stimulation active pas supérieure au placebo.
(Borckardt <i>et al.</i> , 2008)	12 actif + 8 placebo ; douleurs post-opératoires (by-pass)	10Hz, 4000p, 100%RMT	dIPFC gauche (non)	NA	Diminution de 35% de la consommation de morphine
(Borckardt <i>et al.</i> , 2009)	4; douleurs neuropathiques périphériques	10Hz, 4000p, 100%RMT ; 5 séances en 5 jours	dIPFC gauche (non)	NA	Diminution de l'EVA chez 3 patients
(Borckardt <i>et al.</i> , 2014)	108 douleurs post-opératoires (by-pass), 4 groupes de 25 à 28	10Hz, 4000p, 110%RMT; 2 séances espacées de 4h	dIPFC gauche (non)	NA	Diminution non significative

(Boyer <i>et al.</i> , 2014)	19 actif + 19 placebo ; fibromyalgie	10Hz, 2000p, 90%RMT, 14 séances	M1 gauche (non)	NA	Pas d'effet sur la douleur mais amélioration de la qualité de vie
(Conforto <i>et al.</i> , 2014)	9 actif + 9 placebo ; migraine chronique	10Hz, 1600p, 110%RMT, 23 séances	dIPFC gauche (non)	NA	Pas de différence par rapport au placebo
(Dall'Agnol <i>et al.</i> , 2014)	12 actif + 12 placebo ; douleurs myofasciales	10Hz, 1600p, 80%RMT, 10 séances	M1 gauche (non)	Diminution de l'ICF et augmentation des MEPs	Diminution de la douleur de 48% dans le groupe actif vs 18% sous placebo
(de Oliveira <i>et al.</i> , 2014)	11 actif + 10 placebo ; douleurs centrales post- AVC	10Hz, 1250p, 120%RMT, 10 séances	dIPFC gauche (non)	NA	Pas de différence par rapport au placebo
(Defrin <i>et al.</i> , 2007)	11 ; Douleurs neuropathiques centrales (moelle)	5Hz, 500p, 115% ; 10 séances sur 10 jours	Vertex (non)	NA	Pas de supériorité de la rTMS sur le placebo
(Fregni <i>et al.</i> , 2011)	17 ; douleurs viscérales chroniques (pancréatite)	1Hz, 1600p, 70% de la puissance maxi ; 10 séances sur 10 jours	S2 droit (Brainsight)	NA	Diminution de l'EVA de 27% par rapport au placebo, durant 3 semaines
(Fricová <i>et al.</i> , 2013)	10 + 13 (20Hz) 24 + 12 (10Hz) ; Douleurs orofaciales	10Hz, 600p ou 20Hz, 720p, 95%RMT; 5 séances	M1 controlatéral (non)	NA	Stimulation active > placebo ; 20Hz > 10Hz
(Goto <i>et al.</i> , 2008)	17 ; douleurs neuropathiques centrales (AVC)	5Hz, 500p, 90%RMT (absence de groupe contrôle !)	M1 controlatéral (Brainsight)	NA	30% de réduction de l'EVA chez 8 patients (corrélation avec tracking de fibres)
(Hasan <i>et al.</i> , 2014)	14 ; douleurs centrales post-AVC	10Hz, 2000p, 80- 90%RMT ; 5 séances (absence de groupe contrôle)	M1 controlatéral (Nexstim)	NA	Réduction de 10% sur l'EVA (pas contre placebo)
(Hirayama <i>et al.</i> , 2006)	20 ; douleurs neuropathiques (5 périphériques)	5Hz, 500p, 90%RMT	S1, M1, PreMoteur, SMA (Brainsight)	NA	Efficacité antalgique chez 50% des patients, uniquement pour M1 (durée 3 heures)

(Hodaj <i>et al.</i> , 2015)	55 (19 AVF; 21 douleurs neuropathiques trigéminales ; 15 douleurs faciales atypiques)	10Hz, 2000p, 80%RMT ; 10 séances d'induction + 22 de maintien	M1 (Localite pour 22/55 patients)	NA	73% de répondeurs ( $\geq 30\%$ ) à J15, 40% à J180
(Hosomi, Kishima, <i>et al.</i> , 2013)	21 ; douleurs neuropathiques centrales (AVC) + 8 sujets sains	5Hz, 500p, 90%RMT	M1 gauche (Brainsight)	Majoration ICF corrélée à l'antalgie	30% de répondeurs (30% de réduction de l'EVA)
(Hosomi, Shimokawa, <i>et al.</i> , 2013)	64 ; douleurs neuropathiques	5Hz, 500p, 90%RMT ; 10 séances sur 10 jours (cross-over)	M1 controlatéral (non)	NA	Stimulation active supérieure au placebo (diminution EVA de 5%)
(Jetté <i>et al.</i> , 2013)	16 ; Douleurs neuropathiques centrales (moelle)	10Hz, 2000p, 90%RMT (main) ou 110%RMT (jambe)	M1 controlatéral (Brainsight)	NA	Diminution de l'EVA de 10-15% par rapport au placebo
(Johnson <i>et al.</i> , 2006)	17 ; douleurs dorsales chroniques	20Hz, 500p, 95%RMT	M1 gauche (non)	NA	Diminution de l'EVA de 28% et antalgie sur les seuils thermiques
(Kang <i>et al.</i> , 2009)	13 ; douleurs neuropathiques centrales (moelle)	1000p, 5 séances sur 5 jours (cross-over)	M1 (non)	NA	Pas efficace
(Khedr <i>et al.</i> , 2005)	48 ; 24 névralgie du trijumeau + 24 douleurs post-AVC	20Hz, 2000p, 80%RMT ; 5 séances sur 5 jours	M1 controlatéral (non)	NA	Effet significatif dans les 2 groupes, plus marqué en post-AVC (EVA diminuée de 35%)
(Khedr <i>et al.</i> , 2015)	17 actif + 17 placebo ; douleurs neuropathiques du cancer	20Hz, 2000p, 80%RMT, 10 séances	M1 controlatéral (non)	NA	Diminution de l'EVA de 20% par rapport au placebo

(Lee <i>et al.</i> , 2012)	5 (1Hz) + 5 (10Hz) + 5 placebo ; fibromyalgie	1Hz, 1600p, 110%RMT ou 10Hz, 2000p, 80%RMT ; 10 séances	dIPFC droit (1Hz), M1 gauche (10Hz) (non)	NA	Pas d'effet significatif
(J P Lefaucheur <i>et al.</i> , 2001)	18 ; douleurs neuropathiques (6 périphériques)	10Hz, 1000p et 0,5Hz, 600p, 80%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Effet antalgique de la rTMS à 10Hz chez 7 patients
(J. P. Lefaucheur <i>et al.</i> , 2001)	14 ; douleurs centrales post-AVC ou névralgie du trijumeau	10Hz, 1000p, 80%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Diminution de l'EVA de 30% par rapport au placebo
(Lefaucheur <i>et al.</i> , 2004)	60 ; douleurs neuropathiques (24 périphériques)	10Hz, 2000p, 80%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Diminution EVA de 20%. Inefficace après lésion du tronc cérébral
(Lefaucheur, Drouot, <i>et al.</i> , 2006)	22 ; douleurs neuropathiques (8 périphériques) + 22 sujets sains	1Hz et 10Hz, 1200p, 90%RMT	M1 controlatéral (non)	10Hz restore SICI	Antalgie uniquement après rTMS à 10Hz
(Lefaucheur, Hatem, <i>et al.</i> , 2006)	36 ; douleurs neuropathiques (24 périphériques)	10Hz, 2000p, 90%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Antalgie plus marquée en stimulant à côté de la représentation corticale de la zone douloureuse
(Lefaucheur <i>et al.</i> , 2008)	46 ; douleurs neuropathiques (23 périphériques)	1Hz et 10Hz, 1200p, 90%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Efficacité de la RTMS à 10Hz uniquement. Corrélation avec l'antalgie au chaud
(Lefaucheur <i>et al.</i> , 2010)	32 ; douleurs neuropathiques (16 périphériques)	10Hz, 2000p, 90%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Effet antalgique de la RTMS corrélé avec l'amplitude N2-P2 des PEL

(Lefaucheur <i>et al.</i> , 2012)	14 ; douleurs neuropathiques (4 périphériques)	10Hz, 2000p, 90%RMT précédé par iTBS ou cTBS	M1 controlatéral (Nexstim)	NA	TBS sans effet seul (n=5) ; TBS avant la RTMS à 10Hz majore l'antalgie
(Lindholm <i>et al.</i> , 2015)	16 ; douleur trigéminal chronique	10Hz, 1500p, 90%RMT	S1/M1 ou S2 droit (eXimia)	NA	Antalgie pour S2, pas pour S1/M1
(Matsumura <i>et al.</i> , 2013)	20 ; douleurs centrales post-AVC	5Hz, 500p, 100%RMT	M1 controlatéral (Brainsight)	NA	Réduction de l'EVA de 15% par rapport au placebo, pendant 5 heures
(Melchior <i>et al.</i> , 2014)	21 ; syndrome de l'intestin irritable	20Hz, 2000p, 80%RMT; 5 séances	M1 (Nexstim)	NA	Pas de différence significative
(Mhalla <i>et al.</i> , 2011)	40 ; fibromyalgie (2 groupes parallèles)	10Hz, 1500p, 80%RMT ; 14 séances	M1 gauche (non)	Renforcement de l'efficacité des SICI et ICF	Antalgie dès la 5 <sup>e</sup> séance, maintenue avec des sessions tous les 15 jours
(Migita <i>et al.</i> , 1995)	2 ; douleurs neuropathiques centrales	200p, 100%RMT	M1 (non)	NA	Antalgie chez 1 patient. Le même patient tirera un bénéfice net de la SCM
(Misra <i>et al.</i> , 2013)	50 actif + 50 placebo ; migraine épisodique	10Hz, 600p, 70%RMT, 3 séances	M1 gauche (non)	NA	Diminution significative de la fréquence des crises
(Nizard <i>et al.</i> , 2015)	2 ; douleurs cancéreuses	10Hz, 2000p, 80%RMT, 5 séances	M1 droit (non)	NA	Effet positif net sur la douleur (en ouvert)
(Ohn <i>et al.</i> , 2012)	22 ; douleurs neuropathiques centrales (AVC)	10Hz, 1000p, 90%RMT, 5 séances sur 5 jours	M1 non lésé (non)	NA	Non significatif. Absence de groupe contrôle
(Onesti <i>et al.</i> , 2013)	25 ; neuropathie diabétique	20Hz, 1500p, 100%RMT, 5 séances	M1 (H-coil)	NA	Diminution significative de l'EVA par rapport au placebo
(Passard <i>et al.</i> , 2007a)	15 actif + 15 placebo ; fibromyalgie (2 groupes parallèles)	10Hz, 2000p, 80%RMT, 10 séances sur 10 jours	M1 gauche (non)	NA	Diminution moyenne de l'EVA de plus de 20% dès la 5 <sup>e</sup> séance
(Picarelli <i>et al.</i> , 2010)	12 actifs + 11 placebo ; CRPS type 1	10Hz, 2500p, 100%RMT, 10 séances	M1 droit (non)	NA	Diminution de l'EVA de 25% de plus que sous placebo

(Pleger <i>et al.</i> , 2004)	10 ; CRPS type 1	10Hz, 120p, 100%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Diminution significative de l'EVA par rapport au placebo
(Rollnik <i>et al.</i> , 2002)	12 ; douleurs chroniques	20Hz, 800p, 80%RMT	M1 controlatéral (non)	NA	Non significatif par rapport au placebo
(Saitoh <i>et al.</i> , 2007)	13 ; douleurs neuropathiques (1 périphérique)	1Hz, 5Hz et 10Hz, 500p, 90%RMT	M1 (Brainsight)	NA	5Hz et 10Hz supérieurs au placebo. Efficacité supérieure si lésion non cérébrale
(Sampson <i>et al.</i> , 2011)	9 ; douleurs neuropathiques	1Hz, 1600p, 110%RMT, 15 séances sur 3 semaines	dIPFC droit (non)	NA	Efficacité de plus de 50% chez 3 patients. Absence de groupe contrôle.
(Short <i>et al.</i> , 2011)	20 ; fibromyalgie (2 groupes parallèles)	10Hz, 4000p, 120%RMT, 10 séances	dIPFC gauche (non)	NA	Diminution de l'EVA de 29% en actif, 4% après placebo
(Teepker <i>et al.</i> , 2010)	27 ; migraine épisode	1Hz, 500p, 2 séances	Vertex, bobine circulaire (non)	NA	Pas de différence par rapport au placebo
(Tzabazis <i>et al.</i> , 2013)	16 fibromyalgie, 16 sujets sains	1Hz et 10Hz, 1800p, 110%RMT, 20 séances	ACC dorsal, 4 bobines (non)	NA	Seul 10Hz efficace chez les patients. EVA diminuée de 43%. Antalgie 4 semaines
(Yilmaz <i>et al.</i> , 2014)	9 actif + 7 placebo ; douleurs neuropathiques centrales (moelle)	10Hz, 1500p, 110%RMT, 10 séances	Vertex (non)	NA	Diminution non significative de l'EVA

ACC : Anterior Cingulate Cortex ; AMT: Active Motor Threshold ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; dIPFC : Cortex Pre-Frontal dorso-latéral ; EVA : Echelle Visuelle Analogique ; M1 : cortex moteur primaire ; NA : Non Applicable; p : *pulses* ; PEL : Potentiels Evoqués Laser ; PEM : Potentiels Evoqués Moteurs ; PPC : Posterior Parietal Cortex ; QST : *Quantitative Sensory Testing* ; R III : réflexe nociceptif de flexion ; RMT : *Resting Motor Threshold* ; S1 : cortex somatosensoriel primaire ; S2 : cortex somatosensoriel secondaire ; SCM : Stimulation épidurale du Cortex Moteur ; SICI : *Short Intra-Cortical Inhibition* ; SMA : *Supplementary Motor Area* ; RTMS : Stimulation Magnétique Trans-crânienne répétitive ; TBS : *Theta Burst Stimulation* (i pour intermittente, c pour continue);

# **CHAPITRE 2 : DONNEES EXPERIMENTALES**

# I – PREMIERE ETUDE : EPIDEMIOLOGIE DE LA DOULEUR DANS LA SEP

## 1 – INTRODUCTION

Parmi les nombreux signes et symptômes en rapport avec la SEP, la douleur est fréquente, avec une prévalence, à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie, comprise entre 29 et 92% (pour une revue, voir (O'Connor *et al.*, 2008) et (Foley *et al.*, 2013)). La prévalence observée varie de façon importante selon les méthodes de sélection des patients et le type de recueil des données. Une méta-analyse récente rapporte une prévalence globale de la douleur de 63% (Foley *et al.*, 2013).

La douleur en lien avec la SEP peut être classée en 3 catégories principales : douleur neuropathique (qui peut être constante ou intermittente), douleur musculo-squelettique (notamment les spasmes toniques douloureux ou la douleur causée par la spasticité ou l'immobilité) et les céphalées (O'Connor *et al.*, 2008). La prévalence et l'importance de ces 3 classes de douleur varient d'une étude à l'autre. Cependant, les 2 syndromes douloureux les plus fréquents sont, d'après la littérature, les douleurs neuropathiques et les céphalées (Foley *et al.*, 2013). La prévalence des céphalées en général, et de la migraine en particulier, est plus élevée parmi les patients SEP que dans la population générale. Plusieurs auteurs rapportent des céphalées chez environ 50% des patients (D'Amico *et al.*, 2004; Nicoletti *et al.*, 2008; Putzki *et al.*, 2009). La prévalence de la migraine stricte chez les patients SEP est estimée entre 21% et 35%, ce qui est 2,6 fois supérieur à la prévalence retrouvée en population générale (D'Amico *et al.*, 2004; Martinelli Boneschi *et al.*, 2008; Nicoletti *et al.*, 2008; Pöllmann *et al.*, 2006; Putzki and Katsarava, 2010; Rolak and Brown, 1990; Vacca *et al.*, 2007). En ce qui concerne les douleurs neuropathiques centrales, leur prévalence parmi les patients SEP est estimée aux alentours de 30%, incluant les douleurs neuropathiques des extrémités (7,1% à 52,8%), le signe de Lhermitte (9,7 à 25%) et la névralgie du trijumeau (2 à 6%) (Foley *et al.*, 2013). Ainsi, la prévalence de la douleur neuropathique est là-encore nettement supérieure (au moins d'un facteur 4) à celle retrouvée en population générale (Bouhassira *et al.*, 2008). Différents symptômes ou syndromes douloureux peuvent être associés chez un même patient (Archibald *et al.*, 1994; Osterberg *et al.*, 2005; Rae-Grant *et al.*, 1999; Svendsen *et al.*, 2003). Cependant, les inter-relations entre différents symptômes/syndromes, leur évolution durant le cours de la maladie et l'impact de ces associations ne sont pas connus.



Les informations concernant l'épidémiologie et les caractéristiques de la douleur des patients SEP en France est limitée (Brochet *et al.*, 2009). L'objectif de cette étude était de caractériser, via l'utilisation d'un questionnaire postal, les caractéristiques cliniques de la douleur, avec une attention particulière pour les céphalées et les douleurs aux caractéristiques neuropathiques (CN), dans un large groupe de patients SEP clairement identifiés. L'hypothèse principale, basée sur une impression clinique, était que les migraines et les douleurs neuropathiques n'étaient pas présentes de façon indépendantes. Le but final était d'évaluer les liens entre ces deux types de douleur, leur impact sur la qualité de vie et d'examiner les facteurs associés à leur présence et à leur sévérité chez les patients SEP.

## **2- METHODES**

### **2.1- SUJETS**

L'enquête a été réalisée parmi les patients SEP membres du « Réseau SEP Auvergne ». Cette association de patients existe depuis 2003 et comporte une base de données répertoriant ses membres depuis 2004. Seuls les patients dont le diagnostic de SEP a été confirmé par un neurologue de la région peuvent adhérer à l'association. A la date à laquelle l'enquête a été réalisée (février 2011), les patients présentant un syndrome cliniquement isolé ne pouvaient pas faire partie de l'association. La base de données de l'association comporte les caractéristiques démographiques, la date de diagnostic et la date des premiers symptômes de la SEP. Elle est mise à jour chaque année pour vérifier que les patients sont en vie et que leurs coordonnées téléphoniques et postales sont toujours correctes. Une seconde base de données, appelée EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), était également consultée. Elle existe depuis 1990 et est utilisée en Auvergne depuis 2003. Elle est complétée uniquement par les cliniciens et est utilisée pour le suivi clinique des patients. Nous l'avons utilisée pour récupérer les informations concernant l'EDSS, les traitements de fonds en cours et le profil évolutif de la SEP. Les données sont mises à jour lors de chaque consultation de suivi. Les données disponibles les plus récentes étaient prises en compte pour chaque patient. Les deux bases de données sont indépendantes et toutes deux sont approuvées par la CNIL.

## 2.2- QUESTIONNAIRE UTILISE

Un questionnaire a été envoyé à chacun des 1300 membres de l'association de patients en février 2011. Une lettre d'accompagnement invitant les patients à participer accompagnait chaque questionnaire.

Pour garantir un taux de réponse maximal, le questionnaire était volontairement simple et il était possible de le compléter en moins de 10 minutes. La première question était « Ressentez-vous actuellement, ou avez-vous ressenti durant ce dernier mois **des douleurs et/ou des maux de tête** ? ». La suite du questionnaire ne concernait que les patients ayant répondu positivement à cette première question. Chaque questionnaire était adressé aux patients avec une enveloppe-réponse préaffranchie et il était clairement indiqué que les patients répondant « Non » à la première question devaient renvoyer le questionnaire sans avoir à remplir les pages suivantes.

La première partie du questionnaire concernait l'identification des migraines selon les critères ICHD-2 ('The International Classification of Headache Disorders', 2004). Ce questionnaire était comparable à l'auto-questionnaire déjà validé et utilisé dans d'autres études (Lantéri-Minet *et al.*, 2005). Une différence était réalisée entre patients présentant tous les critères de migraine (migraine stricte) et ceux pour lesquels un critère était absent (migraine probable). Les patients migraineux souffrant de céphalées 15 jours par mois ou plus étaient considérés comme ayant une migraine chronique.

Les patients répondaient aux deux questions (incluant 7 items) de la version auto-questionnaire du DN-4 (Bouhassira *et al.*, 2005, 2008). Un score supérieur ou égal à 3 était en faveur de l'existence de caractéristiques neuropathiques. Nous avons utilisé les résultats de l'étude de Bouhassira et collaborateurs, évaluant la prévalence des douleurs aux caractéristiques neuropathiques dans la population générale, comme une population contrôle historique (Bouhassira *et al.*, 2008). Nous avons comparé, parmi les patients présentant des caractéristiques neuropathiques, l'utilisation des 7 termes pour décrire la douleur en utilisant un test du Chi<sup>2</sup> (comparaison entre une proportion théorique et une proportion observée, en formulation bilatérale). Nous avons considéré comme significatives les valeurs de  $p < 0.001$ .

Pour évaluer la sévérité de la douleur et son impact sur la vie quotidienne, le questionnaire concis sur la douleur (Brief Pain Inventory) a été utilisé (Cleeland and Ryan, 1994). Les quatre résultats portant sur l'intensité de la douleur ont été regroupés en un score global appelé Pain Severity Index (PSI). De même, les 7 éléments concernant l'interférence de

la douleur avec des activités de la vie quotidienne ont été regroupés en un score appelé Pain Interference Index (PII). Enfin, le questionnaire de dramatisation de Sullivan a été utilisé (Sullivan and D'Eon, 1990).

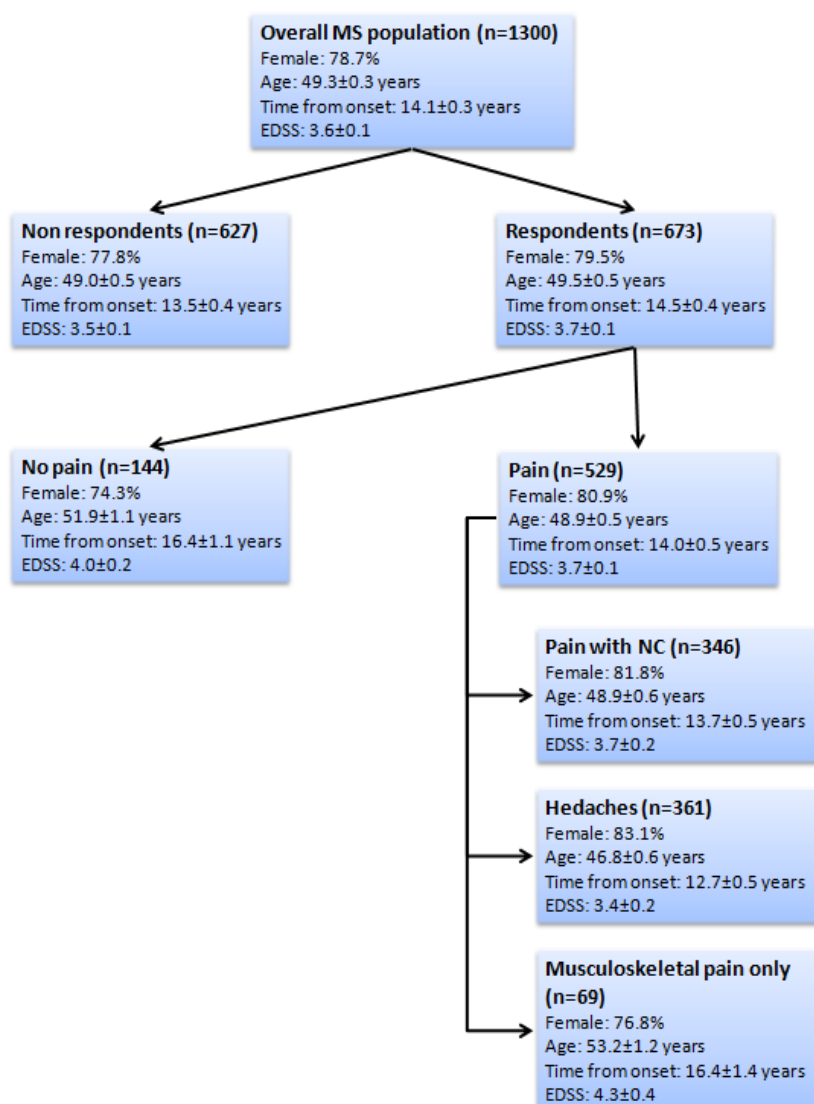
### 2.3- ANALYSES STATISTIQUES

Un test du  $\chi^2$  de Pearson (ou test exact de Fisher si nécessaire) a été utilisé pour tester le lien entre variables qualitatives tandis qu'un coefficient de corrélation de Pearson a permis d'évaluer le lien entre variables quantitatives. La comparaison de caractéristiques binaires en fonction de variables quantitatives a été réalisée via un test t de Student ou, si nécessaire, via un test de Welch (prenant en compte l'hétérogénéité des variances). En ce qui concerne certaines variables d'intérêt, telles que la présence ou non de douleurs ou de caractéristiques neuropathiques, des modèles de régression logistique simples étaient utilisés et permettaient d'obtenir une estimation de l'odds ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95% (95%CI) en ce qui concerne des variables binaires (dont des variables initialement continues dichotomisées). De plus, des analyses multivariées ont été réalisées pour ajuster simultanément pour plusieurs variables explicatives (âge, sexe, âge de début de la SEP, durée d'évolution de la maladie et EDSS). Comme proposé par certains statisticiens, nous avons choisi de rapporter tous les résultats sans effectuer de corrections mathématiques pour les tests distincts comparant 2 modalités (Rothman, 1990). Pour les comparaisons concernant 3 modalités (**Tableau 5** et **Figure 2**), nous avons réalisé d'abord une analyse de variance (ANOVA I), complétée par une procédure de comparaison multiple en cas de significativité (Tukey honestly significant difference test) pour identifier les différences entre 2 modalités tout en conservant un risque de première espèce à 5% malgré ces comparaisons multiples. Toutes les analyses ont été réalisées avec SAS® (v9.3, SAS institute inc., Cary; NC, USA) avec un risque alpha fixé à 5%.

### 3- RESULTATS

Sur les 1300 questionnaires envoyés, 681 (52.4%; 95%CI: 49.7 – 55.1) ont été retournés et 673 (soit 98.8% de ceux retournés) étaient utilisables. Les caractéristiques démographiques n'étaient pas différentes entre répondeurs et non répondeurs. Un total de 529 patients déclarait avoir des douleurs (**Figure 1**), c'est-à-dire une prévalence de 78.6% (95%CI: 75.5 – 81.7). Le genre, la durée d'évolution de la SEP et l'EDSS n'étaient pas différents entre patients présentant

des douleurs et ceux n'en présentant pas. Les sujets douloureux étaient significativement plus jeunes. Parmi les 529 douloureux, 361 rapportaient des céphalées, soit 53.6% (95% CI: 49.9 – 57.4) de l'échantillon des répondants. Quatre-cent-quatre-vingt-six sujets décrivaient des douleurs extra-céphaliques et parmi eux, 346 présentaient des caractéristiques neuropathiques (51.4% des répondants; 95%CI: 47.6 – 55.2). Comme les patients présentant des formes progressives primaires ou secondairement progressives avaient les mêmes prévalences en ce qui concerne la douleur en général, les céphalées, les migraines ou les caractéristiques neuropathiques, nous présenterons les résultats en parlant de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) ou non.



**Figure 1:** Principales caractéristiques de la cohorte et des différents sous-groupes  
NC: Neuropathic Characteristics. Les variables continues sont exprimées sous forme de moyennes ± SEM (standard error of the mean).

### 3.1- DOULEUR AVEC CARACTERISTIQUES NEUROPATHIQUES

Dans cette enquête, nous avons trouvé que la douleur aux caractéristiques neuropathiques n'était pas expliquée par le sexe, l'âge ou la durée d'évolution de la maladie (**tableau 1**). L'intensité moyenne de la douleur était de  $4.9 \pm 0.1$  et 36.8% des répondeurs présentaient une douleur d'intensité modérée à sévère ( $\geq 4/10$ ). Ces patients présentant des caractéristiques neuropathiques avaient une douleur plus intense. Deux des 7 termes du DN-4 étaient utilisés particulièrement fréquemment par les patients présentant des caractéristiques neuropathiques : « Fourmillements » et « Picotements ». Le nombre de zones douloureuses était plus important chez les patients avec caractéristiques neuropathiques. Parmi ces patients, 58% présentaient des douleurs dans au moins trois zones corporelles, 61% décrivant des douleurs à la fois au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Le nombre de localisations douloureuses était corrélé positivement avec le *pain severity index* (PSI) et le *pain interference index* (PII) ( $r=0.34$ ,  $p<0.001$  and  $r=0.22$ ,  $p<0.001$  respectivement). De plus, PSI et PII étaient corrélés ( $r=0.58$ ,  $p<0.001$ ). Le nombre de sites douloureux était corrélé négativement avec l'âge ( $r=-0.12$ ,  $p=0.008$ ).

L'impact négatif de la douleur sur les activités de la vie quotidienne était significativement plus important pour les douleurs aux caractéristiques neuropathiques, particulièrement en ce qui concerne l'humeur et le sommeil ( $p=0.01$ ). Le score de dramatisation était également plus important chez ces patients ( $p<0.001$ ). Enfin, la migraine était plus fréquente chez les patients présentant des caractéristiques neuropathiques ( $p<0.001$ ).

Il est intéressant de noter que seuls 78 des 346 patients présentant des douleurs aux caractéristiques neuropathiques recevaient un traitement spécifique pour ce type de douleur (59 par anti-épileptique, 20 par anti-dépresseur tricyclique, 7 par venlafaxine et 5 par duloxetine, certains d'entre eux recevant à la fois un anti-épileptique et un anti-dépresseur) alors que les autres patients recevaient des antalgiques correspondant aux 3 paliers de l'OMS, des benzodiazépines ou des traitements anti-spastiques (**Tableau 2**). Certains patients ne prenaient aucun traitement pharmacologique mais bénéficiaient de séances de kinésithérapie, de relaxation ou d'hypnose. Deux-cent quarante-huit patients présentant des douleurs aux caractéristiques neuropathiques présentaient une douleur modérée à sévère ( $PSI \geq 4$ ). Parmi ce sous-groupe, 70 recevaient un traitement spécifique, soit 28%.

**Tableau 1:** Patients avec douleurs extra-cephaliques, avec ou sans caractéristiques neuropathiques

	<b>Pain with neuropathic characteristics (n=346)</b>	<b>Pain without neuropathic characteristics (n=143)</b>	<b>Odds Ratio (CI95%)</b>	<b>p value</b>
<b>DN-4 score</b>	4.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1		<0.001
<b>Female : % (n)</b>	81.8 (283)	77.6 (111)	1.18 (0.75 – 1.85)	0.284
<b>Age (years)</b>	48.9 ± 0.6	50.7 ± 1.1		0.162
<b>Time from onset (years)</b>	13.7 ± 0.5	15.3 ± 0.9		0.122
<b>RR-MS : %</b>	73.4	67.2	1.28 (0.83 – 1.96)	0.260
<b>Pain Severity Index (/10)</b>	4.9 ± 0.1	3.9 ± 0.2		<0.001
<b>Pain descriptors (%)</b>				
<b>Burning</b>	59.7	16.2	7.69 (4.67 – 12.59)	<0.001
<b>Painful cold</b>	44.9	12.0	6.00 (3.46 – 10.39)	<0.001
<b>Electric shock</b>	72.2	29.6	6.18 (4.02 – 9.50)	<0.001
<b>Tingling</b>	83.2	28.2	<b>12.62</b> (7.95 – 20.02)	<0.001
<b>Pins and needles</b>	61.2	4.2	<b>35.69</b> (15.32 – 83.15)	<0.001
<b>Itching</b>	33.9	7.0	6.77 (3.43 – 13.38)	<0.001
<b>Numbness</b>	89.9	49.3	9.11 (5.64 – 14.72)	<0.001
<b>Pain locations (%)</b>				
<b>Head</b>	38.3	17.3	2.99 (1.83 – 4.89)	<0.001
<b>Neck/shoulder</b>	34.6	14.4	3.16 (1.87 – 5.33)	<0.001
<b>Upper limb</b>	68.0	34.5	4.07 (2.68 – 6.17)	<0.001
<b>Thorax</b>	11.2	1.4	8.70 (2.07 – 36.53)	<0.001
<b>Abdomen</b>	12.1	6.5	2.00 (0.94 – 4.22)	0.071
<b>Back</b>	43.8	35.3	1.44 (0.96 – 2.16)	0.080
<b>Lower limb</b>	88.5	75.5	2.55 (1.53 – 4.25)	<0.001
<b>3 or more locations : % (n)</b>	58.2 (202)	18.9 (27)	7.89 (4.96 – 12.53)	<0.001
<b>Pain Interference Index (/10)</b>	5.6 ± 0.2	4.9 ± 0.3		0.028
<b>EDSS</b>	3.7 ± 0.1	3.8 ± 0.2		0.365
<b>Migraine : % (n)</b>	62.0 (215)	42.7 (61)	6.62 (3.40 - 10.85)	<0.001
<b>Catastrophizing (/52)</b>	24.5 ± 0.7	20.0 ± 1.1		<0.001

**Tableau 2:** Traitements utilisés. NSAID: non steroïdal anti inflammatoire drug; SAID: steroïdal anti inflammatoire drug.

<b>Treatments</b>		<b>Migraine + pain with NC (n=215)</b>	<b>No migraine + pain with NC (n=131)</b>	<b>Migraine + no pain with NC (n=94)</b>	<b>No migraine + no pain with NC (n=89)</b>	<b>Probable migraine ≥15 days per month (n=45)</b>
<b>First step ladder</b>	Paracetamol	135	59	48	28	30
	NSAID	46	14	13	8	12
	SAID	4	1	0	1	1
	Nefopam	1	0	0	2	1
<b>Second step ladder</b>	Tramadol	20	6	4	5	8
	Codeine	0	1	0	0	0
	Opium + Caffeine	8	1	0	0	4
<b>Third step ladder</b>	Dextropropoxyphene	7	6	4	1	0
	Morphine/ Fentanyl/ Oxycodone	3	0	0	1	1
<b>Antidepressant drugs</b>		23	17	1	6	6
<b>Antiepileptic drugs</b>		34	25	6	10	5
<b>Specific migraine attacks treatments</b>	Triptans	8	1	3	0	1
	Dihydroergotamine	4	0	0	1	2
<b>Antispastic drugs (baclofene, dantrolene)</b>		15	21	2	12	3

### 3.2- CEPHALEES

Les 361 patients présentant des céphalées (tableau 3) étaient plus jeunes ( $p < 0.001$ ) et avaient une durée d'évolution de leur maladie plus courte ( $p = 0.004$ ). Parmi ceux-ci, 179 (26.6%; 95% CI: 23.3 – 29.9) remplissaient tous les critères IHS de migraine, correspondant ainsi à la définition d'une migraine stricte, tandis que 130 sujets supplémentaires (19.3%; 95% CI: 16.3 – 22.3) remplissaient tous les critères sauf un, correspondant ainsi à la définition de migraine probable.

**Tableau 3:** Patients présentant des douleurs, avec ou sans migraine (stricte ou probable)

	<b>Migraine (n=309)</b>	<b>No migraine (n=220)</b>	<b>P</b>
<b>Female: % (n)</b>	83.5 (258)	77.3 (170)	0.073
<b>Age (years)</b>	46.2 ± 0.7	52,7 ± 0.7	<0.001
<b>Time from onset (years)</b>	12.1 ± 0.5	16,6 ± 0.7	<0.001
<b>RR-MS : %</b>	78.8	61.7	<0.001
<b>Headache pain (/10)</b>	6.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	<0.001
<b>Days per month with headaches</b>	8.4 ± 0.4	1.2 ± 0.3	<0.001
<b>Chronic headache (&gt;14 days per month): %</b>	14.6 (45)	1.8 (4)	<0.001
<b>3 or more pain locations : % (n)</b>	40.5 (125)	47.3 (104)	0.118
<b>EDSS</b>	3.3 ± 0.1	4.1 ± 0.2	<0.001
<b>Pain Interference Index (/10)</b>	5.4 ± 0.2	5.2 ± 0.2	0.464
<b>Catastrophizing (/52)</b>	24.3 ± 0.8	20.9 ± 0.8	0.002
<b>Pain with NC (DN4≥3/7) : %</b>	69.6	59.7	0.019
<b>Receiving beta interferon : % (n/available data)</b>	35.0 (69/197)	24.8 (38/153)	0.040

Le sex ratio n'était pas différent entre migraineux et non-migraineux. Les patients migraineux étaient plus jeunes, avaient une durée d'évolution de la SEP plus courte et présentaient plus fréquemment une forme RR. Les patients migraineux avaient une céphalée d'intensité moyenne (6.0±0.1) et 15% des patients remplissant les critères de migraine stricte présentaient des migraines au moins 15 jours par mois, ce qui correspond à 3,9% de l'échantillon des réponders. Ces céphalées survenant au moins 15 jours par mois correspondent à une migraine chronique, à condition qu'il n'existe pas d'abus médicamenteux. Un point crucial dans la définition de la céphalée par abus médicamenteux tient dans le fait que la prise de traitement se produit fréquemment et régulièrement, c'est-à-dire au moins deux fois par semaine. Malheureusement, le questionnaire incluait le type de traitement utilisé mais ni la fréquence d'utilisation, ni la quantité consommée. De ce fait, nous n'avons pas la possibilité de repérer les patients remplissant les critères de céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux.



Le nombre de localisations douloureuses n'était pas différent entre migraineux et non-migraineux. L'EDSS était plus bas chez les migraineux. Les douleurs aux caractéristiques neuropathiques étaient plus fréquentes chez les migraineux. Il existait une tendance vers une plus forte prévalence de migraines chez les patients recevant un traitement de fond par interféron bêta (**tableau 3**). L'analyse univariée réalisée parmi les réponders a montré qu'un âge plus jeune était associé à la fois à l'existence de céphalées ( $OR_{1-2} = 4.98$ ; 95%CI: 2.44 – 10.10 et  $OR_{1-3} = 5.85$ ; 95%CI: 2.87 – 11.90, en comparant respectivement le premier et le deuxième tercile puis le premier et le troisième tercile) et de migraines ( $OR = 3.11$ ; 95%CI: 1.68 – 5.78). Le fait d'avoir une SEP-RR était associé uniquement avec le risque de migraines ( $OR = 1.91$ ; 95%CI: 1.12 – 3.26).

Vingt-quatre des 309 patients (7.8%) avec une migraine prenaient un traitement prophylactique (13 par amitriptyline, 4 par dihydroergotamine, 3 par propranolol, 3 par topiramate et 1 par indoramine). Pour le traitement de crise, très peu de patients recevaient un traitement optimal. Seuls 59 avaient un AINS et 11 un triptan (soit respectivement 19.1% et 3.6%). Tous ces patients traités de façon adaptée faisaient partie des 274 patients ayant une céphalée d'intensité supérieure ou égale à 4/10. Parmi les migraineux présentant des céphalées plus de 15 jours par mois, certains étaient probablement en abus médicamenteux. Les antalgiques consommés sont répertoriés dans le tableau 2.

### 3.3- COMORBIDITES

Migraines et douleurs avec caractéristiques neuropathiques étaient présentes conjointement chez 32% des patients (**tableau 4**). Pour s'assurer que la taille de notre effectif était suffisante, nous avons réalisé un calcul de puissance *a posteriori*. Dans notre enquête, la prévalence de la migraine était de 46% et celle des douleurs aux caractéristiques neuropathiques de 51%. Si ces deux entités étaient indépendantes, une co-occurrence devrait être observée chez seulement 23.5% des patients. Cependant, la prévalence réelle de cette co-occurrence était de 32%. Pour démontrer une différence statistiquement significative entre ces proportions théorique et observée avec une puissance de 99% (erreur de type I à 5%, formulation bilatérale), 510 personnes seraient nécessaires. Avec 673 réponders, cette puissance était atteinte sans difficulté.

**Table 4:** Patients présentant des douleurs: co-occurrence de migraines et de douleurs aux caractéristiques neuropathiques (NC). Les patients présentant les deux symptômes à la fois avaient une douleur plus intense, un impact plus important sur les activités de la vie quotidienne et un score de dramatisation plus important.

	<b>Migraine + pain with NC (n=215)</b>	<b>No migraine + pain with NC (n=131)</b>	<b>Migraine + no pain with NC (n=94)</b>	<b>No migraine + no pain with NC (n=89)</b>
<b>Female: % (n)</b>	83.7 (180)	78.6 (103)	83.0 (78)	75.3 (67)
<b>Age (years)</b>	46.6 ± 0.8	52.9 ± 0.9	45.5 ± 1.4	52.3 ± 1.2
<b>Time from onset (years)</b>	11.7 ± 0.6	16.8 ± 1.0	13.1 ± 1.0	16.2 ± 1.1
<b>RR-MS: %</b>	80.2	61.7	74.7	61.8
<b>Headache pain (/10)</b>	6.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2	5.3 ± 0.2	1.0 ± 0.2
<b>Pain Severity Index (/10)</b>	5.9 ± 0.1	5.2 ± 0.2	3.3 ± 0.3	4.3 ± 2.3
<b>3 or more pain locations: % (n)</b>	51.2 (110)	69.7 (92)	16.0 (15)	13.5 (12)
<b>Pain Interference Index (/10)</b>	5.1 ± 0.1	4.5 ± 0.2	2.8 ± 0.3	3.7 ± 0.3
<b>EDSS</b>	3.5 ± 0.2	4.1 ± 0.2	2.9 ± 0.2	4.2 ± 0.2
<b>Catastrophizing (/52)</b>	25.9 ± 0.9	22.1 ± 1.0	14.1 ± 1.5	19.9 ± 1.5

Comme indiqué ci-avant, les patients migraineux étaient plus jeunes, présentaient plus fréquemment une forme de SEP-RR et avait un EDSS plus bas. Les douleurs aux caractéristiques neuropathiques étaient associées avec l'existence de localisations douloureuses multiples. La proportion de migraineux était plus élevée parmi les patients présentant des douleurs aux caractéristiques neuropathiques, montrant la comorbidité élevée de ces deux symptômes. Dans le sous-groupe de patients souffrant à la fois de migraines et de douleurs aux caractéristiques neuropathiques, l'intensité des céphalées est plus élevée, tout comme celle des douleurs extra-céphaliques. De plus, l'index d'interférence (PII) et le score de dramatisation étaient également plus élevés chez ce sous-groupe de patients.

### 3.4- IMPACT DE LA DUREE D'EVOLUTION DE LA SEP ET DE L'AGE

Comme attendu, avec l'âge, la proportion de patients présentant une forme RR diminue et le score EDSS augmente. La prévalence de la douleur globale n'était pas différente en fonction de la durée d'évolution de la maladie ou de l'âge, même s'il existait une tendance à une diminution de la prévalence de la douleur chez les patients ayant une plus longue durée de

maladie ou les patients plus âgés (**tableau 5**). Une durée de maladie plus longue et un âge plus élevé étaient tous deux associés avec un risque plus faible de céphalées et de migraines. Le pic de prévalence pour les douleurs aux caractéristiques neuropathiques et pour l'existence de plus de trois sites douloureux était entre 36 et 54 ans.

**Tableau 5:**

**A: Prévalence de la douleur globale et des sous-types de douleur en fonction de la durée de la SEP.**

**B: Prévalence de la douleur globale et des sous-types de douleur en fonction de l'âge.**

Pour les comparaisons statistiques, la première colonne est référencée 'A', la deuxième 'B' et la troisième 'C'. Toutes les différences significatives ( $\neq$ ) sont indiquées ( $p < 0.05$ ). NS = Non significatif.

**A-**

	<10 years (n=208)	10 to 19 years (n=214)	> 20 years (n=146)	Statistical comparisons
<b>Pain : % (n)</b>	83.7 (174)	78.5 (168)	76.7 (112)	NS
<b>Headaches : % (n)</b>	61.5 (128)	57.5 (123)	39.7 (58)	A $\neq$ C and B $\neq$ C
<b>Migraine : % (n)</b>	54.3 (113)	50.9 (109)	28.8 (42)	A $\neq$ C and B $\neq$ C
<b>Painful body sites <math>\geq 3</math>: % (n)</b>	34.1 (71)	36.9 (79)	29.5 (43)	NS
<b>Neuropathic characteristics: % (n)</b>	55.8 (116)	53.3 (114)	47.3 (69)	NS
<b>Pain without neuropathic characteristics: % (n)</b>	19.7 (41)	20.6 (44)	23.3 (34)	NS

**B-**

	$\leq 35$ years old (n= 84)	36 to 54 years old (n= 346)	$\geq 55$ years old (n= 243)	Statistical comparisons
<b>Female : % (n)</b>	82.1 (69)	78.6 (272)	79.4 (193)	NS
<b>RR-MS: %</b>	96	82.3	38.2	A $\neq$ B $\neq$ C
<b>EDSS</b>	1.56 $\pm$ 0.2	3.1 $\pm$ 0.1	5.3 $\pm$ 0.1	A $\neq$ B $\neq$ C
<b>Pain : % (n)</b>	83.3 (70)	80.9 (280)	73.7 (179)	NS
<b>Headaches : % (n)</b>	76.2 (64)	56.6 (196)	41.6 (101)	A $\neq$ B $\neq$ C
<b>Migraine : % (n)</b>	67.9 (57)	49.7 (172)	32.9 (80)	A $\neq$ B $\neq$ C
<b>Painful body sites <math>\geq 3</math>: % (n)</b>	31.0 (26)	40.5 (140)	25.9 (63)	B $\neq$ C
<b>Neuropathic characteristics: % (n)</b>	44.0 (37)	56.9 (197)	46.1 (112)	A $\neq$ B and B $\neq$ C
<b>Pain without neuropathic characteristics: % (n)</b>	21.4 (18)	19.4 (67)	23.9 (58)	B $\neq$ C

### 3.5- TRAITEMENTS DE FOND DE LA SEP

Le statut concernant le traitement de fond de la SEP était connu pour 399 des répondants (**tableau 6**). Les patients traités par interféron bêta étaient plus jeunes et avaient un EDSS plus bas. Le risque de douleurs en général et de douleurs aux caractéristiques neuropathiques n'était ni augmenté, ni diminué par les traitements de fond (**Figure 2**). Les patients sous traitement par interféron bêta présentaient une plus forte prévalence de céphalées et de migraines.

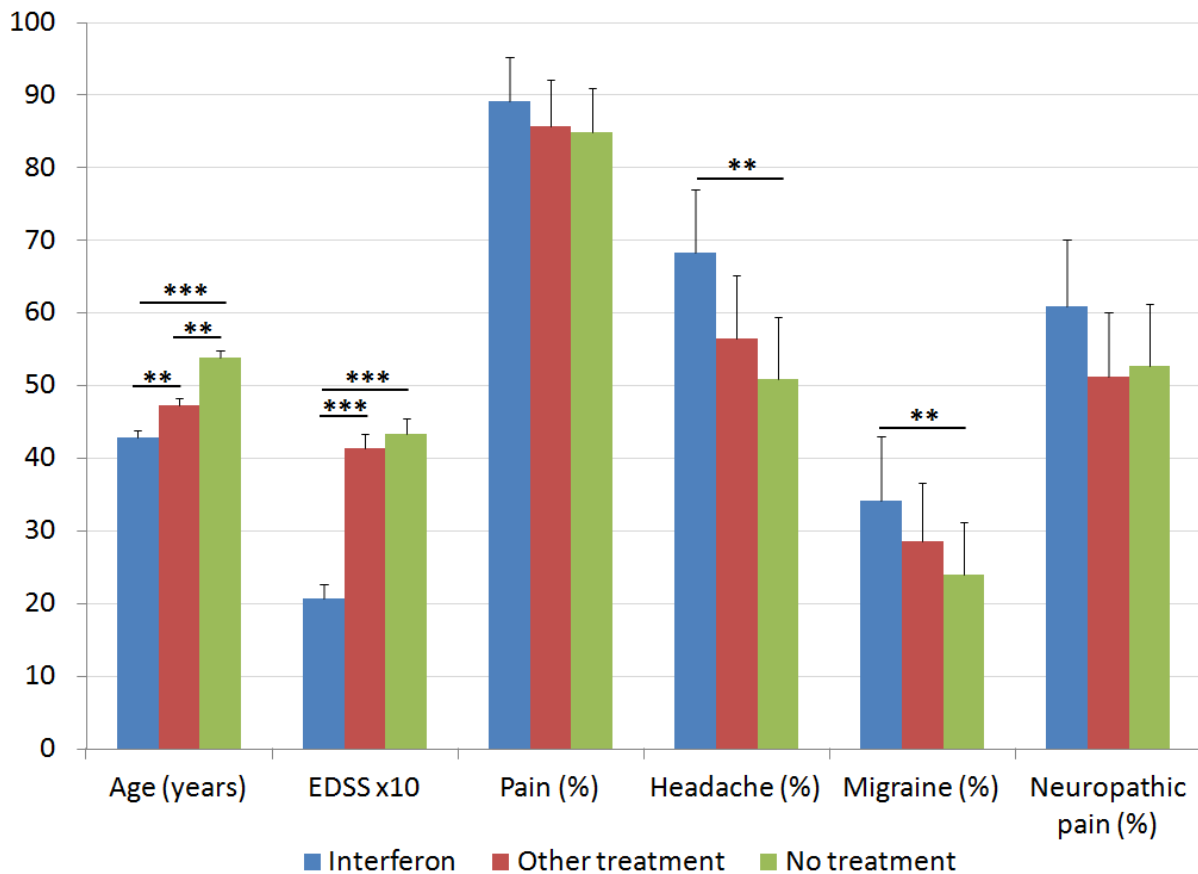
**Tableau 6:** Traitement de fond au moment de l'enquête

<b>Sub-group of patients with known disease modifying treatment</b>	<b>399</b>
<b>No treatment</b>	<b>146</b>
<b>Glatiramer acetate</b>	<b>55</b>
<b>Beta 1 a interferon (intramuscular)</b>	<b>47</b>
<b>Beta 1 a interferon (sub cutaneous)</b>	<b>37</b>
<b>Beta 1 b interferon</b>	<b>36</b>
<b>Natalizumab</b>	<b>31</b>
<b>Methotrexate</b>	<b>27</b>
<b>Clinical trials (finategrast®, laquinimod®, teriflunomide®)</b>	<b>7</b>
<b>Cyclophosphamide</b>	<b>5</b>
<b>Micophenolate mofetil</b>	<b>4</b>
<b>Mitoxantrone</b>	<b>3</b>
<b>Methylprednisolone</b>	<b>1</b>

## Figure 2: Impact des traitements de fond

Bleu: 120 patients sous traitement par interferon béta; Rouge: 133 patients sous traitement de fond autre; Vert: 146 patients sans traitement de fond.

Les variables continues sont exprimées sous la forme de moyenne  $\pm$  SEM (standard error of the mean). Les variables binaires sont exprimées sous la forme de pourcentage  $\pm$  IC95%. Les résultats des tests statistiques sont indiqués en cas de significativité (\*\* pour  $p < 0.01$  et \*\*\* pour  $p < 0.001$ ).



## 4- DISCUSSION

Cette étude a évalué la prévalence et la co-occurrence des céphalées et des douleurs neuropathiques dans un large groupe de patients SEP. Comme la prévalence de la SEP est comparable entre l'Auvergne et l'ensemble de la France (Fromont *et al.*, 2010) et que l'association de patients regroupe la quasi-totalité des patients auvergnats, nous avons supposé que les données que nous avons observé pour la douleur étaient représentatives de la situation nationale. Sur les 1300 questionnaires envoyés, 673 étaient utilisables pour les analyses statistiques. Les patients de notre cohorte étaient âgés de 50 ans en moyenne, étaient

majoritairement de sexe féminin (80%), présentaient une SEP depuis 15 ans environ et avaient un EDSS de 3.7. Une SEP-RR concernait 74% des patients.

#### **4.1- DOULEUR**

Cette étude a confirmé que la douleur était fréquente chez les patients SEP. Près de 80% des patients rapportaient des douleurs dans le mois précédent, 51% ayant eu des douleurs aux caractéristiques neuropathiques et 46% des migraines. De plus, douleurs aux caractéristiques neuropathiques et migraine étaient associées chez 32% des patients. Une telle prévalence s'inscrit dans la partie haute des valeurs retrouvées dans la littérature (Foley *et al.*, 2013). Les patients présentant des douleurs étaient plus jeunes que les patients sans douleur. D'autre part, ni le sex ratio, ni la durée d'évolution de la maladie, ni l'EDSS n'étaient significativement différents entre patients avec ou sans douleur.

##### **4.1.1- Douleur avec caractéristiques neuropathiques**

Dans cette étude, 51% des patients présentaient des douleurs aux caractéristiques neuropathiques. Cette prévalence était légèrement supérieure aux valeurs décrites dans les études précédentes, qui allaient de 34 à 49% (Beiske *et al.*, 2004; Grasso *et al.*, 2008; Svendsen *et al.*, 2003). Il faut noter qu'aucune de ces études antérieures n'utilisait de questionnaire spécifique pour la détection des caractéristiques neuropathiques de la douleur. Cela entraînait probablement une sous-estimation de la prévalence réelle des caractéristiques neuropathiques chez les patients SEP. De plus, la plupart de ces études (Beiske *et al.*, 2004; Indaco *et al.*, 1994; Khan and Pallant, 2007; Martinelli Boneschi *et al.*, 2008; Solaro *et al.*, 2004; Zajicek *et al.*, 2010) utilisaient des définitions restrictives, certaines ne répertoriaient que les douleurs neuropathiques des extrémités, ce symptôme à lui seul étant présent chez 27% des patients (Foley *et al.*, 2013). En utilisant le même questionnaire DN-4, Truini et ses collaborateurs (Andrea Truini *et al.*, 2012) ne trouvaient que 14% de leurs patients souffrant de douleurs neuropathiques et 5% présentaient des douleurs des extrémités. Dans cette étude, il est cependant important de remarquer que la prévalence globale de la douleur était étonnamment basse (30%) et que l'âge moyen des patients était de 39 ans. Nous avons trouvé dans la présente étude que la prévalence de douleurs neuropathiques était significativement plus faible chez les patients de moins de 35 ans. Ainsi, la population plus jeune dans l'étude de Truini explique possiblement en partie cette différence de prévalence. Cependant, on ne peut pas non plus exclure que l'auto-administration du DN-4 dans cette population puisse être à l'origine d'une légère surestimation de la prévalence des douleurs aux caractéristiques neuropathiques.

La douleur avec caractéristiques neuropathiques était plus intense que la douleur sans caractéristiques neuropathiques. La douleur avec caractéristiques neuropathiques était plus souvent localisée au niveau des membres et intéressait plus d'une région corporelle. Ainsi, 58% des patients décrivant des caractéristiques neuropathiques avaient des douleurs dans au moins 3 régions corporelles. Le nombre de régions douloureuses, l'intensité et la répercussion de la douleur étaient significativement et positivement associés avec l'existence de caractéristiques neuropathiques. Dans notre étude, les termes « fourmillements » et « picotements » étaient les plus fréquemment utilisés par les patients SEP pour décrire leur douleur. Dans les études précédentes concernant des patients SEP, les adjectifs les plus utilisés pour décrire des douleurs neuropathiques étaient : « coups de couteaux », « lancinante », « piquûre », « lourde », « à type de crampe », « picotements », « sourde », « brûlante » et « à type de compression » (Osterberg *et al.*, 2005; Svendsen *et al.*, 2003, 2005; Vermote *et al.*, 1986). Il est intéressant de noter que, par rapport à la population générale souffrant de douleurs neuropathiques, les patients SEP étaient plus susceptibles d'utiliser les termes « froid douloureux », « fourmillements », « démangeaisons » et « engourdissement » (Bouhassira *et al.*, 2008). Ces termes utilisés pour décrire la douleur neuropathique chez les patients SEP pourraient s'expliquer par son origine centrale alors que, dans la population générale, la cause est plus souvent périphérique.

Par rapport aux douleurs non neuropathiques, la douleur aux caractéristiques neuropathique était associée à une dramatisation et à un retentissement plus important sur les activités de la vie quotidienne, en particulier en ce qui concerne l'humeur et le sommeil. Le caractère neuropathique de la douleur est connu pour contribuer de façon indépendante à l'altération de la qualité de vie (Attal *et al.*, 2011). Nos données dans cette population particulière confirment que le caractère neuropathique de la douleur majore le retentissement sur la qualité de vie, indépendamment de l'intensité. Le score de dramatisation dans le cadre d'une douleur centrale est aussi important que lorsque la douleur est d'origine périphérique (Mankovsky *et al.*, 2012). Comme retrouvé dans la plupart des études, aucun lien entre douleur neuropathique et EDSS n'a été mis en évidence ((Kalia and O'Connor, 2005; Khan and Pallant, 2007; Martinelli Boneschi *et al.*, 2008; Osterberg *et al.*, 2005; Svendsen *et al.*, 2003); mais voir aussi (Solaro *et al.*, 2004)).

En accord avec la majorité des études antérieures (pour une revue, voir (O'Connor *et al.*, 2008)), le genre, l'âge et la durée d'évolution de la SEP n'étaient pas corrélés avec la douleur aux caractéristiques neuropathiques. Deux études anciennes avaient retrouvé un lien entre l'âge ou la durée d'évolution de la maladie et la douleur (Clifford and Trotter, 1984;

Moulin *et al.*, 1988). Mais la plupart des études transversales n'ont pas mis en évidence de lien évident entre l'âge (Beiske *et al.*, 2004; Indaco *et al.*, 1994) ou la durée d'évolution de la SEP (Beiske *et al.*, 2004; Indaco *et al.*, 1994; Rae-Grant *et al.*, 1999; Svendsen *et al.*, 2003) et la douleur. Il a aussi été suggéré que la prévalence de la douleur neuropathique pourrait être augmentée dans les formes progressives de SEP (Martinelli Boneschi *et al.*, 2008; Solaro *et al.*, 2004; A Truini *et al.*, 2012). Néanmoins, une telle corrélation n'a pas été retrouvée dans de nombreuses autres études (Grasso *et al.*, 2008; Grau-López *et al.*, 2011; Kalia and O'Connor, 2005; Osterberg *et al.*, 2005; Svendsen *et al.*, 2003; Zajicek *et al.*, 2010). Les traitements de fond de la SEP n'étaient associés ni avec la prévalence de la douleur globale, ni avec celle de la douleur aux caractéristiques neuropathiques. Il est important de noter que la prise en charge médicamenteuse ne semble pas optimale. En effet, moins d'un quart des patients souffrant de douleurs aux caractéristiques neuropathiques recevaient un traitement antalgique spécifique au moment de l'enquête.

#### **4.1.2- Céphalées**

La prévalence globale des céphalées était de 54%, ce qui est du même ordre que les valeurs présentes dans la littérature (Foley *et al.*, 2013). La prévalence globale des migraines était de 46%, soit 2,2 fois plus que dans une large cohorte française (Lantéri-Minet *et al.*, 2005), ce chiffre étant en rapport avec celui obtenu récemment dans une méta-analyse (Pakpoor *et al.*, 2012). En accord avec des données déjà publiées (Villani *et al.*, 2011), ces patients présentaient des migraines en moyenne 8 jours par mois avec une intensité moyenne cotée à 6/10. La migraine était épisodique pour la majorité des patients (85%), mais les céphalées survenaient au moins 15 jours par mois dans un sous-groupe non négligeable (15%). Ainsi, la prévalence de migraines chroniques dans notre cohorte de patients SEP était de 3.9%, ce qui est plus important que dans la population générale (1.4 à 2.2%) (Natoli *et al.*, 2010). Une telle prévalence a déjà été décrite dans une étude (Villani *et al.*, 2011). La dramatisation était plus importante chez les migraineux que chez les patients ayant d'autres types de céphalées. Il n'existait pas de différence en terme d'interférence avec les activités de la vie quotidienne chez les migraineux par rapport à ceux ayant d'autres céphalées. De plus, la migraine était associée avec un âge plus jeune, une durée d'évolution de la maladie plus courte, un EDSS plus bas et une forme de SEP-RR. En ce qui concerne les traitements de fond, les patients recevant des interférons avaient un sur-risque de migraines. Ces résultats sont en accord avec des données de la littérature (D'Amico *et al.*, 2004; Filippini *et al.*, 2003; Putzki *et al.*, 2009; Villani *et al.*, 2011). Il est important de noter que seuls 11% des migraineux recevaient un traitement de fond



et 21% un traitement de crise spécifique. Ces données confirment le faible taux d'utilisation des triptans parmi les patients SEP migraineux (Villani *et al.*, 2012).

Chez les patients SEP présentant des douleurs, l'existence de caractéristiques neuropathiques était associée à un risque plus important de migraines. Quand les patients présentaient à la fois des caractéristiques neuropathiques et des migraines, ils rapportaient une intensité douloureuse plus importante, une interférence plus marquée avec les activités de la vie quotidienne ainsi qu'une dramatisation plus importante que les patients ne présentant que l'un de ces deux syndromes douloureux. A notre connaissance, il s'agit de la première étude montrant une corrélation entre migraines et douleurs neuropathiques. Une publication antérieure avait cependant décrit une corrélation entre la migraine et différentes autres douleurs telles que le signe de Lhermitte, les névralgies crâniennes ou le syndrome des jambes sans repos qui étaient 2 à 5 fois plus fréquents chez les patients SEP migraineux que chez les non-céphalalgiques (Kister *et al.*, 2010).

#### **4.2- MECANISMES POSSIBLES DES DOULEURS AUX CARACTERISTIQUES NEUROPATHIQUES ET DES MIGRAINES CHEZ LES PATIENTS SEP**

La prévalence de la migraine, plus importante chez les patients les plus jeunes, diminue avec l'âge. Au contraire, la prévalence des douleurs neuropathiques est maximum chez les sujets de 36 à 54 ans, suggérant que de telles douleurs apparaissent précocement dans le cours de la maladie, mais pas dès le tout début de celle-ci. Il est intéressant de noter que ce décours temporel est différent de celui retrouvé dans la population générale dans laquelle la prévalence augmente avec l'âge. En effet, dans une large enquête sur un échantillon représentatif de la population générale, la prévalence de la douleur neuropathique était aux alentours de 5% avant l'âge de 50 ans, puis autour de 9% au-delà (Bouhassira *et al.*, 2008). De plus, nos patients SEP migraineux avaient une durée d'évolution de leur maladie plus courte et une prévalence de forme RR plus importante que ceux présentant des douleurs neuropathiques. Notre étude révèle ainsi que la migraine, mais pas les douleurs aux caractéristiques neuropathiques, est associée avec un âge jeune, une durée de maladie courte, une SEP-RR et un traitement de fond par interféron. Biondi (Biondi, 2006) avait émis l'hypothèse selon laquelle la migraine pouvait être assimilée à une douleur neuropathique. Le fait que les facteurs de risque de ces deux syndromes soient distincts suggère, au contraire, que ces deux entités douloureuses ne reposent probablement pas sur les mêmes mécanismes physiopathologiques.

### 4.3- LIMITES

Une des limites de cette enquête réside en un taux de réponses relativement faible (52%), bien que ce taux soit proche de celui d'autres études utilisant la même méthodologie (Ehde *et al.*, 2003; Forbes *et al.*, 2006; Hadjimichael *et al.*, 2007; Hirsh *et al.*, 2009; Torrance *et al.*, 2013). Malgré cela, la cohorte est clairement définie et les non-répondeurs n'étaient pas différents des répondeurs en ce qui concerne les caractéristiques cliniques et démographiques. La seconde limite relève du manque de données concernant la fréquence d'utilisation des antalgiques, ce qui rend impossible la séparation entre migraines chroniques et céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux. Une autre limite majeure est l'absence d'information concernant la durée de la douleur. En accord avec les études antérieures, nous avons classé les patients en « douloureux » ou « non-douloureux » en fonction de l'existence de douleur rapportée par le patient durant le dernier mois (Beiske *et al.*, 2004; Brochet *et al.*, 2009; Forbes *et al.*, 2006; Grasso *et al.*, 2008; Hadjimichael *et al.*, 2007; Hirsh *et al.*, 2009; Kalia and O'Connor, 2005; Svendsen *et al.*, 2003). Malheureusement, la durée de la douleur est rarement indiquée dans les autres études et nous n'avons pas non plus récupéré cette information. Enfin, nous pouvons aussi déplorer que les patients n'aient pas été examinés physiquement pour confirmer les diagnostics de migraines et de douleurs neuropathiques. Cependant, les questionnaires utilisés sont validés, bien que leur utilisation ait pu conduire à une légère surestimation de la prévalence réelle.

### 5- CONCLUSION

Migraines et douleurs aux caractéristiques neuropathiques sont comorbides chez les patients SEP et cette comorbidité est associée à l'existence d'une douleur plus intense et à un plus grand retentissement sur les activités de la vie quotidienne. Ces deux types de douleur existent assez précocement dans l'évolution de la maladie. La migraine semble associée avec la phase inflammatoire de la maladie et pourrait impliquer un mécanisme dysfonctionnel, c'est-à-dire une amplification du message nociceptif en l'absence d'inflammation périphérique ou de lésion nerveuse (Costigan *et al.*, 2009). La douleur neuropathique, quant à elle, pourrait plutôt être due aux lésions précoces du système nerveux central. La corrélation entre migraine et douleur neuropathique justifie la réalisation d'autres études. De même, des études thérapeutiques spécifiques pour les patients SEP sont également justifiées pour tenir compte des spécificités de cette pathologie.

# **II - DEUXIEME ETUDE : LA STIMULATION THETA-BURST CONTINUE PROLONGEE EST PLUS ANTALGIQUE QUE LA STIMULATION TRANSCRANIENNE REPETITIVE 'CLASSIQUE'**

## **1 – INTRODUCTION**

Il est bien établi que la rTMS du cortex moteur primaire (M1) à haute fréquence (>5Hz) induit une antalgie, tant sur des douleurs aiguës expérimentales (Borckardt *et al.*, 2011; de Andrade *et al.*, 2011b; Houzé *et al.*, 2013; Nahmias *et al.*, 2009b; Summers *et al.*, 2004b; Yoo *et al.*, 2006) que sur différentes douleurs chroniques (André-Obadia *et al.*, 2008, 2011; Goto *et al.*, 2008; Hirayama *et al.*, 2006; Hosomi, Kishima, *et al.*, 2013; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2011; Passard *et al.*, 2007b).

Cependant, comme indiqué dans l'introduction de ce manuscrit, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'effet antalgique produit par la rTMS sont encore mal élucidés. Ces mécanismes sont probablement dépendants, au moins en partie, des changements de l'excitabilité corticale induits par la rTMS, car l'effet antalgique chez des patients souffrant de douleurs chroniques semble corrélé aux changements de la modulation intra-corticale (SICI et ICF) (Hosomi, Kishima, *et al.*, 2013; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2010, 2011).

De nouveaux protocoles de stimulation basés sur la stimulation theta burst (TBS) sont utilisables depuis quelques années (Huang *et al.*, 2005b). Ces triplets d'impulsion à 50Hz, répétés 5 fois par seconde, reproduisent les protocoles utilisés depuis de nombreuses années en recherche fondamentale pour induire des potentialisations synaptiques à long terme (LTP) (Hess and Donoghue, 1996). Ces séances de stimulation, qui sont nettement plus courtes que lors de l'utilisation de protocoles haute fréquence « classiques », sont supposées avoir un effet plus marqué et plus reproductible sur l'excitabilité corticale. La TBS intermittente (iTBS) comportant 600 impulsions induit une facilitation de l'excitabilité corticale (Gamboa *et al.*, 2010b; Huang *et al.*, 2005b). De manière opposée, la TBS continue (cTBS) a un effet inhibiteur

après 600 impulsions (Di Lazzaro *et al.*, 2005; Gentner *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2005b), puis facilitateur lors de l'application de 1200 impulsions (Gamboa *et al.*, 2010b).

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle la stimulation iTBS et/ou la stimulation pcTBS, toutes deux facilitatrices, pouvaient être susceptibles d'induire un effet antalgique égal, voire supérieur, à celui de la rTMS « classique ». Nous avons réalisé un essai randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, selon un plan croisé, chez des sujets sains, afin de comparer l'effet antalgique de trois protocoles induisant une facilitation de l'excitabilité du cortex moteur: rTMS haute fréquence classique (10Hz), iTBS 600 impulsions et pcTBS 1200 impulsions. La rTMS était réalisée dans tous les cas en regard du M1 gauche à l'aide d'un système de neuronavigation pour améliorer la reproductibilité de la procédure.

De plus, nous avons étudié et comparé les mécanismes d'action potentiels de ces protocoles en mesurant systématiquement l'excitabilité corticale et la modulation intra-corticale avant puis après chaque type de stimulation. Comme l'effet antalgique de la rTMS pourrait passer par la mise en jeu de systèmes de contrôles descendants de la douleur (Nizard *et al.*, 2012; Reidler *et al.*, 2012), nous avons également analysé les effets de ces 3 rTMS sur la modulation de la douleur induite par une stimulation conditionnante (*conditioned pain modulation; CPM*). De manière plus spécifique, nous avons comparé les effets des 3 protocoles de rTMS sur l'inhibition d'une douleur induite par une stimulation test lors de l'application concomitante d'une stimulation douloureuse conditionnante hétérotopique, ceci afin d'évaluer les possibles changements dans le fonctionnement des contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (*diffuse noxious inhibitory controls; DNIC*) (Bouhassira and Danziger, 2006; Villanueva and Le Bars, 1995).

## **2 – METHODES**

Cette étude a été réalisée au sein de l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne Billancourt, France) de décembre 2012 à juillet 2013. Les volontaires sains étaient tous droitiers et non-fumeurs. Les volontaires ont tous été clairement informés sur les modalités de réalisation du protocole qui avait pour but d'évaluer l'efficacité de nouvelles fréquences de rTMS et d'apprécier les mécanismes d'action induisant une antalgie. L'étude a été autorisée par le comité de protection des personnes et tous les participants ont signé un consentement pour leur participation.

## 2.1. DESIGN DE L'ÉTUDE

Le protocole comprenait 4 séances expérimentales, réalisées à 2 semaines d'intervalle les unes des autres, afin de comparer les effets des stimulations pcTBS, iTBS, rTMS classique à 10 Hz et de la stimulation factice sur la douleur expérimentale au froid. L'ordre de chacune de ces séances était déterminé en fonction de l'ordre de randomisation et les séances se déroulaient en double-aveugle. Lors de chaque séance, la stimulation était réalisée en ciblant le cortex moteur primaire gauche (Figure 1).

**Figure 1: Design de l'étude**

**A: Représentation schématique de l'ensemble du protocole. Quatre séances de stimulation étaient réalisées, séparées d'un minimum de 2 semaines.**

**B: Déroulement de chaque séance.**

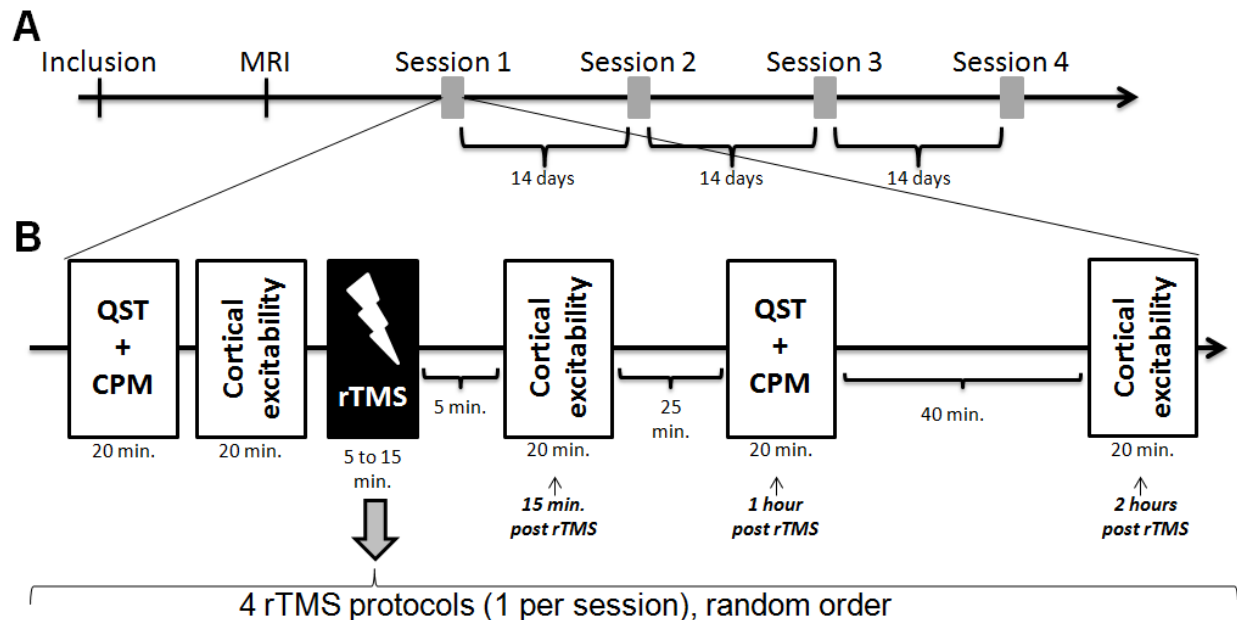
QST= quantitative sensory testing for the determination of cold pain thresholds (CPT).  
CPM= conditionné pain modulation (CPM was induced by immersing the left foot in cold water and applying a hot stimulus to the right hand as a test stimulus). rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation

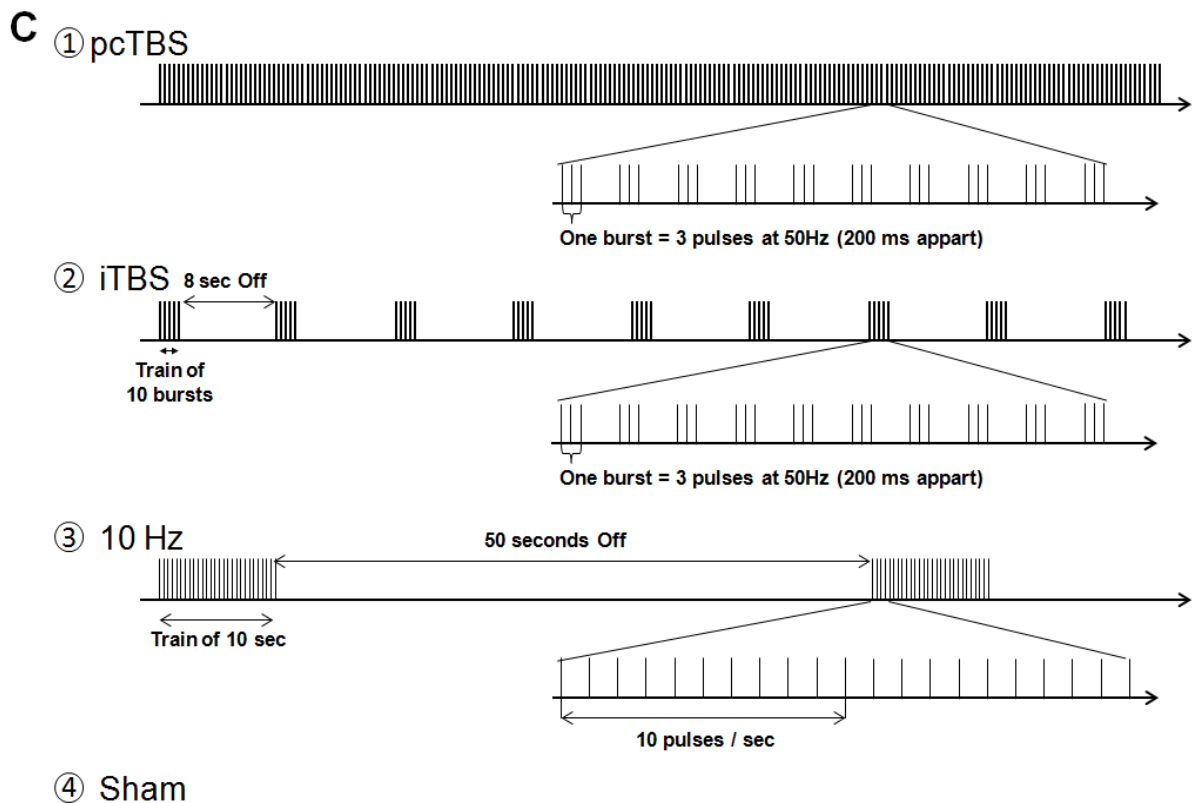
**C: Types de rTMS utilisés**

pcTBS: triplets d'impulsion à 50Hz, séparés de 200ms, délivrés de façon continue durant 1 minute et 44 secondes (1200 impulsions).

iTBS: 20 trains de 10 triplets, séparés de 8 secondes, pour une durée totale de 3 minutes et 20 secondes (600 impulsions).

rTMS à 10Hz: 15 trains de 10 secondes, séparés de 50 secondes, pour une durée totale de 14 minutes et 10 secondes (1500 impulsions).





## 2.2. PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

Chaque volontaire a bénéficié d'une IRM encéphalique (1.5 Tesla, 3D T1-weighted axial) avant la réalisation des 4 séances de stimulation, pour éliminer une anomalie morphologique et permettre la neuronavigation.

Pendant les séances de stimulation, les sujets étaient installés dans un fauteuil confortable et il leur était demandé de rester aussi détendus que possible. La sensibilité thermique était évaluée à l'aide de tests sensoriels quantitatifs (quantitative sensory tests; QSTs) réalisés dans une pièce calme maintenue à température constante (24 à 25°C). Nous avons choisi d'évaluer le seuil de douleur au froid (cold pain threshold; CPT) car il avait déjà été montré que ce seuil était le plus affecté par l'antalgie induite par la rTMS chez les sujets sains (Nahmias *et al.*, 2009b). Les CPTs étaient mesurés avec un thermotest Somedic (Somedic AB, Stockholm, Sweden). Une thermode de contact faite d'éléments Peltier et mesurant 25 x 50 mm était appliquée à la surface de la peau au niveau des 2 éminences thénars ainsi que sur le dos du pied gauche. La température basale de la thermode était fixée à 32°C. Le seuil de douleur au froid (CPT) était déterminé pour chacune des 3 zones cutanées (les 2 mains et le pied gauche), en utilisant la moyenne de 3 essais successifs, comme décrit précédemment (de Andrade *et al.*, 2011b; Nahmias *et al.*, 2009b). Une fois tous les seuils thermiques déterminés, un stimulus

supra-liminaire (seuil de douleur au chaud +3°C) était appliqué pendant 2 secondes au niveau de l'éminence thénar droite. Dès la fin de l'application de cette stimulation, le volontaire devait coter l'intensité de la douleur ressentie sur une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 (pas de douleur) à 100 (pire douleur imaginable). Les volontaires étaient informés qu'ils pouvaient mettre fin à la stimulation à tout moment.

La modulation de la douleur par un stimulus conditionnant (*conditioned pain modulation*; CPM) était explorée via l'application d'un stimulus conditionnant hétérotopique (froid douloureux) et d'un stimulus test (chaud douloureux), afin d'évaluer le système des contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (*diffuse noxious inhibitory controls*; DNIC). Le stimulus conditionnant consistait en l'immersion du pied gauche dans de l'eau froide (entre 4 et 8°C) durant une minute. Le stimulus test était appliqué au niveau de l'éminence thénar droite, sous la forme d'une stimulation chaude supra-liminaire, comme décrite précédemment (seuil de douleur au chaud +3°C), tandis que le pied était maintenu dans l'eau froide. A la fin de la stimulation chaude, il était demandé au sujet de coter l'intensité de la douleur ressentie sur une EVA. Le degré d'inhibition était noté sous la forme d'un pourcentage indiquant la diminution du score obtenu via l'EVA lorsque le stimulus chaud supra-liminaire était appliqué seul et lorsqu'il était appliqué pendant l'immersion du pied dans l'eau froide.

### **2.3. STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE**

La stimulation magnétique était réalisée via une machine MagProX100 (Magventure Tonika Elektronik, Denmark), en utilisant une bobine en forme de 8 refroidie de type B65 orientée tangentiellement à la surface du crâne, avec un courant de direction antéro-postérieure. La bobine était fixée sur un bras ajustable dans les 3 dimensions. La stimulation factice (placebo) était réalisée avec une bobine dédiée, de mêmes taille, couleur et forme que la bobine active et produisant le même son. La bobine était positionnée en regard du cortex M1 gauche à l'aide d'un système de neuronavigation (SyneikaOne, Syneika, France). La neuronavigation assure une excellente reproductibilité entre les séances et est plus précise que la procédure « standard » de positionnement (Ahdab *et al.*, 2010).

Les volontaires portaient des bouchons d'oreille durant la rTMS. Le seuil moteur de repos (*resting motor threshold*; RMT) était défini comme l'intensité de stimulation la plus faible

permettant de recueillir un potentiel évoqué moteur (*motor evoked potential*; MEP) d'au moins 50  $\mu$ V d'amplitude dans 50% des essais. Les MEPs étaient enregistrés au niveau du muscle premier inter-osseux dorsal de la main droite grâce à un module dédié à l'EMG (Magventure Tonika Elektronik, Denmark) et d'électrodes de surface (Alpine Biom, Denmark).

Les rTMS étaient réalisées avec une puissance fixée à 80% du RMT, comme dans les études précédentes ayant permis de mettre en évidence une antalgie au froid chez des volontaires sains (Ciampi de Andrade *et al.*, 2014; de Andrade *et al.*, 2011b; Nahmias *et al.*, 2009b). Trois stimulations actives et une factice étaient réalisées dans un ordre aléatoire, un seul type de stimulation étant appliqué durant chaque séance (Figure 1C). La pcTBS consistait en 400 triplets d'impulsions à 50Hz, séparés de 200ms les uns des autres, soit un total de 1200 impulsions délivrées en 1 minute et 44 secondes. L'iTBS consistait en 20 trains de 10 triplets d'impulsion, chaque train étant séparé du suivant par une pause de 8 secondes, aboutissant à délivrer 600 impulsions en 3 minutes et 20 secondes. La rTMS à 10Hz consistait en 15 trains de 10 secondes, séparées de 50 secondes les uns des autres, pour un total de 1500 impulsions délivrées en 14 minutes et 10 secondes. Parmi les 14 volontaires, 5 ont reçu une stimulation factice semblable à la rTMS à 10Hz, 5 une pcTBS factice et 4 une iTBS factice, cette répartition ayant été effectuée de manière aléatoire. Le seuil de douleur, les valeurs d'excitabilité corticale et les variations de CPM n'étant pas différents dans ces 3 sous-groupes de stimulation factice, les résultats sont exprimés de façon globale pour toutes les stimulations factices.

Les mesures de l'excitabilité intra-corticale (*short intracortical inhibition* (SICI) et *intracortical facilitation* (ICF)) étaient réalisées en utilisant des stimulations doubles, comme décrit dans l'introduction de cette thèse. Le stimulus conditionnant était fixé à 80% du RMT et le stimulus test à 120% du RMT (Di Lazzaro *et al.*, 2006; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2010). Ces mesures étaient réalisées avant la rTMS, puis à nouveau 15 et 120 minutes après la fin de la rTMS. Des intervalles interstimuli (ISIs) de 2 ms, 3 ms et 4 ms étaient utilisés pour évaluer les SICI et un ISI de 12ms pour explorer l'ICF. Cinq essais successifs étaient réalisés pour chaque ISI. Le changement d'amplitude des MEP induit par le stimulus conditionnant était exprimé en pourcentage de l'amplitude du MEP contrôle.



## **2.4. ANALYSES STATISTIQUES**

Les données sont présentées sous la forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (*standard error of the mean*; SEM). Une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées avec les facteurs « temps », « stimulation » et l'interaction « temps\*stimulation » a été utilisée à la fois pour les comparaisons des paramètres thermiques (CPT et CPM) mais aussi électrophysiologiques (RMT, amplitude des MEP, SICI et ICF). Les paramètres thermiques ont été analysés pour 2 temps différents tandis que les paramètres électrophysiologiques ont été répétés trois fois. Ainsi, une valeur F exacte est présentée pour les paramètres thermiques et une valeur estimée pour les paramètres électrophysiologiques (lambda de Wilks). Des tests t appariés ont été utilisés pour les analyses post-hoc. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour analyser les corrélations entre changement du seuil de douleur au froid et changement des paramètres électrophysiologiques.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec JMP® (v10.0.2, SAS campus drive, Cary, NC, USA). Les différences étaient jugées significatives si  $p < 0.05$ .

## **3. RESULTATS**

Quatorze volontaires sains ont été inclus dans l'étude (âge:  $26.9 \pm 5.5$  ans; 7 hommes et 7 femmes) pour recevoir des rTMS neuronaviguées ciblant le cortex M1 gauche. Un volontaire a arrêté l'étude après la première séance en raison d'une mauvaise tolérance (céphalées sévères dans les suites d'une séance de stimulation factice).

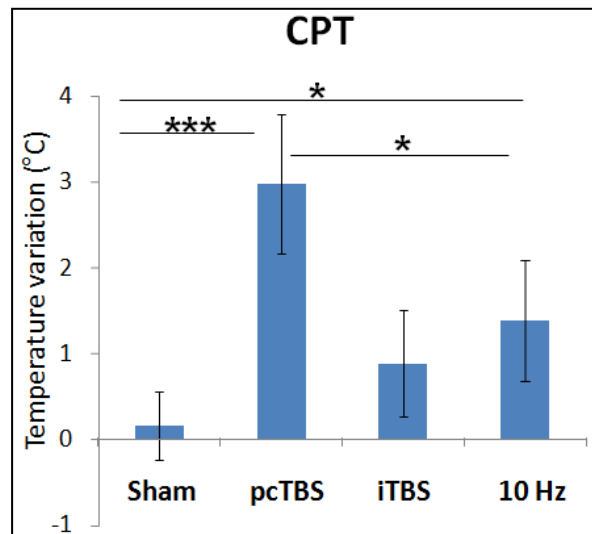
### **3.1. EFFET DE LA STIMULATION DU M1 GAUCHE SUR LE SEUIL DE DOULEUR AU FROID**

Le seuil de douleur était déterminé pour 3 zones cutanées (les deux mains et le pied gauche). Comme les variations des seuils de perception et de douleur n'étaient pas différentes pour les 3 zones, les résultats sont présentés sous la forme d'une moyenne pour l'ensemble des 3 mesures, afin de mieux représenter l'effet antalgique global de la stimulation.

Des différences significatives entre les traitements ont été observées pour le seuil de douleur au froid (CPT) ( $F(\text{temps*stimulation})=6.513$ ,  $p<0.001$ ): factice versus pcTBS ( $p<0.001$ ) et factice versus rTMS à 10 Hz ( $p=0.028$ ). L'effet antalgique de la pcTBS était plus

important que celui de la rTMS à 10 Hz ( $p=0.026$ ) (Figure 2). Il n'existait pas de corrélation entre l'antalgie au froid apportée par la stimulation 10Hz ou la stimulation pcTBS.

**Figure 2: Changement des résultats aux tests sensoriels quantitatifs pour le seuil de douleur au froid entre la valeur de base et celle obtenue 1 heure après la rTMS. Les valeurs sont exprimées en °C sous la forme d'une moyenne globale  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM) pour l'ensemble des 3 zones cutanées (deux mains et pied gauche). CPT = cold pain threshold. Des valeurs positives indiquent une antalgie ( $F = 6.513$ ;  $p=0.0004$ ). Analyses post hoc:  $*p<0.05$ ;  $***p<0.001$  (non significatif dans les autres cas).**

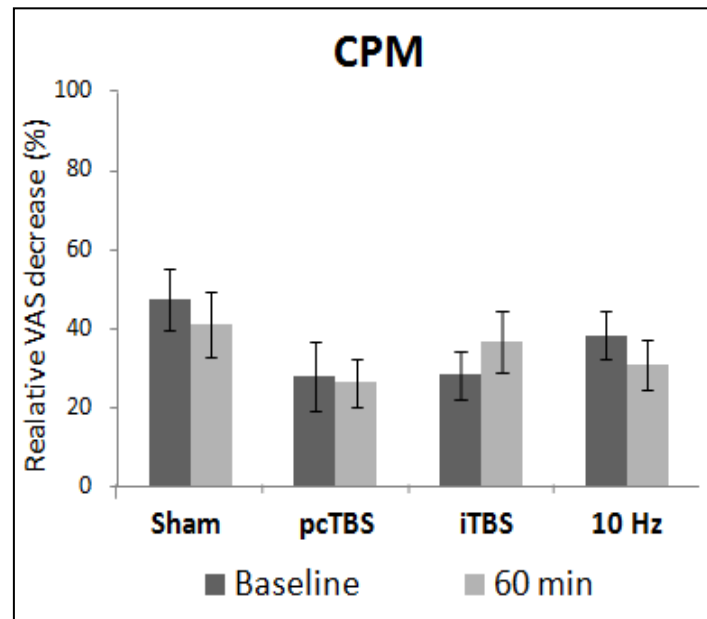


### 3.2. EFFET DE LA STIMULATION DU M1 GAUCHE SUR LA MODULATION DE LA DOULEUR INDUITE PAR UN STIMULUS CONDITIONNANT (CPM)

Au niveau basal, notre protocole de CPM induisait une diminution de l'intensité douloureuse perçue en réponse au stimulus test de  $35.7\pm 3.7\%$  (de 28.0 à 47.4%;  $F(\text{stimulation})=1.725$ ,  $p=0.174$ ). Cette valeur de CPM n'était pas modifiée par les différentes rTMS testées ( $F=0.853$ ,  $p=0.472$ ) (Figure 3). De plus, il n'existait pas de corrélation entre les modifications du seuil de douleur au froid et celles de la CPM pour les différents traitements.

**Figure 3: Efficacité de la modulation de la douleur induite par un stimulus conditionnant (CPM).**

Efficacité de la CPM à l'état basal et une heure après la rTMS, exprimée en pourcentage (moyenne  $\pm$  SEM).  $F(\text{temps} \times \text{stimulation}) = 0.853$ ;  $p = 0.472$ . VAS = visual analog scale.



**3.3. EFFET DE LA STIMULATION DU M1 GAUCHE SUR L'EXCITABILITE CORTICALE DU M1 GAUCHE**

**3.3.1. Effet de la rTMS sur le seuil moteur de repos (RMT) et l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (MEP)**

Le RMT moyen à l'état basal était de  $47.9 \pm 0.9\%$  de la puissance maximale du stimulateur (de 46.9 à 48.7%,  $F(\text{stimulation}) = 0.170$ ,  $p = 0.916$ ). Aucune variation significative n'a été observée, ni 15 minutes, ni 120 minutes après la rTMS ( $F(\text{stimulation} \times \text{temps}) = 0.913$ ,  $p = 0.489$ ) (**Figure 4A**).

L'amplitude des MEP à 120% du RMT était de  $1068 \pm 81 \mu\text{V}$  à l'état basal (de 1030 à 1118  $\mu\text{V}$ ,  $F(\text{stimulation}) = 0.048$ ,  $p = 0.986$ ). Cette amplitude n'était pas modifiée par les différentes rTMS ( $F(\text{temps} \times \text{stimulation}) = 0.463$ ,  $p = 0.834$ ) (**Figure 4B**).

#### Figure 4: Mesures de l'excitabilité corticale.

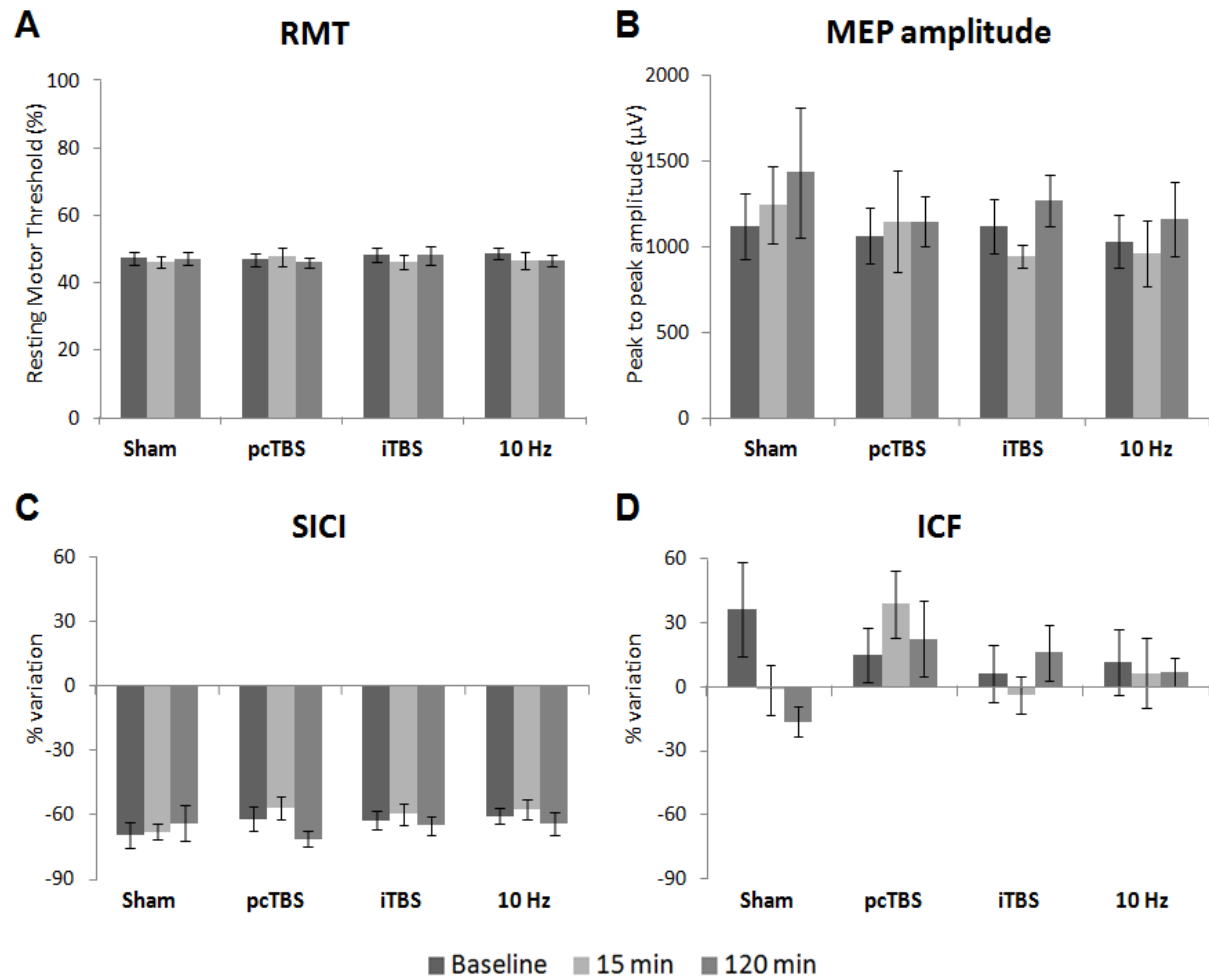
**A: Seuil moteur de repos (RMT) exprimé en pourcentage de la puissance maximale du stimulateur.**  $F(\text{time}*\text{stimulation})=0.913$ ,  $p=0.489$ .

**B: Amplitude des potentiels évoqués moteurs (MEP) exprimés en  $\mu\text{V}$ .**  $F(\text{temps}*\text{stimulation})=0.463$ ,  $p=0.834$ .

**C: Inhibition intracorticale (SICI).**  $F_{\text{SICI}}(\text{temps}*\text{stimulation})=1.048$ ,  $p=0.400$

**D: Facilitation intracorticale (ICF).**  $F_{\text{ICF}}(\text{temps}*\text{stimulation})=1.709$ ,  $p=0.127$

SICI et ICF sont exprimés en pourcentage du stimulus contrôle (amplitude du PEM à 120% du RMT).



#### 3.3.2. Effet de la rTMS sur l'inhibition intra-corticale (SICI)

Le pourcentage moyen d'inhibition induit sur la stimulation test lors de stimulations doubles appliquées avec un intervalle interstimulus (ISI) de 2, 3 et 4 ms (i.e. SICI) était de  $63.9 \pm 2.7\%$  au niveau basal (de 60.7 à 69.8,  $F(\text{stimulation})=0.538$ ,  $p=0.659$ ). En prenant en compte l'inhibition maximale obtenue pour chaque volontaire, une inhibition maximale (maxSICI) de  $80.3 \pm 2.4\%$  était calculée (de 75.9 à 83.9,  $F(\text{stimulation})=0.779$ ,  $p=0.511$ ).

L'inhibition n'était pas significativement modifiée après les différentes rTMS ( $F_{\text{SICI}}(\text{temps}*\text{stimulation})=1.048$ ,  $p=0.400$ ;  $F_{\text{maxSICI}}(\text{temps}*\text{stimulation})=0.516$ ,  $p=0.795$ ) (**Figure 4C**).

### **3.3.3. Effet de la rTMS sur la facilitation intracorticale (ICF)**

L'ICF moyenne mesurée pour un ISI de 12 ms était de  $18.9\pm 8.1\%$  à l'état basal (de 6.1 à 43.2,  $F(\text{stimulation})=1.042$ ,  $p=0.383$ ) et n'était pas modifiée significativement par les différentes rTMS ( $F(\text{temps}*\text{stimulation})=1.709$ ,  $p=0.127$ ) (**Figure 4D**).

## **3.4. CORRELATION ENTRE MODIFICATION DES SEUILS DE DOULEUR AU FROID ET DE L'EXCITABILITE CORTICALE**

Nous avons recherché des corrélations entre l'antalgie obtenue et les modifications de l'excitabilité corticale. Nous n'en avons pas mis en évidence, ni pour l'inhibition (SICI), ni pour la facilitation (ICF).

## **3.5 EFFETS INDESIRABLES**

Un des volontaires (de sexe masculin) a décidé d'arrêter sa participation à l'étude à la fin de la première séance en raison d'un problème de tolérance (céphalées sévères à la suite d'une séance comprenant une stimulation factice). Aucun autre effet indésirable sérieux n'est à déplorer. Des céphalées modérées ont été décrites par 2 volontaires après une stimulation pcTBS et par un sujet après une rTMS à 10Hz. Une volontaire a présenté une épistaxis dans les suites d'une stimulation factice.

## **3.6 AVEUGLE**

Cinq volontaires (35.7%) ont correctement identifié la séance pendant laquelle avait lieu la stimulation factice. Les modifications des valeurs des QST n'étaient pas différentes chez ceux ayant repéré la stimulation factice et chez les autres.

#### 4. DISCUSSION

Les résultats de cette étude supportent notre hypothèse selon laquelle de nouveaux paradigmes de stimulation basés sur la rTMS de M1 peuvent induire une analgésie après une stimulation de moins de 2 minutes. Nos données indiquent que ces effets analgésiques peuvent même être plus marqués que ceux obtenus après une rTMS haute fréquence classique (10Hz). Les résultats très différents obtenus pour la stimulation pcTBS et la stimulation iTBS suggèrent que les mécanismes d'action de la rTMS dépendent largement du paradigme de stimulation utilisé. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'antalgie induite par la rTMS et les changements de l'excitabilité intra-corticale ou de modification dans les systèmes de contrôle de la douleur (CPM).

De façon globale, nos données sont en accord avec les résultats d'études antérieures qui avaient montré l'absence d'efficacité antalgique de la stimulation iTBS chez des volontaires sains (Houzé *et al.*, 2013). Dans notre étude, le nombre d'impulsions délivrées pour le paradigme d'iTBS était plus faible que pour les autres rTMS. De ce fait, on ne peut pas exclure formellement que la stimulation iTBS puisse avoir un effet analgésique en augmentant le nombre d'impulsions. Cependant, il a été montré qu'il n'existe pas de relation stricte entre nombre d'impulsions et modulation de l'activité corticale induite par une TBS (Gamboa *et al.*, 2010b; Volz *et al.*, 2013). En accord avec cette notion, une étude a même rapporté une hyperalgie au froid après la réalisation de deux blocs de 1200 impulsions d'iTBS ciblant M1 (Borckardt *et al.*, 2011).

Un groupe a suggéré que l'application de 600 impulsions de TBS en continu pouvait produire un petit effet antalgique sur une douleur expérimentale produite par une stimulation laser (Csifcsak *et al.*, 2009; Poreisz *et al.*, 2008), mais nos résultats sont en faveur d'une efficacité plus nette lors de l'utilisation de 1200 impulsions. Bien qu'il n'existe pas de relation directe prouvée entre le nombre d'impulsions et l'antalgie obtenue, il serait intéressant de voir s'il est possible d'obtenir un effet antalgique encore plus important en augmentant le nombre d'impulsions appliquées en cTBS.

Le fait que nous observions un effet analgésique diffus de la pcTBS unilatérale de M1 sur la douleur au froid, comme déjà décrit pour la rTMS classique à 10Hz (Nahmias *et al.*, 2009b), suggère que ces 2 modes de stimulation pourraient partager certains mécanismes d'action. Cependant, les mécanismes d'action de la rTMS à 10Hz et de la pcTBS sont probablement distincts, car nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les effets

antalgiques obtenus avec l'une ou l'autre des stimulations chez un même sujet. De ce fait, il semble plausible que les 2 types de rTMS agissent via des mécanismes différents.

Nous avons émis l'hypothèse que les effets analgésiques de la TBS et/ou de la rTMS à 10Hz pouvaient être dus à une modulation de l'excitabilité intra-corticale. Cette hypothèse repose sur les résultats d'études cliniques montrant que les patients présentant des douleurs chroniques avaient une altération significative de leur SICI et ICF et que les effets antalgiques de la rTMS étaient corrélés à la restauration de la modulation intracorticale, à la fois chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques (Hosomi, Kishima, *et al.*, 2013; Lefaucheur, Drouot, *et al.*, 2006) et chez ceux présentant une fibromyalgie (Mhalla *et al.*, 2011). Nous avons testé cette hypothèse en mesurant l'excitabilité corticale de manière systématique, avant puis après la réalisation de chaque type de rTMS. Cependant, aucun des paramètres électrophysiologiques étudiés chez les volontaires sains n'était modifié par les stimulations en TBS ou à 10Hz. Les résultats concernant l'ICF sont plus difficiles à interpréter, en raison de l'importante variabilité de ce paramètre chez nos sujets et ce, même avant la réalisation de toute stimulation. Cette variabilité est potentiellement expliquée en partie par le fait que les MEP étaient enregistrés sur un muscle distal du membre supérieur (Abbruzzese *et al.*, 1999) et aussi par l'utilisation d'un seul ISI (12ms) lors de nos stimulations doubles, alors que d'autres auteurs réalisent plusieurs ISI et sélectionnent la facilitation la plus importante (Bagnato *et al.*, 2012; Golaszewski *et al.*, 2012; Kačar *et al.*, 2013; Massie *et al.*, 2013; Schabrun and Hodges, 2012; Zunhammer *et al.*, 2011).

En tout cas, ces résultats « négatifs » sont concordants avec ceux d'une étude antérieure réalisée au laboratoire (Ciampi de Andrade *et al.*, 2014) et ceux de différentes autres études ne mettant pas en évidence de modification significative de l'excitabilité corticale après une stimulation à 10Hz de M1, bien que quelques résultats opposés existent (Arai *et al.*, 2007; Daskalakis *et al.*, 2006; Fitzgerald *et al.*, 2006; de Jesus *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2008). Il a déjà été suggéré (Ciampi de Andrade *et al.*, 2014) que ces contradictions apparentes entre les résultats obtenus chez des volontaires sains et chez des patients puissent venir du fait que, dans quasiment toutes les études chez des patients douloureux chroniques, les paramètres d'excitabilité corticale ne deviennent pas supérieurs à la norme après rTMS, mais passent seulement d'un niveau anormalement bas à un niveau plus physiologique. Cela suggère qu'il puisse exister une régulation homéostatique de l'excitabilité corticale (Turrigiano, 2008), expliquant potentiellement l'absence de modification significative de l'excitabilité corticale chez les volontaires sains.

Nous avons aussi émis l'hypothèse selon laquelle l'effet analgésique de la rTMS pouvait être due à une modulation des contrôles de la douleur, et en particulier des systèmes de contrôle descendants. Nous avons testé cette hypothèse en comparant l'impact des différents paradigmes de rTMS sur la CPM. Comme dans de nombreuses études antérieures (Bouhassira *et al.*, 2003; Reidler *et al.*, 2012; Vaegter *et al.*, 2014), nous avons évalué les DNIC en mesurant l'inhibition de la douleur ressentie suite à l'application d'un stimulus test (thermique chaud) durant l'application d'un stimulus conditionnant hétérotopique (thermique froid). Aucun des paradigmes de stimulation n'a induit de changement significatif de l'inhibition induite par le DNIC. Ce résultat va à l'encontre de notre hypothèse. Ces données suggérant l'absence de mise en jeu direct de ce système descendant de modulation de la douleur sont en accord avec des résultats antérieurs. En effet, la stimulation à 10Hz n'avait pas montré d'effet sur les enregistrements du réflexe nociceptif de flexion RIII (Nahmias *et al.*, 2009b). Au contraire, il avait été publié peu avant l'initiation de notre étude que la stimulation électrique transcrânienne directe (*transcranial direct current stimulation*; tDCS) de M1 induisait une potentialisation du DNIC chez des volontaires sains (Reidler *et al.*, 2012). Comme indiqué dans l'introduction de cette thèse, les mécanismes d'action de la tDCS et de la rTMS sont différents et leurs actions respectives sur les systèmes de modulation de la douleur semblent également distinctes.

Nos données apportent peu d'informations nouvelles sur les mécanismes d'action de la rTMS, mais montrent clairement l'avantage de la stimulation pcTBS sur la stimulation classique à 10Hz. Ainsi, cela ouvre des possibilités de recherches nouvelles concernant les modalités d'application de la rTMS pour la prise en charge des douleurs chroniques. Le nouveau paradigme de pcTBS a un intérêt clinique potentiel, non seulement pour des raisons pratiques, avec sa durée plus courte, mais aussi car il pourrait apporter une meilleure antalgie. Une seule étude a évalué l'utilisation de cTBS et iTBS dans un petit groupe (n=5) de patients présentant une douleur chronique unilatérale. Les auteurs ne retrouvaient aucune efficacité antalgique lorsque ces stimulations étaient utilisées seules, alors que l'application d'iTBS avant celle de stimulation à 10Hz semblait potentialiser l'effet antalgique de la rTMS classique (Lefaucheur *et al.*, 2012). Ainsi, d'autres études sont à présent nécessaires pour confirmer l'intérêt potentiel des paradigmes TBS pour une utilisation clinique. En particulier, il serait intéressant de comparer de manière directe, chez des patients douloureux chroniques, l'efficacité des stimulations pcTBS et 10Hz. Une telle comparaison pourrait permettre de voir non seulement des différences en termes d'amplitude et/ou de durée de l'effet antalgique entre ces 2 modalités de stimulation, mais aussi des différences en ce qui concerne les profils de



patients répondeurs. En effet, comme indiqué ci-avant, ces deux modes de stimulation mettent probablement en jeu des mécanismes d'action différents et seraient susceptibles de soulager des symptômes différents.

Les données présentées dans ce chapitre sont publiées (Moisset *et al.*, 2015).

# **III- TROISIEME ETUDE : DOULEUR ET EXCITABILITE CORTICALE DANS LA SEP : ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE UTILISANT LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE (STIMASEP)**

## **1- INTRODUCTION**

### **1.1 – ANOMALIES D’EXCITABILITE CORTICALE DANS LA SEP**

L’excitabilité corticale est perturbée dans la SEP et il existe une augmentation du temps de conduction centrale corrélé à l’EDSS (Ayache *et al.*, 2014; Conte *et al.*, 2009; Liepert *et al.*, 2005; Mori *et al.*, 2013; Vucic *et al.*, 2012). Cependant, certaines données publiées jusqu’à présent sont discordantes. Une équipe a montré que le score EDSS était corrélé avec le RMT et les mesures de SICF (Mori *et al.*, 2013). Une autre équipe a retrouvé une altération à la fois de l’ICI et de l’ICF dans des formes progressives de SEP (Vucic *et al.*, 2012). D’autres auteurs ont montré une altération de l’excitabilité uniquement en cas d’EDSS élevé (Conte *et al.*, 2009). Enfin, une corrélation entre anomalie d’excitabilité corticale et fatigabilité a aussi été décrite (Liepert *et al.*, 2005). Par ailleurs, de fortes doses de corticostéroïdes permettaient très rapidement de diminuer l’inhibition et de majorer la facilitation intra-corticale (Ayache *et al.*, 2014).

### **1.2 – UTILISATION DE LA rTMS DANS LA SEP**

La rTMS a été essayée dans la SEP pour tenter de traiter différents symptômes, tous liés à l’atteinte neurologique centrale et difficiles à contrôler avec les traitements pharmacologiques. Cette approche a permis de montrer un effet bénéfique, bien que modeste, dans plusieurs études bien conduites portant sur la prise en charge de la spasticité. Une revue Cochrane a même été

réalisée et conclut à une efficacité probable de la stimulation haute fréquence dans cette indication (Amatya *et al.*, 2013).

Des résultats encourageants concernant d'autres symptômes existent également. Une étude portant sur une stimulation en iTBS pendant 2 semaines, en plus de la rééducation motrice classique, a permis de montrer un effet bénéfique sur l'autonomie, la fatigue, la spasticité et la qualité de vie (Mori *et al.*, 2011). Une autre étude a également suggéré l'effet bénéfique de la rTMS à 5Hz sur l'amélioration des capacités de vidange vésicale (Centonze *et al.*, 2007). Cependant, les données étant limitées et parfois discordantes, il reste nécessaire que de nouvelles études soient réalisées pour mieux appréhender l'intérêt des techniques de stimulations cérébrales non invasives dans la SEP (Palm *et al.*, 2014).

Malgré ces études portant sur différents symptômes liés à la SEP, aucune ne s'est intéressée à l'impact antalgique potentiel de la rTMS. Ces études ont néanmoins le mérite de montrer que la tolérance de la rTMS chez les patients SEP reste bonne et que ces patients ne présentent pas plus d'effets indésirables, notamment de crises d'épilepsie.

### **1.3 – QUESTIONS EN SUSPENS**

L'objectif de cette troisième et dernière étude était de tester chez des patients présentant des douleurs neuropathiques chroniques liées à la SEP les deux protocoles de rTMS ayant prouvé leur potentiel antalgique chez les volontaires sains. Nous ne reviendrons pas sur le rationnel exposé ci-avant. L'étude baptisée STIMASEP est une étude thérapeutique (objectifs secondaires physiopathologiques), monocentrique, correspondant à un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, comportant 3 groupes parallèles (rTMS à 10 Hz, rTMS Thêta Burst continue prolongée (pcTBS) ou rTMS placebo). Au niveau physiopathologique, l'imagerie sera utilisée afin de rechercher un lien entre anomalie morphologique et caractéristiques de la douleur. En effet, il a été suggéré que les lésions du tronc cérébral situées à proximité de la substance grise péri-acqueducule entraînaient une majoration importante du risque de migraine (Gee *et al.*, 2005). De plus, une revue de littérature récente insiste sur l'importance de telles études, le nombre d'études bien conduites étant faible, limitant la possibilité de conclure sur ce point (Seixas *et al.*, 2014).

Elle a pour objectif de répondre à ces questions :

- Les douleurs neuropathiques chroniques de la SEP sont-elles corrélées à des anomalies d'excitabilité corticale?
- Douleurs neuropathiques et migraines sont-elles associées avec des atteintes morphologiques particulières ?
- La rTMS est-elle efficace sur les douleurs de la SEP ?
- Cette efficacité, si elle existe, est-elle en lien avec une restauration de l'excitabilité corticale ?

## **1.4 – DETAIL DES OBJECTIFS**

### **1.4.1 - OBJECTIF PRINCIPAL**

**Evaluer l'efficacité antalgique sur une semaine de séances quotidiennes de rTMS dans le cadre de douleurs neuropathiques centrales de la SEP, selon un protocole en double aveugle et en groupes parallèles, randomisé et contre placebo (trois comparaisons objectivées, cf. considérations statistiques).**

### **1.4.2 - OBJECTIFS SECONDAIRES**

#### Objectifs secondaires en physiopathologie

- Evaluer l'influence d'anomalies anatomiques (lésions en IRM) ou fonctionnelles (défaut d'excitabilité corticale) sur l'existence de douleurs neuropathiques centrales de la SEP.
- Evaluer l'influence d'anomalies anatomiques (lésions en IRM) ou fonctionnelles (défaut d'excitabilité corticale) sur l'existence de migraines.

#### Objectifs secondaires en thérapeutique

- Comparer chez les patients l'efficacité antalgique de la STB continue et de la stimulation haute fréquence classique (10 Hz).
- Evaluer le décours temporel de l'antalgie sur 4 semaines (1 semaine de stimulation quotidienne puis évaluation jusqu'à 3 semaines après la dernière séance) de la rTMS du cortex moteur sur l'intensité douloureuse quotidienne chez des patients SEP présentant des douleurs neuropathiques centrales.

- Evaluer les facteurs prédictifs cliniques de la réponse (nature des symptômes neuropathiques, sévérité des symptômes anxieux ou dépressifs, présence ou non d'une allodynie mécanique).
- Evaluer les facteurs prédictifs paracliniques de la réponse (excitabilité corticale, localisation des lésions en IRM).
- Evaluer la tolérance de la rTMS : recueil des effets indésirables à chaque séance et entre les séances de rTMS
- Evaluer les effets de la rTMS sur la qualité de vie, le sommeil, la spasticité, la cognition, l'humeur, la consommation d'antalgique, l'allodynie mécanique, les symptômes neuropathiques, la composante affective de la douleur et l'impression clinique globale.

## **2 – PATIENTS ET METHODES**

### **2.1 – CONSIDERATIONS ETHIQUES**

L'ensemble de ce protocole a reçu un avis favorable du CPP Sud-Est 06 en date du 24/12/2013 et a été enregistré sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sous le numéro NCT02059096.

### **2.2 – CALCUL DE L'EFFECTIF NECESSAIRE**

Dans l'étude sur la fibromyalgie utilisant la rTMS du cortex moteur en séances répétées (Passard *et al.*, 2007a), le critère d'efficacité primaire était l'efficacité du traitement actif sur l'intensité douloureuse moyenne (évaluée sur une EVA de 0 à 10 cm) par rapport à la stimulation placebo. Cette étude a retrouvé une différence d'efficacité en termes de variation entre la stimulation active et le placebo de 1,1 sur 10 sur cette échelle (1.5 dans le groupe traitement actif, 0.4 dans le groupe placebo), avec un écart-type de 0.9, après une semaine. Sur la base de cette étude, et en considérant que le bénéfice de la rTMS sera comparable dans le cadre de la douleur neuropathique centrale de la SEP, on peut estimer qu'un minimum de 22 patients complétant le protocole sera nécessaire pour avoir une puissance minimale de 90%. Une telle puissance permettra de détecter une différence minimale  $\Delta$  de la variation de l'intensité douloureuse de 1,1 sur 10 entre groupes de randomisation avec une déviation standard  $\sigma$  de 0,9 pour un risque alpha bilatéral de 1% (considérant ainsi une inflation du risque alpha due aux comparaisons multiples). L'échantillon prévisible sera donc de 66 patients (22 pour la rTMS classique à 10Hz, 22 pour la pcTBS, 22 pour le placebo). Le suivi étant bref (8

jours pour obtenir le critère d'évaluation principal), le nombre de données manquantes devrait être très faible. Le critère d'évaluation principal étant la variation de la cotation de douleur, les hypothèses  $\Delta$  et  $\sigma$  se rapportent aux différences avant/après et non aux valeurs brutes. En plus de ces 66 patients douloureux, 40 patients non douloureux seront inclus pour la partie physiopathologique de ce protocole.

### **2.3 – CRITERES D'INCLUSION**

#### Critères généraux :

Patients présentant une SEP Récurrente Rémittente (RR) selon les critères de McDonald révisés en 2010, âgés de 18 à 60 ans.

Niveaux de compréhension et d'expression satisfaisants en français.

Sujets acceptant de participer à l'étude après avoir reçu le document écrit d'information et signé le formulaire de consentement.

Patients pouvant être suivis pendant la durée de l'étude (4 semaines).

Patients affiliés à un régime d'assurance maladie ou ayant droit.

Absence de poussée dans les 30 derniers jours.

Traitement immunomodulateur en place depuis plus de 30 jours ou immunosuppresseur depuis plus de 90 jours.

#### Critères supplémentaires à remplir pour le sous-groupe « Aucune douleur » :

EVA de la douleur nulle au moment de l'inclusion.

Absence de traitement antalgique en cours.

Absence de migraine.

#### Critères supplémentaires à remplir pour le sous-groupe « Migraine uniquement » :

Existence de céphalées migraineuses (strictes ou probables) selon la définition de l'ICHD-3b, survenant au moins une fois par mois en moyenne (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

#### Critères supplémentaires à remplir pour le sous-groupe « Douleur neuropathique » :

Douleur neuropathique centrale (unilatérale ou bilatérale) probable ou définie selon les critères proposés en 2008.

Score au questionnaire diagnostique DN4 supérieur ou égal à 4/10.

Douleur chronique dont l'intensité moyenne est supérieure ou égale à 40/100, avec moins de 50% de variation entre les deux semaines d'observation.

Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7).

Douleur présente depuis plus de 3 mois.

Patients dont le traitement antalgique est stable depuis 15 jours avant l'inclusion, et n'aura pas besoin d'être modifié pendant la durée de l'étude.

#### **2.4 - CRITERES DE NON INCLUSION**

Traitement antérieur par rTMS.

Accident du travail ou notion de litige.

Contre-indication à la rTMS (lésion corticale à moins de 2cm du cortex moteur ; traitement par sismothérapie durant le mois précédent ; épilepsie et/ou antécédents d'épilepsie ; antécédent de traumatisme crânien ; hypertension intracrânienne ; clip métallique ; pace-maker ; femme enceinte ou allaitante).

Abus de drogues ou de substances psycho-active (DSM 5).

Douleur neuropathique périphérique.

Dépression caractérisée actuelle (Echelle de Beck >15) ou psychose selon les critères DSM 5,

Douleur intermittente.

Douleur durant moins de 3 mois.

Présence d'une autre douleur plus sévère que celle justifiant l'inclusion.

Absence de remplissage correct des carnets d'auto-évaluation de la douleur entre l'inclusion et la randomisation (au moins 4 scores douloureux hebdomadaires sur 7 jours).

Sujets incapables de comprendre le consentement éclairé, sous tutelle ou curatelle.

Sujets refusant d'arrêter ou ne pouvant arrêter les traitements interdits pendant l'étude (antidépresseur tricyclique à une dose supérieure à 75mg/jour et tramadol à une dose supérieure à 200 mg/jour).

Patients participant à un autre protocole de recherche impliquant un médicament dans les 30 jours précédant l'inclusion.

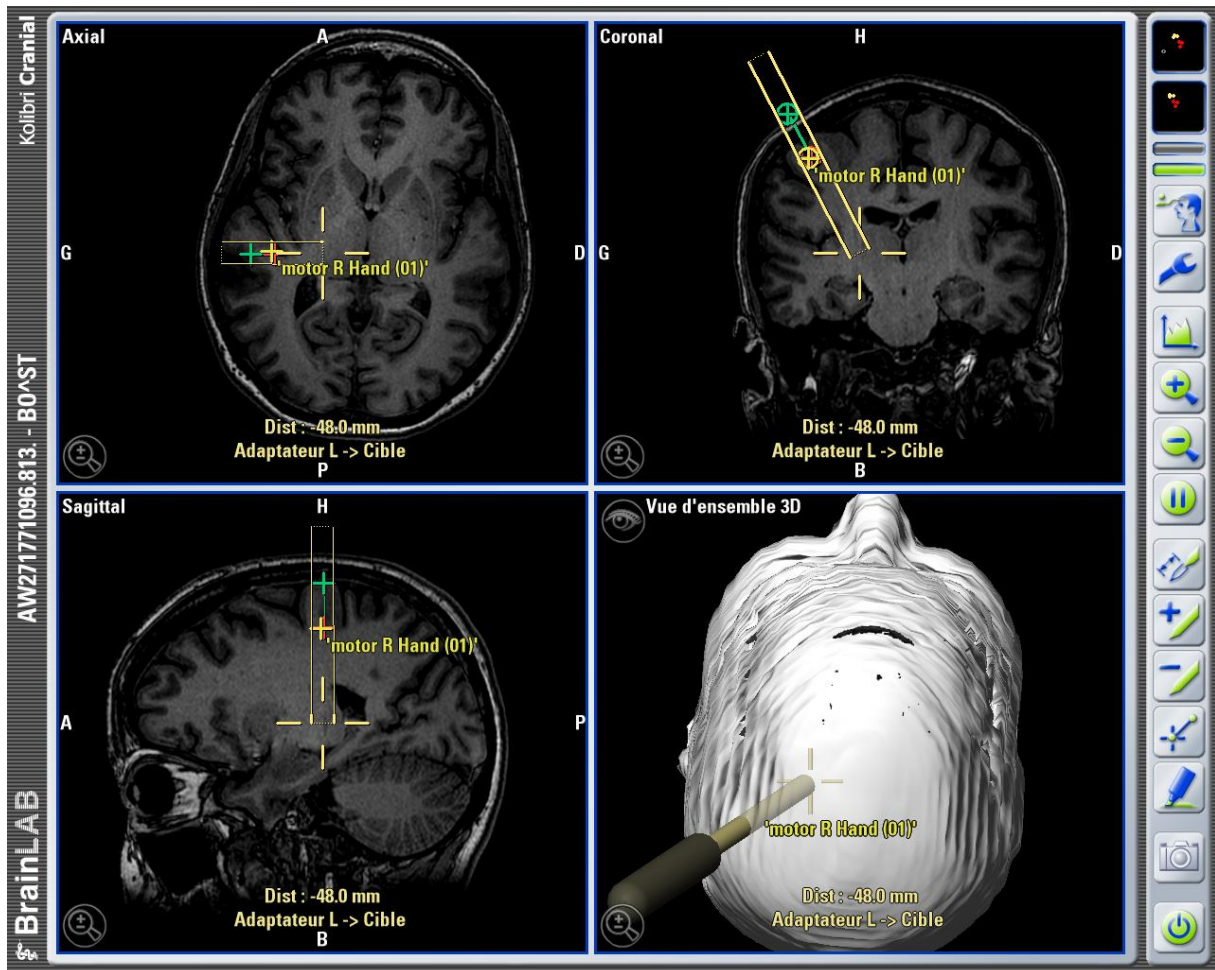
Seuil moteur de repos >75% ou PEM non enregistrables (>80% depuis l'amendement du 08/04/2015).

#### **2.5 - DEROULEMENT DE L'ETUDE**

La période d'étude initialement prévue à 24 mois a été prolongée à 36 mois (amendement du 08/04/2015), la première inclusion ayant été réalisée en février 2014.

La visite de sélection et d'inclusion est réalisée par l'un des médecins investigateurs. Elle permet la remise d'un carnet d'auto-évaluation de la douleur à remplir quotidiennement pendant 7 jours. Un rendez-vous pour la réalisation d'une IRM pour préciser les localisations des lésions et permettre la neuronavigation est alors fixé. L'IRM 3T comprend des séquences encéphaliques (T1, T2, FLAIR, DTI en 25 direction de gradient, IRMf motrice, T1 après injection de gadolinium) et médullaire (T1, STIR et T1 après injection de gadolinium). Les séquences encéphaliques T1 et FLAIR sont acquises avec des voxels isotropiques de 1 mm<sup>3</sup>.

Une fois cette imagerie réalisée, l'IRMf est utilisée pour repérer la zone motrice de la main droite. La neuronavigation est réalisée avec le système Kolibri de Brainlab® (voir **Figure III.1**).

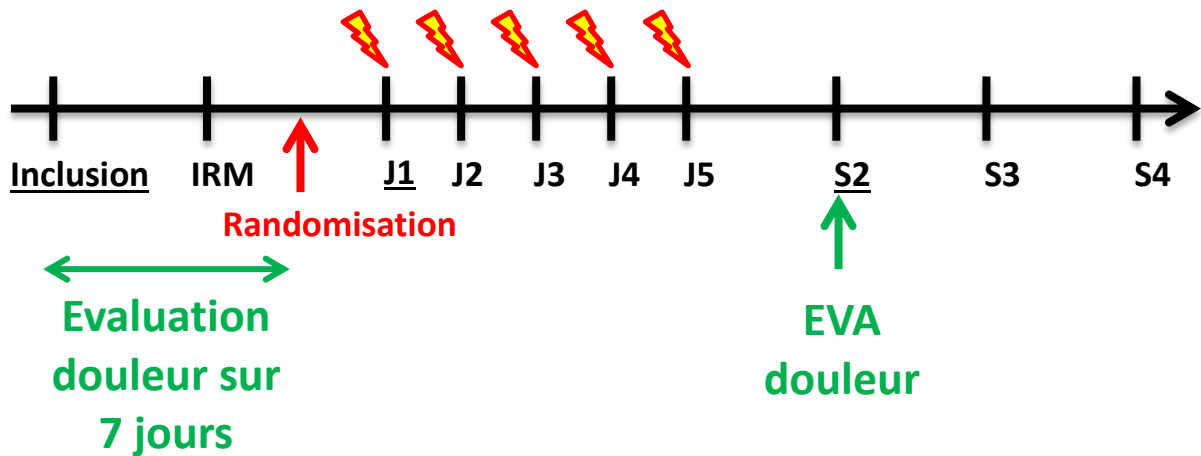


**Figure III.1 : Copie d'écran du système de neuronavigation Kolibri de Brainlab®.** Les 2 traits jaunes représentent le centre du champ magnétique (1 cm<sup>2</sup>). La croix rouge représente le centre de la cible (une croix jaune se superpose lorsque le champ magnétique passe par la cible).

Une évaluation de l'excitabilité corticale est réalisée avant la première séance de rTMS (seuil moteur de repos, amplitude du PEM à 120% du seuil de repos, inhibition et facilitation intra-



corticale (intervalle inter-stimulus à 2 et 4ms pour l'inhibition, 10 et 15ms pour la facilitation)). Cinq séances de rTMS sont réalisées en 5 jours consécutifs durant la première semaine (S1) puis une évaluation hebdomadaire (examen physique, questionnaires et excitabilité corticale) est réalisée en consultation pendant les 3 semaines suivantes (S2 à S4). Le déroulement du protocole est schématisé par la **figure III.2**. Pendant les 4 semaines (semaine de traitement + 3 semaines de suivi) un carnet d'auto-évaluation de la douleur est complété quotidiennement par le patient.



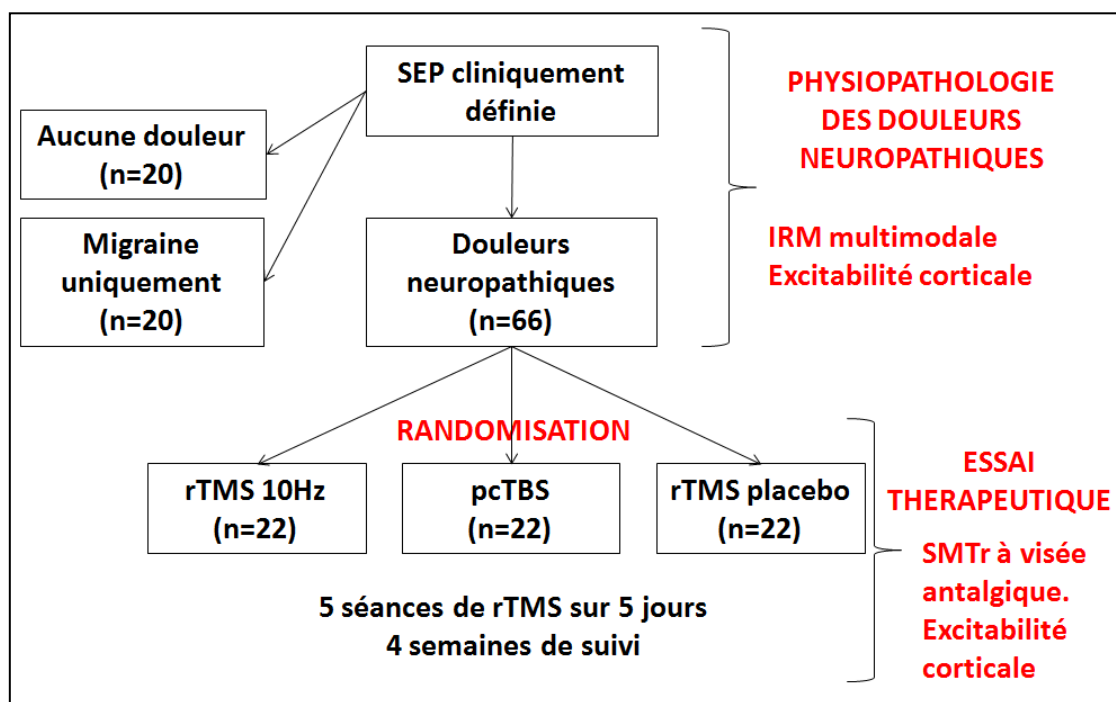
**Figure III.2 : Représentation schématique de la partie thérapeutique du protocole.** Les éclairs représentent les séances de rTMS réalisées quotidiennement durant les 5 premiers jours, le suivi clinique ayant lieu jusqu'à S4. Le critère principal de jugement porte sur la variation de l'intensité de la douleur entre « avant stimulation » et le 8<sup>e</sup> jour après la première séance de rTMS.

L'ensemble des mesures d'excitabilité corticale et des séances de rTMS est réalisé avec un appareil Magpro X100 avec Magoption. Une bobine en forme de 8 type B65 est utilisée ou son équivalent placebo. L'organisation pratique de notre salle de stimulation est visible sur la **figure III.3**. Le manche de la bobine est orienté vers l'avant. Les électrodes de surface pour le recueil de l'activité EMG sont des électrodes autocollantes Ag/AgCl.



**Figure III.3 : Installation d'une patiente lors d'une séance de rTMS.**

Pour la partie physiopathologique, des patients SEP ne présentant pas de douleur sont également inclus et stratifiés en 2 groupes : patients sans douleur et patients présentant des migraines. Ces patients bénéficient d'une IRM selon les mêmes modalités que les douloureux. Leur excitabilité corticale est également mesurée et ils complètent les différents questionnaires. Le diagramme général de l'étude est présenté dans la **figure III.4**.



**Figure III.4 : Diagramme général de l'étude.**

Différents questionnaires sont remplis et différents tests réalisés par tous les patients SEP, qu'ils présentent ou non des douleurs. Il s'agit de :

- Echelle de dépression de Beck (Beck *et al.*, 1996). Un score supérieur à 15/39 indique une dépression sévère et constitue un critère de non inclusion dans l'étude.
- Echelle Hospital Anxiety and Depression (Zigmond and Snaith, 1983). Cette échelle comporte 2 sous-scores, l'un pour l'anxiété et l'autre pour la dépression. Un score supérieur ou égal à 8 est en faveur du diagnostic d'anxiété ou de dépression (Bjelland *et al.*, 2002).
- Batterie BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) (Goretti *et al.*, 2014). Cette batterie d'évaluation cognitive est composée de 3 tests qui sont le Computerised Speed Cognitive Test (version informatisée du Symbol Digit Modalities Test), le Brief Visuospatial Memory Test-Revised et le California Verbal Learning Test dans sa deuxième édition.
- Test de vitesse de marche sur 10 mètres.
- Echelle d'alexithymie de Toronto en 20 items (Loas *et al.*, 1996). Chaque item est coté entre 1 et 5 pour donner une note globale entre 20 et 100. Un score supérieur à 55 indique une alexithymie.
- Echelle de fatigue « Fatigue Severity Scale » (Krupp *et al.*, 1989).
- Echelle de spasticité d'Ashworth (Ashworth, 1964). La spasticité est cotée entre 0 et 5 pour chaque segment de membre. Trois notes sont ainsi obtenues pour chacun des 4 membres, donnant un score global sur 60. Les scores les plus élevés indiquent une spasticité plus importante.
- Echelle de fréquence de spasmes de Penn (Penn *et al.*, 1989), cotée entre 0 et 4, 0 indiquant l'absence de spasmes.
- Questionnaire de qualité de vie SEP-59 (Vernay *et al.*, 2000) qui combine les items du SF-36 (Ware and Sherbourne, 1992) et des questions plus spécifiques. Ce questionnaire comporte 15 dimensions. Le score va de 0 à 100, 100 indiquant la meilleure qualité de vie.
- Questionnaire de sommeil Medical outcome survey sleep (Hays and Stewart, 1992; Stewart *et al.*, 1988). Le score composite faisant intervenir 9 items (SPL-9) peut varier de 0 à 100, 0 correspondant à la meilleure qualité possible de sommeil.
- Echelle de dramatisation de Sullivan (Michael JL Sullivan *et al.*, 1995), notée sur 52 et comprenant 3 sous-scores portant sur la rumination, l'amplification et l'impuissance.

En plus de ces questionnaires, les patients douloureux sont évalués via d'autres outils. Ceux-ci comprennent :

- Le questionnaire DN-4 (Bouhassira *et al.*, 2005). Un score supérieur ou égal à 4/10 est en faveur d'une douleur neuropathique.
- Le questionnaire concis de la douleur, version française du Brief Pain Inventory (Cleeland and Ryan, 1994). L'intensité de la douleur et son retentissement sont notés sur des échelles numériques simples allant de 0 à 10.
- Le questionnaire Neuropathic Pain Symptom Inventory (Bouhassira *et al.*, 2004).
- La forme abrégée du questionnaire de Saint-Antoine, version française du questionnaire de Mc Gill (Melzack, 1987). Deux sous-scores permettent de différencier la part sensorielle et la part affective de la douleur.
- Echelle catégorielle de douleur et de soulagement.
- Patient's Global Impression of Change (PGIC).
- Clinical Global Impression of Change (CGIC).
- Echelles numériques simples à remplir quotidiennement pour évaluer la douleur la plus faible, la plus forte et moyenne sur la journée. Ces échelles sont complétées pendant les 7 jours avant le traitement puis à partir de la première séance de stimulation et durant les 22 jours suivants.

Le **tableau III.1** présente les paramètres ré-évalués durant le suivi des patients douloureux.

	Inclusion	Stim 1	Stim 2-4	Stim 5	S2	S3	S4
Migraine (Critères ICHD-3)	X						
Douleur Neuropathique (DN4)	X						
Dépression (Beck)	X						
Excitabilité corticale		X		X	X	X	X
EVA douleur	X	X	X	X	X	X	X
BPI		X		X	X	X	X
NPSI		X		X	X	X	X
Cognition (BICAMS)		X			X		X
Vitesse de marche		X		X	X	X	X
Alexithymie		X			X		X
Anxiété- Dépression (HAD)		X		X	X	X	X
Fatigue (FSS)		X		X	X	X	X
Spasticité		X		X	X	X	X
Spasmes		X		X	X	X	X

Echelle catégorielle de douleur/Soulagement		X		X	X	X	X
Qualité de vie (SEP-59)		X			X		X
Mc Gill		X		X	X	X	X
Sommeil (MOSS)		X		X	X	X	X
Catastrophisme (PCS)		X		X	X	X	X
<i>Patient's Global Impression of Change</i> (PGIC)		X		X	X	X	X
<i>Clinical Global Impression of Change</i> (CGIC)		X		X	X	X	X

**Tableau III.1 : Récapitulatif des évaluations réalisées lors de chaque visite.**

### 3 – DESCRIPTION DES GROUPES A L'INCLUSION

Au 1<sup>er</sup> septembre 2015, 27 patients douloureux et 18 non douloureux ont été inclus et ont bénéficié de l'IRM et des mesures d'excitabilité corticale. Il est à noter qu'une patiente a souhaité mettre fin à sa participation à la suite de la première séance de rTMS qu'elle a ressentie comme douloureuse (RMT à 58% soit une stimulation à 46% de la puissance du stimulateur).

#### 3.1 – CARACTERISTIQUES GENERALES

Les principales informations concernant les patients douloureux et non douloureux sont répertoriées dans le **tableau III.2**.

	Patients SEP douloureux (n=27)	Patients SEP non douloureux (n=18)
Age (années)	45.6±9.8	42.0±9.8
Sexe féminin	92.6%	77.8%
Taille (mètre)	1.63±0.08	1.69±0.08
Poids (kg)	69.3±17.6	66.4±13.5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.0±6.2	23.1±3.4
Durée d'évolution de la SEP (années)	14.7±11.2	12.3±6.2
EDSS (/10)	3.3±1.4	1.5±1.7
Taux annualisé de poussée	1.0±1.3	0.6±1.0
Prise d'un traitement de fond	66.7%	87.5%
Migraine stricte ou probable	59.3%	50%

**Tableau III.2 : Principales caractéristiques démographiques et principaux paramètres évolutifs de la Sclérose en plaques chez les patients inclus.** Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type. Les variables binaires sont exprimées en pourcentage.

### 3.2 - DONNEES D'IMAGERIE

Tous les patients ont bénéficié de l'IRM prévue dans le cadre du protocole. Une segmentation automatisée a été réalisée à partir de l'image T1 en utilisant le logiciel Volbrain® (Manjon and Coupé, 2015). Les principales informations volumétriques sont répertoriées dans le **tableau III.3**.

	Patients SEP douloureux (n=27)	Patients SEP non douloureux (n=18)
Volume intra-crânien (cm <sup>3</sup> )	1350±115	1400±132
Substance blanche (%)	34.2±4.2	32.2±4.8
Substance grise (%)	48.0±1.9	48.2±1.5
LCR (%)	17.8±4.2	19.6±4.8
Tronc cérébral (%)	1.6±0.2	1.6±0.2
Noyau caudé (%)	0.5±0.1	0.5±0.1
Putamen (%)	0.5±0.1	0.5±0.1
Thalamus (%)	0.7±0.1	0.6±0.1
Hippocampe (%)	0.5±0.0	0.5±0.0
Volume lésionnel (%)	0.9±0.8	1.2±1.0

**Tableau III.3 : Principales données volumétriques.** Tous les pourcentages sont donnés par rapport au volume intra-crânien total, en moyenne ± écart-type. Le volume lésionnel est obtenu par segmentation manuelle. Les autres structures sont segmentées de manière automatique à l'aide du logiciel Volbrain.

Par ailleurs, une analyse manuelle a été réalisée pour obtenir un masque lésionnel et identifier la présence de lésions dans différentes structures d'intérêt. Les résultats sont répertoriés dans le **tableau III.4**.

	Patients SEP douloureux (n=27)	Patients SEP non douloureux (n=18)
Gyrus pré-central (M1)	70.4%	66.7%
Gyrus post-central (S1)	40.7%	50%
Thalamus	3.7%	5.6%
Insula	66.7%	50%
Tronc cérébral	3.7%	11.1%
Moelle épinière		
Cervicale	44.4%	55.6%
Dorso-lombaire	37.0%	55.6%
Lésions prenant le gadolinium	0%	5.6%

**Tableau III.4 : Analyse manuelle de la localisation des lésions.**

### **3.3 – SIGNES ET SYMPTOMES EVALUES PAR DES TESTS OU QUESTIONNAIRES**

Comme indiqué ci-avant (paragraphe 1.6 de cette partie), différentes informations sont recueillies à l'aide de tests ou de questionnaires, tant chez les douloureux que chez les non-douloureux. Les principales données sont résumées dans le **tableau III.5**. Le **tableau III.6** est consacré aux sous-scores de l'évaluation de la qualité de vie via le SEP-59.

	Patients SEP douloureux (n=27)	Patients SEP non douloureux (n=18)
Echelle de dépression de Beck	7.0 ± 4.2	2.3 ± 2.6
HAD – Anxiété	8.7 ± 3.5	6.1 ± 3.9
HAD – Dépression	7.1 ± 4.2	3.5 ± 2.6
Batterie cognitive BICAMS		
CVLT-2	57.6 ± 14.4	52.3 ± 19.7
CSCT	42.6 ± 9.1	45.7 ± 11.7
BVMT-R	18.4 ± 7.1	17.7 ± 9.0
Test de vitesse de marche sur 10 mètres (secondes)	12.5 ± 5.0	7.4 ± 1.8
Echelle d'alexithymie de Toronto en 20 items	55.3 ± 15.1	44.0 ± 11.9
Fatigue Severity Scale (/9)	6.6 ± 2.3	3.9 ± 2.7
Spasticité selon Ashworth	1.6 ± 3.3	0.8 ± 2.9
ENS spasticité	2.3 ± 2.7	0.2 ± 0.8
Echelle de fréquence de spasmes de Penn	1.3 ± 0.9	0
Medical outcome survey sleep:		
Nombres d'heures/nuit	6.7 ± 1.5	7.4 ± 0.7
Score SPL9 (/100)	48.5 ± 21.7	25.7 ± 16.8
Echelle de dramatisation de Sullivan		
Rumination (/16)	8.0 ± 4.8	5.9 ± 3.5
Amplification (/12)	5.0 ± 3.6	1.7 ± 1.5
Impuissance (/24)	11.8 ± 7.1	5.1 ± 3.7
TOTAL	23.9 ± 15.1	12.1 ± 7.4

**Tableau III.5 : Principales données issues des questionnaires et tests réalisés.** BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; CSCT: Computerised Speed Cognitive Test (version informatisée du Symbol Digit Modalities Test); BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised ; CVLT-2: California Verbal Learning Test dans sa deuxième édition; HAD: Hospital Anxiety and Depression; SPL9: score de sommeil à 9 items ; ENS: échelle numérique simple.



	Patients SEP douloureux (n=27)	Patients SEP non douloureux (n=18)
Activité physique	48.1 ± 24.5	86.9 ± 21.5
Limitations liées à la santé physique	35.2 ± 35.5	84.4 ± 30.1
Limitations liées à la santé mentale	49.4 ± 41.7	83.3 ± 29.8
Energie	30.6 ± 17.3	62.5 ± 16.8
Santé mentale	58.1 ± 21.6	74.3 ± 14.3
Bien être social	59.3 ± 25.1	85.9 ± 18.8
Sphincter	65.7 ± 31.9	84.4 ± 27.2
Douleur physique	40.7 ± 20.7	91.1 ± 16.1
Santé générale	40.7 ± 17.2	68.4 ± 15.8
Détresse	54.8 ± 27.9	86.9 ± 15.0
Sommeil	33.3 ± 20.9	68.1 ± 25.6
Fonction cognitive	48.0 ± 24.4	81.6 ± 20.1
Fonction sexuelle	54.0 ± 23.0	70.0 ± 11.8
Satisfaction sexuelle	64.0 ± 24.0	65.0 ± 32.5
Soutien social	68.9 ± 27.3	78.4 ± 27.8
<b>Qualité de vie globale</b>	<b>58.5 ± 15.9</b>	<b>80.3 ± 13.9</b>

**Tableau III.6: Qualité de vie évaluée via le questionnaire SEP-59.**

En ce qui concerne les patients douloureux, d'autres paramètres sont évalués afin de décrire précisément les douleurs.

Durée de la douleur (années)	8.5 ± 8.4
Localisation :	
Tête (%)	38
Epaules/cou (%)	38
Membres supérieurs (%)	81
Membres inférieurs (%)	85
Thorax (%)	12
Abdomen (%)	8
Dos (%)	35
Intensité:	<b>Avant rTMS</b>
EVA maximale (/10)	6.9 ± 1.1
EVA minimale (/10)	3.6 ± 1.9
EVA moyenne (/10)	5.5 ± 1.2
Soulagement obtenu grâce aux thérapeutiques habituelles (%)	25.6 ± 23.0

Gêne liée à la douleur durant les 8 jours précédant la première stimulation (/10):	
Activité générale	6.0 ± 2.5
Humeur	4.8 ± 3.0
Capacité à marcher	4.6 ± 3.1
Travail habituel	6.0 ± 2.2
Relations avec les autres	4.2 ± 3.1
Sommeil	6.0 ± 3.2
Gout de vivre	3.2 ± 3.3

**Tableau III.7A : Durée, localisation, intensité et impact de la douleur.**

<b>DN4 :</b>	
Brûlure (%)	72
Froid douloureux (%)	24
Décharges électriques (%)	56
Fourmillements (%)	76
Picotements (%)	80
Engourdissements (%)	88
Démangeaisons (%)	48
Hypoesthésie au tact (%)	60
Hypoesthésie à la piqûre (%)	56
Allodynie au frottement (%)	44
<b>Score TOTAL (/10)</b>	<b>6.0 ± 1.4</b>
<b>Neuropathic Pain Symptom Inventory à J1 :</b>	
Brûlure (/10)	5.3 ± 2.9
Etau (/10)	5.0 ± 3.2
Compression (/10)	3.8 ± 3.3
Douleurs spontanées (en heures/jour)	18.7 ± 9.1
Décharges électriques (/10)	4.8 ± 2.9
Coups de couteau (/10)	3.9 ± 3.4
Crises douloureuses (nombre/jour)	6.2 ± 5.1
Aggravation par le frottement (/10)	3.0 ± 3.4
Aggravation par la pression (/10)	3.0 ± 3.8
Aggravation par le froid (/10)	2.2 ± 3.4
Picotements (/10)	5.0 ± 3.1
Fourmillements (/10)	6.1 ± 2.9
<b>Questionnaire de Mc Gill (version courte) :</b>	
Sensoriel (/33)	14.0 ± 3.6
Affectif (/12)	4.9 ± 3.2

**Tableau III.7B : Caractéristiques de la douleur décrites à l'aide du DN4, du NPSI et de la version courte du questionnaire de Mc Gill.**

### 3.4 – EVALUATION DE L’EXCITABILITE CORTICALE

L’excitabilité corticale est évaluée chez les patients non douloureux et chez les patients douloureux. Les enregistrements sont effectués au niveau du muscle premier inter-osseux dorsal de la main droite et la zone cible est repérée à l’aide d’un système de neuronavigation (Kolibri de Brainlab). Les résultats présentés dans le **tableau III.8** synthétisent les résultats actuels.

	Patients SEP douloureux (n=27)	Patients SEP non douloureux (n=18)
Seuil moteur de repos (RMT)	66.0 ± 12.3	64.7 ± 10.6
Amplitude du PEM à 120% du RMT (µV)	762 ± 539	765 ± 509
Latence (ms)	23.4 ± 1.8	24.4 ± 3.6
Inhibition intracorticale maximale (pour un ISI de 2 ou 4 ms)	-66 ± 39	-72 ± 21
Facilitation intracorticale maximale (pour un ISI de 10 ou 15 ms)	114 ± 180	54 ± 115

**Tableau III.8 : Paramètres d’excitabilité corticale.** RMT : resting motor threshold exprimé en pourcentage de la puissance maximale du simulateur; PEM: potentiel évoqué moteur; ISI: intervalle inter-stimulus.

## 4- DISCUSSION

L’étude est actuellement en cours et le rythme de recrutement est plus lent qu’initialement envisagé. La première année du protocole a permis d’inclure 25 patients SEP présentant des douleurs chroniques réfractaires, dont un a été exclu avant la première séance de rTMS suite à une amélioration spontanée de sa symptomatologie. Le rythme d’inclusion s’est ensuite ralenti et nous étions à 27 patients au 01/09/2015.

Les résultats de cette étude permettront d’abord de connaître l’efficacité antalgique de la rTMS haute fréquence de M1 dans le cadre de la douleur neuropathique liée à la SEP. Elle permettra également d’évaluer pour la première fois chez des patients, l’efficacité de la stimulation pcTBS, qui a montré un effet sur la douleur au froid chez des volontaires sains. Enfin, en cas d’efficacité, le but est de déterminer des facteurs cliniques et paracliniques (imagerie ou excitabilité corticale) susceptibles de prédire la réponse antalgique. Nous pouvons

noter pour le moment que la tolérance globale du protocole de stimulation dans cette population est bonne, aucun patient n'ayant présenté d'effet indésirable grave.

En ce qui concerne la part physiopathologique de ce travail, elle inclut pour le moment 18 patients contrôles. Il n'existe pas, avec les effectifs actuels, de différence significative entre les patients douloureux et les patients non douloureux en termes de paramètres morphologiques ou électrophysiologiques. Il existe dans les deux sous-groupes de patients SEP des sujets présentant une altération significative de leurs PEM. Au niveau global, nous retrouvons des SICI et des ICF comparables dans les deux sous-groupes. En ce qui concerne les paramètres d'imagerie, l'atrophie est notable dans les deux groupes, mais comparable. De même, le volume lésionnel n'est pas significativement différents en présence ou en absence de douleur, bien que l'EDSS moyen soit plus élevé chez les patients douloureux. Enfin, l'impact de la localisation lésionnelle devra être analysé et comparé aux données de la littérature (Seixas *et al.*, 2014). Il restera bien sûr à déterminer si certains profils électrophysiologiques sont prédictifs de la réponse antalgique et si la diminution de la douleur est corrélée à une modulation de l'excitabilité corticale.

# **CHAPITRE 3 :**

# **DISCUSSION**

La première phase de ce travail de thèse a mis en évidence une très grande prévalence de céphalées migraineuses et de douleurs aux caractéristiques neuropathiques chez les patients présentant une SEP (Moisset *et al.*, 2013). Le fait que ces 2 types de douleurs ne soient pas associés aux mêmes paramètres nous a permis d'émettre une hypothèse : les migraines seraient favorisées par la phase inflammatoire de la maladie, tandis que les douleurs neuropathiques seraient sous-tendues par les lésions du système nerveux central.

La deuxième phase du travail a débuté par une revue de la littérature pour faire le point sur les mécanismes d'actions potentiels de la rTMS à visée antalgique (X. Moisset *et al.*, 2015). Ce travail de synthèse souligne la complexité et la connaissance très partielle des mécanismes impliqués. Cette connaissance incomplète justifie la réalisation d'études pragmatiques. En particulier, le lien entre excitabilité corticale et effets analgésiques n'est pas clair. L'étude que nous avons menée chez des volontaires sains a montré qu'un nouveau paradigme de stimulation (stimulation theta burst continue prolongée) pouvait avoir un effet antalgique chez des volontaires sains, sans modifier l'excitabilité corticale au niveau du cortex moteur primaire (Moisset *et al.*, 2015). Notre hypothèse concernant la mise en jeu de contrôles descendants semblables aux contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive n'a pas été vérifiée.

Malgré l'absence d'avancée sur la compréhension des mécanismes d'action de la rTMS, cette étude chez des sujets sains nous a permis de sélectionner un nouveau protocole de stimulation que nous avons souhaité tester sur des patients souffrant de douleurs chroniques liées à une atteinte du système nerveux central. Le protocole, réalisé en double aveugle, est en cours. Aucune conclusion sur l'efficacité antalgique potentielle de la rTMS dans cette indication ne peut donc être donnée. En ce qui concerne le versant physiopathologique, les premières analyses ne montrent pas de différences évidentes entre patients douloureux ou non douloureux en termes d'excitabilité corticale, d'atrophie cérébrale ou de localisation lésionnelle.

Les travaux présentés ci-avant comportent une discussion propre sur laquelle nous ne reviendrons pas. Pour l'article épidémiologique, une critique supplémentaire peut être formulée : les douleurs présentant des caractéristiques neuropathiques ne sont pas forcément chroniques. En effet, le questionnaire utilisé ne demandait pas de préciser la durée des symptômes. Les patients étaient interrogés sur les douleurs ressenties durant le mois précédent

et leurs caractéristiques. La prévalence des douleurs chroniques aux caractéristiques neuropathiques est donc probablement inférieure aux 51% de douleurs avec caractéristiques neuropathiques et ne peut donc pas être comparée de manière directe aux 6,9% décrits dans la littérature (Bouhassira *et al.*, 2008). L'hypothèse physiopathologique émise à l'issue de ce travail est que l'inflammation du système nerveux central pourrait favoriser les migraines. Cette idée a été proposée de manière quasi-simultanée par un autre groupe (Möhrke *et al.*, 2013) et mérite d'être testée. De plus, une étude très récente relate une prévalence plus importante de lésions actives (se rehaussant après injection de Gadolinium) chez les patients SEP migraineux que chez les patients contrôles (Graziano *et al.*, 2015).

Concernant l'épidémiologie de la SEP, il est important de noter que les progrès actuels en matière de thérapeutiques sont majeurs, notamment depuis 2007. En effet, depuis cette date le natalizumab est disponible et a modifié les modalités de prise en charge de la SEP. Actuellement, l'efficacité des traitements de fond et leur instauration de plus en plus précoce dans le cours de la maladie devraient modifier profondément l'évolution de la pathologie en général, et probablement des douleurs par la même occasion. On peut supposer que le contrôle précoce de l'inflammation devrait permettre de réduire l'impact direct de l'inflammation et limiter l'accumulation de lésions, agissant de ce fait tant sur le risque de migraine que sur le risque de développement de douleurs neuropathiques. Il sera donc important de répéter ce type d'étude épidémiologique d'ici quelques années afin de connaître l'impact des progrès thérapeutiques sur les douleurs ressenties par les patients.

Une autre façon d'évaluer l'impact de l'inflammation et des traitements de fond sur les migraines consiste à réaliser une étude prospective comportant des évaluations cliniques et d'imagerie répétées. Pour cela, nous souhaitons inclure des patients migraineux présentant une SEP. Ils devront compléter de façon prolongée un carnet des céphalées et bénéficieront d'une IRM semestrielle pendant 2 ans. Nous chercherons alors à corrélérer l'activité inflammatoire dépistée par l'IRM avec l'activité migraineuse, ce projet longitudinal permettant de compléter les données obtenues récemment par une autre équipe dans le cadre d'une étude transversale (Graziano *et al.*, 2015).

Afin d'explorer par une autre voie le lien potentiel entre inflammation et migraine, nous avons mené à Clermont-Ferrand une étude épidémiologique dans un autre modèle de maladie inflammatoire chronique : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Le questionnaire que nous avons utilisé était très proche de celui décrit pour l'étude sur les patients

SEP. Le recrutement a été réalisé sur 202 patients consécutifs vus en consultation ou en hospitalisation dans le service de gastroentérologie du CHU de Clermont-Ferrand. Cette étude a mis en évidence pour la première fois une augmentation importante du risque de migraine chez les patients présentant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, ce qui avait été suggéré dans deux petites études (Dimitrova *et al.*, 2013; Ford *et al.*, 2009). Nos résultats n'ont pas mis en évidence de lien entre l'activité inflammatoire de la maladie digestive et le risque de migraine. Les scores cliniques permettant de dire qu'une MICI est active sont assez peu sensibles. Ainsi, une inflammation modérée, n'induisant pas de retentissement digestif important ne modifie pas ces scores. Cependant, nous suggérons qu'une inflammation, même modérée, pourrait être suffisante pour accroître le risque migraineux. En ce qui concerne les douleurs neuropathiques, celles-ci semblent un peu plus fréquentes qu'en population générale et sont corrélées avec l'existence de manifestations articulaires. Ainsi, nous avons évoqué que l'atteinte articulaire puisse être à l'origine d'une lésion nerveuse périphérique au contact de l'articulation concernée. Cette hypothèse devra être testée par l'examen physique détaillé de patients présentant une MICI et des douleurs aux caractéristiques neuropathiques.

Outre le lien entre inflammation et migraine mis en exergue lors de ce travail, cette thèse portait également sur l'exploration de la relation entre modulation de l'excitabilité corticale et antalgie. Les données obtenues chez les volontaires sains ne permettent pas de confirmer ce lien. Il est cependant important de garder en tête que seule l'excitabilité corticale de M1 est mesurée. Or, l'action antalgique a vraisemblablement lieu à distance de M1, cette cible corticale n'étant qu'une « porte d'entrée » dans le système d'intégration de la douleur. En effet, environ 40% des neurones de M1 projettent vers des motoneurones périphériques tandis que la majorité des neurones projettent vers d'autres zones, celles-ci étant potentiellement impliquées dans l'action antalgique (Lefaucheur, 2006). Il n'est malheureusement pas possible d'évaluer chez l'homme, de manière directe et non invasive, la modulation de l'activité neuronale dans les cortex somesthésique, cingulaire et insulaire ou dans le tronc cérébral. D'autre part, l'action n'est sans doute pas identique chez des sujets sains et chez des patients douloureux chroniques. En effet, il semble possible grâce à la rTMS de restaurer une activité neuronale normale dans un cortex dont le fonctionnement est altéré, sans pour autant être en mesure de moduler durablement l'excitabilité d'un cortex fonctionnant normalement. Cela pourrait être lié à des phénomènes de régulation homéostatique (Turriano, 2008).



Une étude récente, bien conduite, n'a pas mis en évidence d'effet analgésique sur la douleur induite par une stimulation laser de la rTMS du M1 à 20Hz chez des sujets sains, ce qui conduit les auteurs à conclure que, comme la plupart des drogues agissant sur la douleur neuropathique, la rTMS n'a un effet analgésique qu'en situation pathologique (Bradley *et al.*, 2015). Cependant, l'interprétation de ces résultats peut être différente. En effet, l'évaluation portait exclusivement sur la douleur au chaud induite par une stimulation laser, alors qu'il semble exister une action analgésique préférentielle sur la douleur au froid (de Andrade *et al.*, 2011a; Borckardt *et al.*, 2011; Nahmias *et al.*, 2009a; Summers *et al.*, 2004a). De plus, la stimulation laser, bien que très spécifique, est tellement limitée dans le temps et dans l'espace qu'elle semble éloignée des douleurs cliniques. Par ailleurs, l'effet antalgique était évalué 15 minutes après la fin de la stimulation, ce délai pouvant être trop bref pour que l'effet analgésique se mette pleinement en place (André-Obadia *et al.*, 2008; J. P. Lefaucheur *et al.*, 2001). Ainsi, il semble uniquement possible de conclure que la rTMS à haute fréquence de M1 n'a pas d'effet analgésique immédiat sur la douleur laser, chez des sujets sains. Cette étude ne remet pas en cause les données déjà acquises.

Les résultats obtenus lors de cette thèse, chez des volontaires sains, ouvrent des perspectives intéressantes, tant pour la recherche que pour les applications cliniques. En effet, de nouveaux paradigmes permettent d'induire une antalgie. Les données de la littérature suggèrent aussi que des combinaisons de rTMS puissent potentialiser l'effet antalgique des stimulations haute fréquence classiques (Lefaucheur *et al.*, 2012). Pour améliorer encore les performances antalgiques, le nombre optimal d'impulsions délivrées reste à déterminer. Pour la stimulation TBS continue, nous avons montré que la réalisation de 1200 impulsions permettait d'obtenir une antalgie au froid chez des volontaires sains. Mais qu'en serait-il en appliquant 1500 ou même 2000 impulsions, comme c'est fréquemment le cas pour la stimulation classique à 10Hz ? Obtiendrait-on dans ce cas une meilleure antalgie ? Néanmoins, il ne faut pas oublier que délivrer autant d'énergie en un temps si court est potentiellement plus à risque de déclencher une crise d'épilepsie (Rossi *et al.*, 2009). Par ailleurs, l'absence de corrélation entre efficacité antalgique de la stimulation pcTBS et de la stimulation à 10Hz chez un même sujet suggère que les mécanismes mis en jeu par les deux paradigmes pourraient être différents. Il semble donc important pour les patients d'essayer de définir lesquels seraient plus susceptibles de tirer un bénéfice de l'un ou l'autre de ces protocoles.

L'étude thérapeutique et physiopathologique actuellement en cours chez des patients SEP présentant une douleur neuropathique chronique a plusieurs objectifs. Nous souhaitons

tout d'abord montrer que la rTMS pourrait être une option thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge de ces douleurs réfractaires, dans cette population particulière. Si une efficacité antalgique existe bien, le deuxième objectif est de comparer l'efficacité des deux paradigmes ayant permis d'obtenir une antalgie au froid chez les volontaires sains, et de comparer les profils cliniques des patients répondeurs. Le travail déjà réalisé sera donc poursuivi jusqu'à l'achèvement de l'étude en cours.

La prise en charge de patients pose le problème de l'efficacité à long terme de ce type de traitement. Les données actuelles sont peu nombreuses pour des suivis prolongés (Mhalla *et al.*, 2011) et le rythme optimal des séances de rTMS n'est pas défini. Un PHRC national nommé TRANSNEP (*Analgesic Effects of rTMS in Peripheral Neuropathic Pain* ; NCT02010281) est actuellement en cours et devrait permettre de valider un schéma de stimulations composé d'une période d'induction (5 séances durant les 5 premiers jours), suivie d'une période d'entretien pendant laquelle les séances seront progressivement espacées, avec un suivi total de 25 semaines. De plus, ce protocole a également pour but de comparer le potentiel antalgique de la stimulation de deux zones corticales distinctes : le cortex moteur primaire ou le cortex dorsolatéral préfrontal. Cette étude de grande envergure devrait ainsi valider de façon formelle l'intérêt de la rTMS à 10Hz, pour la prise en charge de douleurs neuropathiques chroniques et son efficacité à moyen terme.

En ce qui concerne les cibles corticales, outre M1 et le dlPFC, la stimulation directe d'autres zones pourrait avoir un intérêt. Certaines bobines permettent de stimuler des zones profondes. C'est notamment le cas des H-coils et des bobines double cône (Deng *et al.*, 2013, 2014). L'insula postérieure est la seule zone corticale dont la stimulation peut induire une sensation de douleur (Mazzola *et al.*, 2012). Sa stimulation pourrait donc avoir un intérêt. Une étude préliminaire portant sur 7 sujets sains a montré la faisabilité d'une telle stimulation et a suggéré l'efficacité analgésique d'une stimulation à 10Hz sur la douleur au froid (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012). Même si une stimulation haute fréquence de cette zone semble moduler la perception du froid, il ne serait pas illogique de tester également une stimulation basse fréquence, inhibitrice, afin de rechercher un potentiel analgésique. En ce qui concerne les H-coils, une seule étude a été réalisée, utilisant une rTMS à 20Hz et ayant pour objectif de cibler la représentation des membres inférieurs au niveau du cortex M1 (Onesti *et al.*, 2013). Elle portait sur des patients présentant une polyneuropathie diabétique douloureuse et a montré une efficacité antalgique. Bien que de telles stimulations de zones profondes puissent avoir un intérêt, il est important de noter qu'une quantité d'énergie importante est délivrée aux zones

superficielles, ce qui est potentiellement risqué, et que ces données n'ont pas été reproduites jusqu'à présent.

On voit ainsi la complexité de l'ensemble des paramètres qu'il est encore possible d'optimiser et pour lesquels les combinaisons envisageables sont extrêmement nombreuses. Les différents paradigmes de rTMS (haute fréquence à 10Hz ou 20Hz, cTBS, iTBS, une combinaison de plusieurs protocoles...) n'ont jamais été comparés de façon directe, dans des populations larges de patients et sur des durées prolongées. Le rythme optimal des séances de stimulation n'est pas clairement défini et nul ne sait actuellement si la phase d'induction, comportant des séances quotidiennes, est susceptible d'améliorer l'amplitude de l'effet obtenu à long terme. Enfin, la meilleure cible corticale est elle aussi à définir entre M1, le cortex préfrontal ou des zones plus profondes. L'association optimale de ces paramètres est potentiellement différente en fonction des mécanismes à l'origine de la douleur chez chaque patient. Il serait donc bon de disposer de marqueurs cliniques ou paracliniques (imagerie ou électrophysiologie) prédictifs de la réponse antalgique, pour permettre un traitement personnalisé, ce qui est encore loin d'être le cas.

# CONCLUSION GENERALE

Ce travail a permis de montrer la très grande prévalence des douleurs parmi les patients ayant une SEP, migraines et douleurs neuropathiques étant fréquentes et invalidantes. Comme en population générale, ces douleurs chroniques sont imparfaitement contrôlées par les thérapeutiques médicamenteuses et d'autres approches antalgiques sont nécessaires. La rTMS est l'une d'elle. De nouveaux protocoles de stimulation semblent avoir un intérêt antalgique, notamment la stimulation thêta burst continue prolongée, qui permet en moins de 2 minutes d'obtenir un effet clinique plus important que lors d'une stimulation haute fréquence classique. Ces données obtenues chez des volontaires sains n'ont pas permis de mettre en évidence de rôle évident de la modulation conditionnée de la douleur, ni de l'excitabilité corticale du cortex moteur primaire dans l'obtention de cette antalgie. Néanmoins, l'efficacité sur le seuil de douleur au froid justifie l'essai de ce nouveau protocole chez des patients et l'étude correspondante est en cours. L'étude doit être menée jusqu'à son terme afin de pouvoir en tirer des conclusions.

# BIBLIOGRAPHIE

Abbruzzese G, Assini A, Buccolieri A, Schieppati M, Trompetto C. Comparison of intracortical inhibition and facilitation in distal and proximal arm muscles in humans. *J. Physiol.* 1999; 514 ( Pt 3): 895–903.

Abdallah K, Monconduit L, Artola A, Luccarini P, Dallel R. GABAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. *Pain* 2015; 156: 644–655.

Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur J-P. 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. Clin. Neurophysiol.* 2010; 40: 27–36.

Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol. Res.* 2011; 33: 953–958.

Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev. Online* 2013; 2: CD009974.

de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011a; 152: 320–326.

André-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain* 2011; 152: 1233–1237.

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

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

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

Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Mochizuki H, Iwata NK, Hanajima R, et al. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2007; 118: 2227–2233.

Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain* 1994; 58: 89–93.

Ashworth B. PRELIMINARY TRIAL OF CARISOPRODOL IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Practitioner* 1964; 192: 540–542.

Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain* 2011; 152: 2836–2843.

Avery DH, Zarkowski P, Krashin D, Rho W-K, Wajdik C, Joesch JM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic widespread pain: a randomized controlled study. *J. ECT* 2015; 31: 57–66.

Ayache SS, Créange A, Farhat WH, Zouari HG, Mylius V, Ahdab R, et al. Relapses in multiple sclerosis: effects of high-dose steroids on cortical excitability. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21: 630–636.

Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2012; 13: 773–783.

Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Prestandrea C, Rizzo S, Galardi G. Patients in a vegetative state following traumatic brain injury display a reduced intracortical modulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2012; 123: 1937–1941.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–1107.

Baumgärtner U, Buchholz H-G, Bellosevich A, Magerl W, Siessmeier T, Rolke R, et al. High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *NeuroImage* 2006; 30: 692–699.

Beck AT, Steer R., Brown G. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: TX: Psychological Corporation; 1996.

Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, Myhr K-M. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 479–482.

Benali A, Trippe J, Weiler E, Mix A, Petrasch-Parwez E, Girzalsky W, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation alters cortical inhibition. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2011; 31: 1193–1203.

Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology* 2008; 71: 217–221.

Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610–1615.

Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 19: 1950–1962.

Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome? *Curr. Pain Headache Rep.* 2006; 10: 167–178.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J. Psychosom. Res.* 2002; 52: 69–77.

Bliss TVP, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clin. São Paulo Braz.* 2011; 66 Suppl 1: 3–17.

Borckardt JJ, Nahas ZH, Teal J, Lisanby SH, McDonald WM, Avery D, et al. The painfulness of active, but not sham, transcranial magnetic stimulation decreases rapidly over time: results from the double-blind phase of the OPT-TMS Trial. *Brain Stimulat.* 2013; 6: 925–928.

Borckardt JJ, Reeves ST, Beam W, Jensen MP, Gracely RH, Katz S, et al. A randomized, controlled investigation of motor cortex transcranial magnetic stimulation (TMS) effects on quantitative sensory measures in healthy adults: evaluation of TMS device parameters. *Clin. J. Pain* 2011; 27: 486–494.

Borckardt JJ, Reeves ST, Kotlowski P, Abernathy JH, Field LC, Dong L, et al. Fast left prefrontal rTMS reduces post-gastric bypass surgery pain: findings from a large-scale, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Brain Stimulat.* 2014; 7: 42–48.

Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, et al. Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimulat.* 2008; 1: 122–127.

Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med. Malden Mass* 2009; 10: 840–849.

Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, et al. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc. J. Société Can. Pour Trait. Douleur* 2007; 12: 287–290.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29–36.

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108: 248–257.

Bouhassira D, Danziger N. Investigation of brainstem: descending pain modulation in animals and humans. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2006; 58: 134–149.

Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F, Atta N. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain J. Neurol.* 2003; 126: 1068–1078.

Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380–387.

Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, et al. rTMS in fibromyalgia: A randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology* 2014; 82: 1231–1238.

Bradley C, Perchet C, Lelekov-Boissard T, Magnin M, Garcia-Larrea L. Not an aspirin: No evidence for acute anti-nociception to laser-evoked pain after motor cortex rTMS in healthy humans. *Brain Stimulat.* 2015

Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, et al. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J. Headache Pain* 2011; 12: 185–191.

Brochet B, Deloire MSA, Ouallet J-C, Salort E, Bonnet M, Jové J, et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin. J. Pain* 2009; 25: 211–217.

Centonze D, Petta F, Versace V, Rossi S, Torelli F, Prosperetti C, et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2007; 13: 269–271.

Cha M, Ji Y, Masri R. Motor cortex stimulation activates the incertothalamic pathway in an animal model of spinal cord injury. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2013; 14: 260–269.

Ciampi de Andrade D, Galhardoni R, Pinto LF, Lancelotti R, Rosi J Jr, Marcolin MA, et al. Into the Island: A new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2012; 42: 363–368.

Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* 2014; 155: 598–605.

Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1994; 23: 129–138.

Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1984; 41: 1270–1272.

Cohen SR, Melzack R. Morphine injected into the habenula and dorsal posteromedial thalamus produces analgesia in the formalin test. *Brain Res.* 1985; 359: 131–139.

Conforto AB, Amaro E, Gonçalves AL, Mercante JP, Guendler VZ, Ferreira JR, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia* 2014; 34: 464–472.

Conte A, Lenzi D, Frasca V, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, et al. Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2009; 256: 933–938.

Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009; 32: 1–32.



Craggs JG, Price DD, Verne GN, Perlstein WM, Robinson MM. Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia. *NeuroImage* 2007; 38: 720–729.

Csifcsak G, Nitsche MA, Baumgärtner U, Paulus W, Treede R-D, Antal A. Electrophysiological correlates of reduced pain perception after theta-burst stimulation. *Neuroreport* 2009; 20: 1051–1055.

Dall’Agnol L, Medeiros LF, Torres ILS, Deitos A, Brietzke A, Laste G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2014; 15: 845–855.

D’Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004; 24: 980–984.

Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp. Brain Res.* 2006; 174: 403–412.

de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011b; 152: 320–326.

Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 88: 1574–1580.

Delvendahl I, Jung NH, Kuhnke NG, Ziemann U, Mall V. Plasticity of motor threshold and motor-evoked potential amplitude--a model of intrinsic and synaptic plasticity in human motor cortex? *Brain Stimulat.* 2012; 5: 586–593.

Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulat.* 2013; 6: 1–13.

Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2014; 125: 1202–1212.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2004; 115: 255–266.

Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J. Neurophysiol.* 2006; 96: 1765–1771.

Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, et al. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J. Physiol.* 2005; 565: 945–950.

Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW, et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache* 2013; 53: 344–355.

Doeltgen SH, Ridding MC. Modulation of cortical motor networks following primed  $\theta$  burst transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 2011; 215: 199–206.

Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010; 149: 338–344.

Ehde DM, Gibbons LE, Chwastiak L, Bombardier CH, Sullivan MD, Kraft GH. Chronic pain in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2003; 9: 605–611.

Fierro B, De Tommaso M, Giglia F, Giglia G, Palermo A, Brighina F. 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* 2010; 203: 31–38.

Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545–552.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 162–173.

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2006; 117: 2584–2596.

Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154: 632–642.

Fonoff ET, Dale CS, Pagano RL, Paccola CC, Ballester G, Teixeira MJ, et al. Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. *Behav. Brain Res.* 2009; 196: 63–70.

Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 2006; 20: 67–78.

Ford S, Finkel AG, Isaacs KL. Migraine in patients with inflammatory bowel disorders. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 499.

França NRM, Toniolo EF, Franciosi AC, Alves AS, de Andrade DC, Fonoff ET, et al. Antinociception induced by motor cortex stimulation: somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. *Behav. Brain Res.* 2013; 250: 211–221.

Fregni F, Potvin K, Dasilva D, Wang X, Lenkinski RE, Freedman SD, et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2011; 15: 53–60.

Fricová J, Klírová M, Masopust V, Novák T, Vérebová K, Rokyta R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov.* 2013; 62 Suppl 1: S125–134.

Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain J. Neurol.* 2010; 133: 1889–1899.

Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96: S156–S172.

Gamboa OL, Antal A, Laczó B, Moliadze V, Nitsche MA, Paulus W. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimulat.* 2011; 4: 145–151.

Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 2010a; 204: 181–187.

Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 2010b; 204: 181–187.

García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999; 83: 259–273.

Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2005; 45: 670–677.

Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, Zeller D, Classen J. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2008; 18: 2046–2053.

Golaszewski SM, Bergmann J, Christova M, Kunz AB, Kronbichler M, Rafolt D, et al. Modulation of motor cortex excitability by different levels of whole-hand afferent electrical stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2012; 123: 193–199.

Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. The application of spaced theta burst protocols induces long-lasting neuroplastic changes in the human motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2012a; 35: 125–134.

Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2012b; 123: 2256–2263.

Goretti B, Nicolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Eleonora M, et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol.* 2014; 14: 171.

Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2008; 140: 509–518.

Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, Pace L, Casillo P, Cuccaro A, et al. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2008; 14: 506–513.

Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurol. Barc. Spain* 2011; 26: 208–213.

Graziano E, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Ramasamy DP, Zivadinov R. Increased contrast enhancing lesion activity in relapsing-remitting multiple sclerosis migraine patients. *NeuroImage Clin.* 2015; 9: 110–116.

Guo D, Hu J. Spinal presynaptic inhibition in pain control. *Neuroscience* 2014; 283: 95–106.

Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain* 2007; 127: 35–41.

Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 2007; 55: 187–199.

Hasan M, Whiteley J, Bresnahan R, MacIver K, Sacco P, Das K, et al. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain. *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.* 2014; 17: 731–736; discussion 736.

Hays RD, Stewart AL. Sleep measures. Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach. Duke University Press. Durham: A. L. Stewart & J. E. Ware; 1992.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.

van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654–662.

Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)* 1996; 56: 397–405.

Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006; 122: 22–27.

Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM, Haselkorn JK. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychological contributors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90: 646–651.

Hodaj H, Alibeu J-P, Payen J-F, Lefaucheur J-P. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimulat.* 2015; 8: 801–807.

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, et al. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain* 2013; 154: 1352–1357.

Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, et al. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 993–1001.

Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 2013; 154: 1065–1072.

Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 2008; 187: 207–217.

Houzé B, Bradley C, Magnin M, Garcia-Larrea L. Changes in sensory hand representation and pain thresholds induced by motor cortex stimulation in humans. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2013; 23: 2667–2676.

Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005a; 45: 201–206.

Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005b; 45: 201–206.

Indaco A, Iachetta C, Nappi C, Socci L, Carrieri PB. Chronic and acute pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. (Napoli)* 1994; 16: 97–102.

Jääskeläinen SK, Lindholm P, Valmunen T, Pesonen U, Taiminen T, Virtanen A, et al. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2014; 155: 2180–2187.

de Jesus DR, Favalli GP de S, Hoppenbrouwers SS, Barr MS, Chen R, Fitzgerald PB, et al. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2014; 125: 755–762.

Jetté F, Côté I, Meziane HB, Mercier C. 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* 2013; 27: 636–643.

Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 2006; 123: 187–192.

Jung SH, Shin JE, Jeong Y-S, Shin H-I. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 71–79.

Kačar A, Filipović SR, Kresojević N, Milanović SD, Ljubisavljević M, Kostić VS, et al. History of exposure to dopaminergic medication does not affect motor cortex plasticity and excitability in Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124: 697–707.

Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2005; 11: 322–327.

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 250–258.

Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90: 1766–1771.

Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2007; 8: 614–623.

Khedr EM, Kotb HI, Mostafa MG, Mohamad MF, Amr SA, Ahmed MA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: A randomized clinical trial. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2015; 19: 519–527.

Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 833–838.

Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J. Headache Pain* 2010; 11: 417–425.

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

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 1121–1123.

Kuypers HG. Some aspects of the organization of the output of the motor cortex. *Ciba Found. Symp.* 1987; 132: 63–82.

Landmark T, Romundstad P, Dale O, Borchgrevink PC, Kaasa S. Estimating the prevalence of chronic pain: validation of recall against longitudinal reporting (the HUNT pain study). *Pain* 2012; 153: 1368–1373.

Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: 495–504.

Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia* 2005; 25: 1146–1158.

Lee SJ, Kim DY, Chun MH, Kim YG. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatr.* 2012; 91: 1077–1085.

Lee S, Kruglikov I, Huang ZJ, Fishell G, Rudy B. A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 2013; 16: 1662–1670.

Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2006; 36: 117–124.

Lefaucheur J-P. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev. Neurother.* 2008a; 8: 799–808.

Lefaucheur J-P. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2008b; 119: 2179–2184.

Lefaucheur J-P. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2009; 39: 1–14.

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2014; 125: 2150–2206.

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2011; 41: 221–295.

Lefaucheur J-P, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulat.* 2008; 1: 337–344.

Lefaucheur J-P, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi de Andrade D, et al. 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.* 2012; 16: 1403–1413.

Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001; 12: 2963–2965.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1568–1574.

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

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

Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1998–2004.

Lefaucheur J-P, Jarry G, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen J-P. Motor cortex rTMS reduces acute pain provoked by laser stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2010; 121: 895–901.

Lefaucheur J-P, Ménard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen J-P. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2011; 12: 1102–1111.

Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2005; 11: 316–321.

Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, Pesonen U, Lahti A, Virtanen A, et al. Right secondary somatosensory cortex - a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2015

Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 882–890.

Loas G, Otmani O, Verrier A, Fremaux D, Marchand MP. Factor analysis of the French version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Psychopathology* 1996; 29: 139–144.

Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain J. Neurol.* 2003; 126: 1079–1091.

Lucas JM, Ji Y, Masri R. Motor cortex stimulation reduces hyperalgesia in an animal model of central pain. *Pain* 2011; 152: 1398–1407.

Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007; 69: 827–834.

Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain. *Pain* 2013; 154: 2563–2568.



Manjon J., Coupé P. volBrain: An online MRI brain volumetry system, Organization for Human Brain Mapping. 2015

Mankovsky T, Lynch M, Clark A, Sawynok J, Sullivan MJ. Pain catastrophizing predicts poor response to topical analgesics in patients with neuropathic pain. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc. J. Société Can. Pour Trait. Douleur* 2012; 17: 10–14.

Ma QP, Shi YS, Han JS. Further studies on interactions between periaqueductal gray, nucleus accumbens and habenula in antinociception. *Brain Res.* 1992; 583: 292–295.

Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2008; 14: 514–521.

Martin L, Borckardt JJ, Reeves ST, Frohman H, Beam W, Nahas Z, et al. A pilot functional MRI study of the effects of prefrontal rTMS on pain perception. *Pain Med. Malden Mass* 2013; 14: 999–1009.

Massie CL, Tracy BL, Malcolm MP. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2013; 124: 371–378.

Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T. Comparison between pharmacologic evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients. *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.* 2013; 16: 349–354; discussion 354.

Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Mauguière F. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain J. Neurol.* 2012; 135: 631–640.

Melchior C, Gourcerol G, Chastan N, Verin E, Menard JF, Ducrotte P, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on rectal sensitivity in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* 2014; 16: O104–111.

Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191–197.

Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010; 149: 495–500.

Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011; 152: 1478–1485.

Michael JL Sullivan, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol. Assess.* 1995; 7: 524–532.

Migita K, Uozumi T, Arita K, Monden S. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery* 1995; 36: 1037–1039; discussion 1039–1040.

Millan MJ. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 2002; 66: 355–474.

Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Neurol.* 2013

Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process. *PloS One* 2013; 8: e69570.

Moisset X, de Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2015

Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged Continuous Theta-burst Stimulation is More Analgesic Than ‘Classical’ High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulat.* 2015; 8: 135–141.

Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain* 2013; 154: 2691–2699.

Mori F, Kusayanagi H, Monteleone F, Moscatelli A, Nicoletti CG, Bernardi G, et al. Short interval intracortical facilitation correlates with the degree of disability in multiple sclerosis. *Brain Stimulat.* 2013; 6: 67–71.

Mori F, Ljoka C, Magni E, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011; 258: 1281–1287.

Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1830–1834.

Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur J-P. Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 2012; 153: 1350–1363.

Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, et al. High-frequency rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases the unpleasantness of electrically induced pain. *Neurosci. Lett.* 2007; 415: 49–54.

Nahmias F, Debes C, de Andrade DC, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain* 2009a; 147: 224–232.

Nahmias F, Debes C, de Andrade DC, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain* 2009b; 147: 224–232.

Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30: 599–609.

Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Liberto A, Castiglione A, Laisa P, et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia* 2008; 28: 1163–1169.

Nizard J, Lefaucheur J-P, Helbert M, de Chauvigny E, Nguyen J-P. Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov. Med.* 2012; 14: 21–31.

Nizard J, Levesque A, Denis N, de Chauvigny E, Lepeintre A, Raoul S, et al. Interest of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: Two case reports. *Palliat. Med.* 2015

O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD008208.

O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137: 96–111.

Ohayon MM, Stingl JC. Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46: 444–450.

Ohn SH, Chang WH, Park C-H, Kim ST, Lee JI, Pascual-Leone A, et al. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 2012; 26: 344–352.

de Oliveira RAA, de Andrade DC, Mendonça M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, et al. 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.* 2014; 15: 1271–1281.

Oliviero A, Esteban MR, de la Cruz FS, Cabredo LF, Di Lazzaro V. Short-lasting impairment of temperature perception by high frequency rTMS of the sensorimotor cortex. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 1072–1076.

Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, Ceccanti M, Raccah R, Di Stefano G, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2013; 17: 1347–1356.

Osterberg A, Boivie J, Thuomas K-A. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2005; 9: 531–542.

Pagano RL, Assis DV, Clara JA, Alves AS, Dale CS, Teixeira MJ, et al. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2011; 15: 268.e1–14.

Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LRG. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain* 2012; 153: 2359–2369.

Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PloS One* 2012; 7: e45295.

Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur J-P. Non-invasive brain stimulation therapy in multiple sclerosis: a review of tDCS, rTMS and ECT results. *Brain Stimulat.* 2014; 7: 849–854.

Passard A, Attal N, Benadhira R, Bresseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain J. Neurol.* 2007a; 130: 2661–2670.

Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain J. Neurol.* 2007b; 130: 2661–2670.

Peckys D, Landwehrmeyer GB. Expression of mu, kappa, and delta opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a 33P in situ hybridization study. *Neuroscience* 1999; 88: 1093–1135.

Peng J, Sarkar S, Chang SL. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 124: 223–228.

Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1517–1521.

Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage* 2007; 34: 310–321.

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

Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2010; 11: 1203–1210.

Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci. Lett.* 2004; 356: 87–90.

Pöllmann W, Erasmus L-P, Feneberg W, Straube A. The effect of glatiramer acetate treatment on pre-existing headaches in patients with MS. *Neurology* 2006; 66: 275–277.

Poreisz C, Csifcsák G, Antal A, Levold M, Hillers F, Paulus W. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport* 2008; 19: 193–196.

Putzki N, Katsarava Z. Headache in multiple sclerosis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010; 14: 316–320.

Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 262–267.

Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 1999; 5: 179–183.

Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF, et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2012; 13: 450–458.

Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J. Neurol.* 1990; 237: 300–302.

Rollnik JD, Wüstefeld S, Däuper J, Karst M, Fink M, Kossev A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *Eur. Neurol.* 2002; 48: 6–10.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2009; 120: 2008–2039.

Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol. Camb. Mass* 1990; 1: 43–46.

Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J. Neurosurg.* 2007; 107: 555–559.

Sampson SM, Kung S, McAlpine DE, Sandroni P. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *J. ECT* 2011; 27: 33–37.

Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog. Neurobiol.* 2005; 77: 353–395.

Schabrun SM, Hodges PW. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2012; 13: 187–194.

Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc. J. Société Can. Pour Trait. Douleur* 2011; 16: 445–450.

Schwenkreis P, Scherens A, Rönnau A-K, Höffken O, Tegenthoff M, Maier C. Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. *BMC Neurosci.* 2010; 11: 73.

Seifert F, Fuchs O, Nickel FT, Garcia M, Dörfler A, Schaller G, et al. A functional magnetic resonance imaging navigated repetitive transcranial magnetic stimulation study of the posterior parietal cortex in normal pain and hyperalgesia. *Neuroscience* 2010; 170: 670–677.

Seixas D, Foley P, Palace J, Lima D, Ramos I, Tracey I. Pain in multiple sclerosis: a systematic review of neuroimaging studies. *NeuroImage Clin.* 2014; 5: 322–331.

Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain* 2011; 152: 2477–2484.

Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial

direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2004; 24: 3379–3385.

Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63: 919–921.

Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J, et al. Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2013; 33: 11425–11431.

Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med. Care* 1988; 26: 724–735.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2001; 21: RC157.

Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J. Neurol.* 2003; 126: 2609–2615.

Sullivan MJ, D'Eon JL. Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J. Abnorm. Psychol.* 1990; 99: 260–263.

Summers J, Johnson S, Pridmore S, Oberoi G. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosci. Lett.* 2004a; 368: 197–200.

Summers J, Johnson S, Pridmore S, Oberoi G. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosci. Lett.* 2004b; 368: 197–200.

Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, et al. Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J. Physiol.* 2008; 586: 4489–4500.

Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005; 114: 473–481.

Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FW. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1089–1094.

Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, N Saito D, Arai N, Mochio S, et al. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 2004; 107: 107–115.

Taylor JJ, Borckardt JJ, Canterberry M, Li X, Hanlon CA, Brown TR, et al. Naloxone-reversible modulation of pain circuitry by left prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2013; 38: 1189–1197.

Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS. Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain* 2012; 153: 1219–1225.

Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 137–144.

de Tommaso M, Brighina F, Fierro B, Francesco VD, Santostasi R, Sciruicchio V, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex on laser-evoked potentials in migraine. *J. Headache Pain* 2010; 11: 505–512.

Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in the community: More under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154: 690–699.

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2006; 7: 281–289.

Torta DME, Legrain V, Algoet M, Olivier E, Duque J, Mouraux A. Theta Burst Stimulation Applied over Primary Motor and Somatosensory Cortices Produces Analgesia Unrelated to the Changes in Nociceptive Event-Related Potentials. *PloS One* 2013; 8: e73263.

Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2012

Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain* 2012; 153: 2048–2054.

Turrigiano GG. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell* 2008; 135: 422–435.

Tzabazis A, Aparici CM, Rowbotham MC, Schneider MB, Etkin A, Yeomans DC. Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. *Mol. Pain* 2013; 9: 33.

Vacca G, Marano E, Brescia Morra V, Lanzillo R, De Vito M, Parente E, et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2007; 28: 133–135.

Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T. Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *Pain* 2014; 155: 158–167.

Valmunen T, Pertovaara A, Taiminen T, Virtanen A, Parkkola R, Jääskeläinen SK. Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain* 2009; 142: 149–158.

Vermote R, Ketelaer P, Carton H. Pain in multiple sclerosis patients. A prospective study using the Mc Gill Pain Questionnaire. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1986; 88: 87–93.

Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufavre D, et al. [Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59)]. *Rev. Neurol. (Paris)* 2000; 156: 247–263.

Vernet M, Bashir S, Yoo W-K, Oberman L, Mizrahi I, Ifert-Miller F, et al. Reproducibility of the effects of theta burst stimulation on motor cortical plasticity in healthy participants. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2013

Viisanen H, Ansah OB, Pertovaara A. The role of the dopamine D2 receptor in descending control of pain induced by motor cortex stimulation in the neuropathic rat. *Brain Res. Bull.* 2012; 89: 133–143.

Viisanen H, Pertovaara A. Antinociception by motor cortex stimulation in the neuropathic rat: does the locus coeruleus play a role? *Exp. Brain Res.* 2010a; 201: 283–296.

Viisanen H, Pertovaara A. Roles of the rostroventromedial medulla and the spinal 5-HT(1A) receptor in descending antinociception induced by motor cortex stimulation in the neuropathic rat. *Neurosci. Lett.* 2010b; 476: 133–137.

Villani V, De Giglio L, Sette G, Pozzilli C, Salvetti M, Prosperini L. Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2012; 33: 1345–1353.

Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Ciuffoli A, Sette G. The use of ID migraine™ questionnaire in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2011; 32: 269–273.

Villanueva L, Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol. Res.* 1995; 28: 113–125.

Volz LJ, Benali A, Mix A, Neubacher U, Funke K. Dose-dependence of changes in cortical protein expression induced with repeated transcranial magnetic theta-burst stimulation in the rat. *Brain Stimulat.* 2013; 6: 598–606.

Vucic S, Burke T, Lenton K, Ramanathan S, Gomes L, Yannikas C, et al. Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2012; 18: 425–432.

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473–483.

Yılmaz B, Kesikburun S, Yaşar E, Tan AK. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 2014; 37: 397–400.

Yoo W-K, Kim Y-H, Doh W-S, Lee J-H, Jung K-I, Park D-S, et al. Dissociable modulating effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory and pain perception. *Neuroreport* 2006; 17: 141–144.

Zajicek JP, Ingram WM, Vickery J, Creanor S, Wright DE, Hobart JC. Patient-orientated longitudinal study of multiple sclerosis in south west England (The South West



Impact of Multiple Sclerosis Project, SWIMS) 1: protocol and baseline characteristics of cohort. *BMC Neurol.* 2010; 10: 88.

Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev. Neurosci.* 2004; 15: 253–266.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.

Zunhammer M, Busch V, Griesbach F, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. rTMS over the cerebellum modulates temperature detection and pain thresholds through peripheral mechanisms. *Brain Stimulat.* 2011; 4: 210–217.e1.

The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia Int. J. Headache* 2004; 24 Suppl 1: 9–160.